

## **Vodič za dijabetes, predijabetes i kardiovaskularne bolesti:**

### **Izvršni Sažetak**

**Grupa za dijabetes i kardiovaskularne bolesti Evropskog Udruženja za kardiologiju / ESC / i Evropske Asocijacije za dijabetes / EASD /**

*European Heart Journal ( 2007 ) 28, 88-136*

### **Sadržaj**

Preambula.....	89
Uvod.....	89
Definicija, klasifikacija i skrining Dijabetesa i predijabetesnih anomalija.....	90
Epidemiologija dijabetesa, IGH i KV rizik.....	93
Identifikacija osoba sa visokim rizikom za KVB ili dijabetes.....	96
Liječenje u cilju smanjenja kardiovaskularnog rizika.....	98
Liječenje kardiovaskularnih bolesti.....	106
Srčana slabost i dijabetes.....	112
Aritmije: atrijska fibrilacija i iznenadna srčana smrt.....	113
Periferna i cerebrovaskularna bolest.....	116
Intenzivna njega.....	118
Zdravstvena ekonomika i dijabetes.....	120
Reference.....	121

### **Preambula**

Vodič i dokumenti ekspertskog tima ima za cilj da prezentuje liječenje i preporuke temeljeno na relevantnim dokazima na pojedincu, a u cilju da pomogne ljekaru najbolju moguću strategiju liječenja za pojedinog pacijenta koji boluje od određenih tegoba uzimajući u obzir ne samo uticaj na ishod, već i risk benefit odnos određene dijagnostičke i terapijske procedure.

preporuke ESC za stvaranje vodiča mogu se naći na njihovom veb-sajtu.

ESC je odredio eksperte na tom polju da to uradi jednu razumljivu i kritičku evaluaciju upotrebe dijagnostičkih i terapijskih procedura i da procjeni risk benefit odnos preporučene terapije za liječenje i – ili prevencije datog stanja. snaga dokaza za ili protiv određene procedure ili liječenja se važe uzimajući u obzir ranije skale za stepenovanja i nivo dokaza sto je istaknuto

jednom kada se dokument finalizuje i odobri od svih eksperata uključenih u navedeni zadatak odnosi se drugim specijalistima na ponovno ispitivanje. ako je potrebno dokument se ponovo revidira da bi konačno bio odobren pred komitetom za vodiče i odabranim članovima odbora ESC.

ESC komitet za vodiče (CPG) nadzire i kordinira stvaranje novih vodiča i koncenzus dokumente ekspertske grupe koje su uradili radna grupa ekspertska grupa ili koncenzus paneli. izabrani eksperti za pisanje panela su zamoljeni da obezbjede saopštenja svih odnosa koji postoje i koji se mogu primjetiti da su stvarni i da postoji komflikt interesa. forme tih saopštenja se cuvaju u dosijeu EHH glavnom štabu ESC. komitet je isto tako odgovoran za potpise i tvrdnje ovih vodiča i ekspertskih koncenzus dokumenata.

### *Klase preporuka*

---

Klasa I dokaz i/ili opšta saglasnost da je dana dijagnostička procedura / liječenje povoljno i efikasno

Klasa II proturječni dokazi i/ili razlika u mišljenju o korisnosti/efikasnosti tretmana ili procedure

Klasa IIa procjena dokaza/mišljenja je na strani korisnosti/efikasnosti

Klasa IIb korisnost/efikasnost nije dovoljno dobro određena dokazima/mišljenjem

Klasa III dokaz ili opšta saglasnost da liječenje/procedura nije korisno a u nekim slučajevima može biti i štetno

---

---

### **Uvod:**

Diabetes i KVB se često pojavljuju kao dve strane novčića: DM se cijeni kao ekvivalent

### *Nivo dokaza*

---

- A Podaci dobijeni iz multiplih randomizovanih kliničkih studija ili meta-analiza
  - B Podaci dobijeni iz jedne randomizovane kliničke Studije ili iz velikih nerandomizovanih studija
  - C saglasnost mišljenja eksperata i/ili malih studija, retrospektivnih studija registri
-

koronarne bolesti i obratno, mnogi pacijenti sa ustanovljenom koronarnom bolesti imaju dijabetes ili predijabetes. Prema tome, krajnje je vrijeme da dijabetolozi i kardiolozi udruže svoje snage da bi poboljšali kvalitetu dijagnostike i liječenja miliona pacijenata koji imaju i KVB i metaboličku bolest zajedno. Kardiodijabetološki pristup nije samo od najvećeg značaja za korist ovih pacijenata već predstavlja instrument za daljnji progres na polju kardiologije i dijabetologije i prevencije.

ESC i EASD su prihvatili ovaj izazov te su razvili zajedničke vodiče za dijabetes i KVB zasnovane na dokazima. Eksperti sa obje strane su zamoljeni da formiraju radnu grupu. Suština pristupa je ocrтана u fig.1. Algoritam je stvoren da bi pomogao otkriti KVB u dijabetičara i vice versa, metaboličke bolesti u pacijenata sa koronarnom bolesti postavljajući tako bazu za odgovarajuću zajedničku terapiju.

Izvršni sažetak, skraćena verzija čitavog dokumenta, namijenjena je ljekarima praktičarima. Fokusiran je na pozadinu i na najrelevantnije reference koje su u pozadini datih preporuka. Detaljnije informacije se mogu naći u kompletnom tekstu. Brojne reference su iste kako u ovom sažetku tako i u kompletnom tekstu. Slike i tabele su ipak nabrojane u numeričkom nizu pa prema tome nemaju isti redni broj u obje verzije. Kompletni tekst sadrži i detaljna poglavlja koja govore o patofiziološkim vezama između glukozne abnormalnosti i KVB i dosta više informacija o ekonomskom aspektu dijabetesa i KVB. Kompletni tekst vodiča je dostupan na web stranama ESC/EASD ( [www.escardio.org](http://www.escardio.org) i [www.easd.org](http://www.easd.org) ).

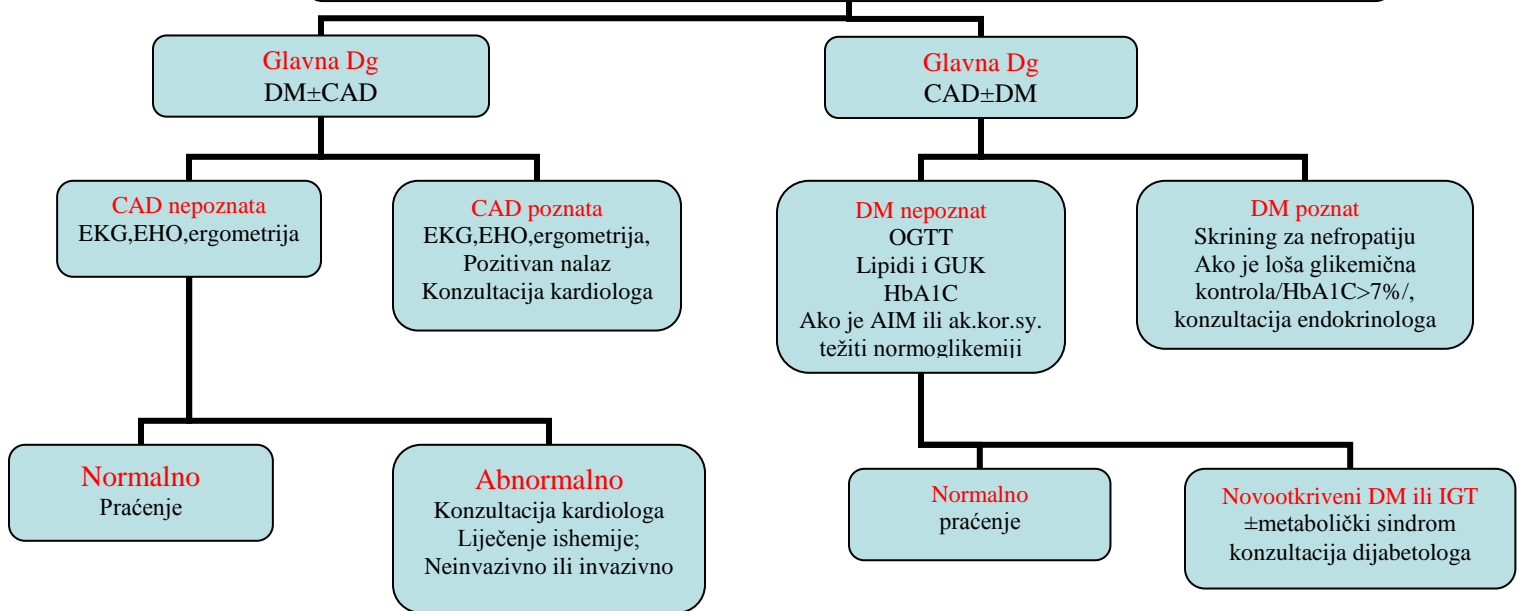
Privilegija je kopredsjedavajućeg raditi sa najboljim ekspertima iz ovih oblasti i davati ove vodiče svim kardiolozima i dijabetolozima. Želimo se zahvaliti svim članovima radne grupe koji su tako plemenito dijelili svoje znanje. Posebna hvala Prof. Carl Erik Mogensen za savjete u dijabetičkoj bolesti bubrega i mikroalbuminuriji. Zahvaljujemo ESC i EASD što su omogućili ostvarivanje ovog vodiča. Konačno, zahvaljujemo čitavom timu koji je napisao ovaj vodič posebno Veronici Dean za veoma značajnu pomoć.

Stockholm i Minhen Septembar 2006

Prof. Lars Ryden, Past-President ESC

Prof. Eberhard Standl, Vice President EASD

# KORONARNA BOLEST I DIJABETES MELITUS



## Definicija, klasifikacija i skrining za dijabetes i predijabetesne glukozne abnormalnosti

Preporuka	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Definicija i dijagnostička klasifikacija dijabetesa i oredijabetesnog stanja treba da je bazirana na osnovu nivoa rizika KVB komplikacija	I	B
Rani stadijumi hiperglikemije i asimptomatski Dijabetes tip 2 najbolje se dijagnostikuju OGT testom koji daje vrijednost glikemije našte i 2h od opterećenja	I	B
Primarni skrining za potencijalni dijabetes tip 2 najefikasnije se može uraditi korištenjem neinvazivnog skora rizika kombinovano sa dijagnostičkim OGTT u osoba sa visokim skorom rizika	I	A

<sup>a</sup>Klasa preporuke

<sup>b</sup>Nivo dokaza

DM je metabolička bolest multiple etiologije karakterisana hroničnom hiperglikemijom sa promjenama u metabolizmu ugljenohidrata, lipida i proteina koje nastalo iz defekta inzulinske sekrecije, akcije ili njihove kombinacije. Tip 1 dijabetesa nastaje zbog potpunog nedostatka endogene pankreasne produkcije inzulina dok u tipu 2 dijabetesa porast glikemije nastaje zbog kombinacije genetske predispozicije, nezdravog načina ishrane, fizičke inaktivnosti i porasta u tjelesnoj težini sa centralnom distribucijom što dovodi do složenih patofizioloških procesa. DM je udružen sa specifičnim oštećenjima organa zbog mikrovaskularne bolesti ( dijabetične komplikacije ). Pacijenti sa

dijabetesom su isto tako u posebnom riziku za kardiovaskularnu, cerebrovaskularnu i bolest perifernih arterija.

## **Definicija i klasifikacija dijabetesa**

WHO i ADA su definirali kriterijume za glukometaboličke poremećaje / tabela 1 /. Klasifikacija dijabetesa / tabela 2 / sadrži etiološke tipove i različite kliničke stadije hiperglikemije. Postoje 4 glavne etiološke kategorije dijabetesa i to su diabetes tip 1, tip 2, ostali specifični tipovi i gestacioni dijabetes.

*Tip 1 dijabetes.* Karakterisan je deficitom inzulina zbog destruktivne lezije beta ćelija, tipičan za mlađe ljude ali se može pojaviti u svakoj dobi. Ljudi koji imaju antitijela na pankreasne beta ćelije kao At na glutamičnu kiselinu i dekarboksilazu, skloni su da razviju ili tipični akutni početak dijabetesa ili sporo-progresivni inzulins-zavisni dijabetes.

Tip 2 dijabetes. Uzrokovan je kombinacijom smanjene inzulinske sekrecije i smanjene inzulinske senzitivnosti. Rani stadij je karakterisan sa inzulinskom rezistencijom koja uzrokuje postprandijalnu hiperglikemiju zatim slijedi deterioracija prve faze izlučivanja inzulina do povećavanja konc. glukoze u krvi. Tip 2 dijabetesa obuhvata preko 90 % dijabetičara u odrasloj dobi, tipično nakon srednjeg doba. Pacijenti su često fizički inaktivni i gojazni.

*Gestacioni dijabetes.* Sastoji se od svakog glukoznog poremećaja koji se razvije tokom trudnoće i nestaje nakon poroda. Otprilike 70 % žena sa gestacionim dijabetesom oboliće od dijabetesa tokom vremena.

Aktualni dijagnostički kriterijumi koje su izdali ADA i WHO su trenutno pod revizijom, a obnovljeni kriteriji će biti uskoro i objavljeni. WHO preporue za glukometaboličku klasifikaciju su temeljene na mjerenje i jutarnje i postprandijalne glikemije 2h nakon oralnog unosa glukoze i WHO preporuča da se uradi OGTT test sa 75 gr. glukoze u slučaju da nema jasne hiperglikemije. Granične vrijednosti za dijabetes našte i nakon 2h su primarno određene vrijednostima gdje prevalencija dijabetične retinopatije počinje da raste. Iako je makrovaskularna bolest glavni uzrok smrti u ljudi sa dijabetesom tip 2 i IGT, makrovaskularna bolest nije uzeta u obzir u ovoj klasifikaciji. National Diabetes Data Group i WHO skovali su naziv IGT, intermedijarna kategorija između normalne glukozne tolerancije i dijabetesa. ADA i WHO konzultacije predložili su neke promjene u dg. kriterijima za dijabetes i uveli novu kategoriju nazvanu IFG / oštećena tolerancija našte /.

ADA je nedavno predložila da donja granica za IFG bude 5,6 mmol/l što je kritikovano i nije prihvaćeno od strane WHO ekspertske grupe koja preporuča i dalje graničnu

vrijednost od 6,1mmol/l donijeto 1999 u WHO konzultacijama. Ovi kriteriji su revidirani 2005 u WHO ekspertsjoj grupi.

**Tabela 1** Kriterijumi korišteni za glukometaboličku klasifikaciju prema WHO ( 1999 ) i ADA ( 1997 i 2003 ) vrijednosti su izražene kao glukoza iz venske plazme

Glukometabolička Kategorija	izvor	Klasifikacioni kriterij ( mmol/L /mg/dL/)
normalna glukozna regulacija (NGR)	WHO	FPG<6.1 (110) + 2h PG < 7.8 ( 140 )
	ADA (1997)	FPG<6.1 (110)
	ADA (2003)	FPG<5.6 (100)
Oštećena tolerancija glukoze našte (IFG)	WHO	FPG $\geq$ 6.1 (110) i <7.0 (126) i +2h PG <7.8 (140)
	ADA (1997)	FPG $\geq$ 6.1 (110) i <7.0 (126)
	ADA (2003)	FPG $\geq$ 5.6 (100) i <7.0 (126)
Oštećena tolerancija glukoze (IGT)	WHO	FPG<7.0 (126), +2h PG $\geq$ 7.8 i <11.1 (200)
oštećena glukozna homeostaza (IGH)	WHO	IFG ili IGT
Diabetes mellitus (DM)	WHO	FPG $\geq$ 7.0 (126 ili 2h PG $\geq$ 11.1 (200)
	ADA (1997)	FPG $\geq$ 7.0 (126)
	ADA (2003)	FPG $\geq$ 7.0 (126)

U cilju standardizacije glukoznih odrednica, plazma se preporuča kao primarni uzorak. Različita oprema koristi ili punu krv ili vensku ili kapilarnu krv. Granične vrijednosti za ove slučajeve su prikazane u tabeli 3.

Glukometabolička kategorizacija temeljena na FPG može da se razlikuje od one bazirane na postprandijalnom unosu glukoze nakon 2h. Normalna FPG zahtijeva sposobnost adekvatne bazalne inzulinske sekrecije i odgovarajuću hepaticnu inzulinsku senzitivnost koja kontrolira hepaticno otpuštanje glukoze. Za vrijeme OGTT, normalan odgovor na apsorpciju glukoznog opterećenja predstavlja i supresija hepaticnog stvaranja glukoze i povećavanje hepaticne i periferne utilizacije glukoze. Da bi se održao normalan nivo glukoze u krvi nakon opterećenja neophodna je adekvatna dinamika sekretornog

odgovora beta ćelija, količina i vrijeme kao i hepatična i muskularna inzulinska senzitivnost.

**Tabela 2** Etiološka klasifikacija glikemičnih poremećaja<sup>a</sup>

---

Tip 1 (destrukcija β ćelija, obično dovodi do potpunog nedostatka inzulina )  
Autoimuni  
Idiopatski

Tip 2 ( rangiran od predominantno inzulinske rezistencije sa relativnim nedostatkom inzulina do mpredominantno sekretornim defektom sa ili bez inzulinske rezistencije )

Ostali specifični tipovi

- Genetski defekti β-ćelijske funkcije
- Genetski defekti u djelovanju inzulina
- Bolesti egzokrinog pankreasa
- Endokrinopatije
- Dijabetes indukovani lijekovima ili hemijskim subst.(npr.kortizon, BBs, tiazidi, anti-Depresivi i sl.)
- Infekcije
- Rijetke forme imunološki posredovanog dijabetesa
- Ostali genetski sindromi udruženi sa dijabetesom (npr.Down sy, Friedreichsova ataksija, Klinefertov sy, Wolframov sy i sl. )

Gestacioni dijabetes<sup>b</sup>

---

<sup>a</sup>Kako se otkrivaju dodatni subtipovi, predpostavlja se da će biti reklasifikovani u svoju specifičnu kategoriju

<sup>b</sup>Uključuje ranije kategorije gestacione oštećene tolerancije glukoze (IGT) i gestacioni dijabetes

**Tabela 3** Konverzioni faktor između plazmatske vrijednosti glukoze i ostalih odrednica

---

Plazmatska glukoza(mmol/L) = 0.558 + 1.119 x glukoza u punoj krvi (mmol/L)

Plazmatska glukoza(mmol/L) = 0.102 + 1.066 x glukoza u kapilarnoj krvi (mmol/L)



Plazmatska glukoza(mmol/L) = - 0.137 + 1.047 x glukoza u serumu (mmol/L)

---

## **Glikozirani hemoglobin**

Glikozirani hemoglobin je korisna mjera efikasnosti terapije dijabetesa, predstavlja integriranu sumaciju cirkadijalnog ritma glukoze u proteklih 6-8 sedmica ekvivalentnu životnom vijeku eritrocita. HbA1C nikada nije bio preporučen kao dijagnostički test za dijabetes i nesenzitivan je u nižem opsegu mjerenja. Normalan HbA1C ne može isključiti prisutnost dijabetesa ili IGT.

## **Markeri glukometaboličkih perturbacija**

Poteškoća u dijagnosticiranju dijabetesa predstavlja nedostatak jedinstvenog markera koji bi odvojio ljude sa dijabetesom, IGT ili IFG od ljudi sa normalnim glukoznim metabolizmom. O upotrebi dijabetičke retinopatije se već diskutovalo. Ograničenje predstavlja činjenica da ova komplikacija postane evidentna tek nakon nekoliko godina od početka izloženosti hiperglikemiji. Iz toga slijedi da totalni mortalitet i KVB nisu uzete u obzir u definisanju ovih glukoznih kategorija koje nose značajno povećan KVB rizik. Ipak, najveća većina ljudi sa dijabetesom umire od KVB, i asimptomatske glukometaboličke perturbacije više nego dvostruko povećavaju mortalitet i rizik od infarkta miokarda i moždanog udara / ICV /. S obzirom da većina ljudi sa dijabetesom tip 2 dobije jedan od oblika KVB koja je značajno ozbiljnija i skuplja komplikacija dijabetesa od retinopatije, KVB se mora uzeti u obzir kada se definišu granične mjere za glukozu / cutpoint /.

## **Sličnosti između FPG i glukoze 2 h poslije opterećenja**

DECODE studija je pokazala da je mortalitet u osoba sa povišenim FPG proporcionalan sa konkomitantnim porastom glukoze 2 h nakon opterećenja. Prema tome, trenutna granična vrijednost od >11,1 mmol/l bila bi previsoka. Primjećeno je da iako je FPG > 7 mmol/l i glikemija > 11,1 mmol/l 2 h nakon opterećenja nekada prepoznaje pojedince sa dijabetesom, ti nalazi se često ne podudaraju. U DECODE studiji regrutovani pacijenti sa dijabetesom bilo sa jednim kriterijumom ili sa njihovom kombinacijom, samo su 28 % pacijenata imala oba kriterijuma, 40 % je imalo povišenu glikemiju našte, a 31 % povišenu glikemiju nakon 2h od opterećenja. Među pacijentima koji su imali povišenu glikemiju nakon 2h od opterećenja, 52 % nije zadovoljilo kriterijum našte a 59 % koji su zadovoljili kriterijum našte nisu zadovoljili kriterijum 2h nakon opterećenja.

## **Skrining za nedijagnostikovani dijabetes**

Nedavne procjene sugerišu da 195 miliona ljudi imaju dijabetes. Ovaj broj će narasti na 330 miliona, možda čak i do 500 miliona do 2030 g. Više od 50 % svih pacijenata sa dijabetesom tip 2 su nedijagnostikovani s obzirom na činjenicu da ostaju asimptomatski godinama. Otkrivanje ovih pacijenata je važno za javno zdravstvo i svakodnevnu kliničku praksu. Masovni skining se ne preporuča zbog još neodređenih dokaza da će prognoza ovih pacijenata biti poboljšana ranim otkrivanjem i liječenjem. Indirektni dokazi sugeriraju da bi skining mogao biti koristan, poboljšavajući mogućnost prevencije KV komplikacija. Nadalje, ljudi sa IGT mogu imati koristi od promjene životnog stila ili farmakološke intervencije u cilju smanjenja ili odgađanja progresije dijabetesa.

## **Otkrivanje ljudi sa visokim rizikom za dijabetes**

Tipično, ljudi koji imaju visok rizik za dijabetes kao i oni sa asimptomatskim dijabetesom nisu svjesni u kakvom se stanju nalaze. Iako je mnogo pažnje uloženo za otkrivanje nedijagnostikovanih dijabetičara, tek nedavno se pažnja posvetila onima sa manjim stepenom glukometaboličkih abnormalnosti koji imaju isti stepen riziko faktora kao i oni sa dijabetesom. Postoje 3 glavna pristupa za ranu detekciju:

- Mjerenje glukoze u krvi u cilju preciznog određivanja prevalencije oštećene glukoze homeostaze, što će isto tako otkriti nedijagnostikovani dijabetes
- Korištenje demografskih i kliničkih karakteristika prethodnih laboratorijskih testova da bi se odredio budući početni dijabetes, strategija koja sadašnji glikemični status čini nepouzdanim
- ankete- bazirane na informacijama o faktorima koji pružaju informacije o prisutnosti i proširenosti brojnih etioloških faktora za tip 2 dijabetes, strategija koja isto tako sadašnji glikemični status čini nepouzdanim

Zadnja dva pristupa služe kao primarni, isplativi metod za skining otkrivajući subgrupu u kojoj testiranje glikemije u krvi može donijeti poseban upjeh. Druga opcija je posebno prikladna za određene grupe, uključujući one sa preegzistirajućom KVB i žene koje su imale gestacioni dijabetes, dok je treća opcija prikladnija za opštu populaciju / slika 3 /. Testiranje glikemije je neophodno kao sekundarni korak u sva tri pristupa da bi se precizno odredio nivo glukometaboličke abnormalnosti jer inicijalni skining nije dijagnostički.

Postojeće diskusija o pitanju senzitivnosti i specifičnosti navedenih pristupa. Pogrešna klasifikacija može biti problem samo u prvom pristupu s obzirom da ostala dva uzimaju u obzir i faktore rizika pa su stoga manje podložni pogrešnoj klasifikaciji, a i sam pristup daje za pravo da sugeriše promjenu životnog stila. Dodatna mjerenja glikemija će

doprineti još određenoj informaciji glikemičnog statusa, ali manji broj testova doprinosi većoj nesigurnosti. Ako strategija ne sadrži OGTT u bilo kojem stadiju, individualna glukozna tolerancija se nemože odrediti. Glikemija našte i HbA1C nam neće pokazati informacije o promjenama glikemije nakon obroka ili opterećenja glukozom.

Neophodno je odvojiti 3 različita scenarija:

- opšta populacija
- osobe sa pretpostavljenim metaboličkim abnormalnostima uključujući gojaznem hipertenzivne ili one sa pozitivnom porodičnom anamnezom za dijabetes
- pacijenti sa KVB

Kada pacijenti sa KVB imaju glukometaboličke abnormalnosti, u većini slučajeva povišena je vrijednost glukoze 2 h nakon opterećenja u OGTT testu dok je glikemija našte često normalna. Prema tome, samo mjerenje glukoze našte bi u ovih pacijenata trebalo izbjegavati. S obzirom da su pacijenti sa KVB pod povišenim rizikom, nema potrebe izračunavati rizik posebno za dijabetes, ali je neophodno uraditi OGTT.

U opštoj populaciji odgovarajuća strategija bi bila prvo procjena riziko faktora kao primarni skrining kombinovano sa sljedstvenim određivanjem glukoze kod pojedinaca sa prepoznatim povišenim rizikom. Ovaj način prediktuje 10 godišnji rizik za dijabetes sa 85 % preciznosti, a pomaže da se otkriju osobe sa asimptomatskim dijabetesom ili abnormalnom glukoznom tolerancijom.

---

## Upitnik za procjenu rizika za diabetes tip 2

## Finska asocijacija za dijabetes

---

Zaokruži svoj izbor i zbroji bodove

### 1. Godište

- 0b. Ispod 45 g.
- 2b. 45-54 godina
- 3b. 55-64 godina
- 4b. Preko 64 godine

### 2. Indeks tjelesne mase

- 0b. Ispod 25 kg/m<sup>2</sup>
- 1b. 25-30 kg/m<sup>2</sup>
- 3b. Više od 30 kg/m<sup>2</sup>

### 3. Obim struka mjereno ispod rebra /obično u razini pupka/

#### MUŠKARCI

- 0b. manje od 94cm
- 3b. 94-102 cm
- 4b. Više od 102 cm

#### ŽENE

- manje od 80 cm
- 80-88 cm
- više od 88 cm

### 4. dali imate najmanje 30 minuta fizičke aktivnosti tokom dana /uključujući normalnu dnevnu aktivnost/?

- 0b. Da
- 2b. Ne

### 6. Jeste li ikada uzimali antihipertenzive redovno

- 0b. Ne
- 2b. Da

### 7. Dali je ikada naden povišen šećer u krvi / npr. tokom pregleda za vrijeme boolesti ili trudnoće /

- 0b. Ne
- 5b. Da

### 8. Dali neko od vaše bliže porodice ima dijagnostikovan dijabetes / tip 1 ili 2 / ?

- 0b. Ne
- 3b. Da; deda, tetka, stric, ili prvi rođak / ali ne roditelji, brat ili sestra i djeca /
- 5b. Da; roditelji, brat ili sestra ili djeca

---

### Ukupan iznos rizika

Rizik za razvoj dijabetesa tipa 2 u sljedećih 10 g. je:

manje od 7; **Nizak** – 1 od 100 će dobiti dijabetes

7-11; **lako povišen** – 1 od 25 će dobiti dijabetes

12-14; **umjeren** – 1 od 6 će dobiti dijabetes

**5. Koliko često jedete voće, povrće ili zrnevlje?**

- 0b. Svaki dan  
1b. Ne svaki dan

15-20; **visok** – 1 od 3 će dobiti dijabetes  
preko 20; **veoma visok** – 1 od 2 će dobiti dijabetes

-----

**Epidemiologija dijabetesa, IGH i kardiovaskularni rizik**

Preporuke	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Odnos između hiperglikemije i KVB treba gledati kao kontinuum. Za svaki 1% porasta u HbA1C, definisan je povećan rizik za KVB	I	A
Rizik od KVB u osoba sa ispoljenim dijabetesom je povećan za 2-3x za muškarce i 3-5x za žene u odnosu na osobe koje nemaju dijabetes	I	A
Informacija o postprandijalnoj glukozi daje bolje informacije o budućem riziku za KVB od glikemije našte i povišena postprandijalna glukoza isto tako prediktuje povećan KV rizik u osoba sa normalnim vrijednostima glikemije našte	I	A
Glukometabolička perturbacija nosi posebno visok rizik Za KV morbiditet i mortalitet u žena koje S obzirom na ovaj podatak zahtijevaju posebnu pažnju	IIa	B

<sup>a</sup>Klasa preporuke

<sup>b</sup>Nivo dokaza

**Prevalencija kategorija bolesti i godište**

**Plazmatska glukoza: godište i pol**

Prosječna glukoza nakon 2 h od opterećenja raste sa starošću u Evropskoj populaciji, posebno nakon 50. godine. Žene imaju značajno višu plazmatsku glikemiju nakon 2 h od muškaraca, posebno nakon 70.godine vjerovatno zbog lošijeg preživljavanja muškaraca u poređenju sa ženama. Prosječna FPG raste samo neznatno sa godinama. Viša je u muškaraca nego u žena u periodu od 30 – 69. godine a postaje viša u žena nakon 70. godine.

## **Prevalencija dijabetesa i IGT**

Prevalencija dijabetesa vezana za starost raste sa godinama starosti do 70 – 80 godine i u muškaraca i u žena / slika 4 /. Prevalencija je manja od 10 % u osoba sa 60 g., i 10-20 % između 60 i 69 g.; 15 – 20 % u najstarijoj grupi imaju prethodno dijagnostikovan dijabetes, a sličnu proporciju imaju i skrining-otkriveni asimptomatski dijabetičari. Ovo sugerira da je rizik za dijabetes tokom života u Evropi 30 – 40 %.

Prevalencija IGT linearno raste sa godištem ali IFG ne. U sredovječnih ljudi prevalencija glukometaboličkih abnormalnosti iznosi oko 15 %, dok u starijih Evropljana 35 – 40 %. Prevalencija dijabetesa i IGT definisana izolovanom glikemijom nakon 2h poslije opterećenja je viša u žena nego u muškaraca, ali prevalencija dijabetesa i IFG dijagnostikovana glikemijom našte je viša u muškaraca nego u žena.

## **Dijabetes i koronarna bolest / CAD/**

Koronarna bolest je načešći uzrok smrti u odraslih ljudi u Evropi sa dijabetesom. Nekoliko studija je pokazalo da je rizik za koronarnu bolest 2-3x veći od onih koji nemaju dijabetes. Postoje široke razlike u prevalenciji koronarne bolesti kod pacijenata sa dijabetesom tip 1 ili tip 2 i isto tako između raznih populacija. U EURODIAB IDDM Complication Study, koja je uključila 3250 pacijenata sa tip 1 dijabetesom iz 16 Evropskih zemalja, prevalencija KVB je bila 9 % u muškaraca i 10 % u žena sa porastom procenta sa godinama i trajanjem dijabetesa ( 6 % u grupi 15-29 g., do 25 % u grupi 45-59 g. ).

U tipu 1 rizik od CAD dramatično raste sa početkom dijabetične nefropatije. Do 29 % pacijenata sa dijabetesom tip 1 koji je počeo u djetinjstvu i sa nefropatijom će nakon 20 g. trajanja dijabetesa imati CAD u poređenju sa 2-3 % u sličnih pacijenata bez nefropatije. Nekoliko studija je poredilo veličinu rizika za CAD udruženu sa anamnezom tipa 2 dijabetesa i u prisutnosti prethodne CAD. U 51735 Finaca, oba pola, starosti od 25-74 g., koji su praćeni u prosjeku 17 g., sa obuhvaćenim 9201 smrtna ishoda, kombinovana proporcija opasnosti za koronarni mortalitet, prilagođen za ostale riziko faktore, u muškaraca sa dijabetesom, sa miokardnim infarktom i sa obje bolesti je iznosio 2.1 ; 4.0 ; i 6.4. Isti odnosi za žene su iznosili 4.9 ; 2.5 i 9.4. Proporcija opasnosti za totalni mortalitet je iznosila 1.8 ; 2.3 i 3.7 u muškaraca i 3.2 ; 1.7 i 4.4 u žena. Dijabetičari oba pola su imali uporedive mortalitetne odnose, dok je koronarni mortalitet bio značajno viši u muškaraca.

Prema tome, anamneza dijabetesa i miokardnog infakta značajno povećava mortalitet od KVB ali i svih drugih uzroka. Relativni efekat dijabetesa je veći u žena nego u muškaraca, dok je relativni efekat anamneze miokardnog infarkta bio više značajan u muškaraca. Povećani rizik za CAD u osoba sa dijabetesom se samo djelomično objašnjava sa konkomitantnim faktorima rizika uključujući hipertenziju, gojaznost, dislipidemiju i pušenje. Prema tome, dijabetes ili hiperglikemija sama za sebe i njene

konsekvence su veoma važne za povećan rizik za CAD i pripadajući mortalitet. Daljnja pomoć u ovom važnom odnosu između dijabetesa i miokardnog infarkta se dobila iz Interheart Study. Diabetes povećava rizik za više od 2 – 3 x i u žena i muškaraca a nezavisno od etničke pripadnosti.

## **IGH / oštećena glukozna homeostaza / i CAD**

### ***Kardiovaskularni rizik i postprandijalna hiperglikemija***

Glavni nesporazum u klasifikaciji glukozne homeostaze u kriterijima WHO i ADA je u tome dali dijabetes treba dijagnosticirati sa vrijednosti glikemije našte ili 2 h nakon opterećenja. Prema tome, klinički je značajno kako su ova dva entiteta povezana sa mortalitetom i rizikom za KVB. U Japanese Funugata Diabetes Study analiza preživljavanja zaključuje da je IGT ali ne i IFG riziko faktor za KVB. U nedavnoj Finnish Study IGT je na početku bio nezavisni prediktor incidencije KVB i preranog mortaliteta od svih uzroka kao i od KVB, nalaz koji je saglasan sa razvojem klinički evidentnog dijabetesa tokom praćenja. The Chicago Heart Study na 12 000 ljudi koji nemaju anamnezu za dijabetes pokazala je da bijelci sa asimptomatskom hiperglikemijom / 1 h glukoza > 11,1 / imaju povećan rizik za mortalitet od KVB u poređenju sa onima koji imaju nižu glukozu u krvi nakon opterećenja / < 8,9 mmol/l posle 1 h /. Nekoliko studija je procjenjivalo udruženost KVB sa glikemijom našte i nakon 2 h od opterećenja. Na osnovu longitudinalne studije na Mauricijusu, Shaw i sar. pokazuje da ljudi sa izolovanom hiperglikemijom nakon 2h od opterećenja imaju duplo veći mortalitet od KVB u poređenju sa osobama koje nisu dijabetičari dok nije bilo značajnog porasta u mortalitetu kod osoba sa izolovanom povišenom glikemijom našte / GUK > 7,0 mmol/l / i povećanom nakon 2h.

Najubjedljiviji dokaz za vezu između abnormalne glukozne tolerancije i povišenog rizika za KVB daje DECODE Study u kojoj su analizirani podaci iz više od 10 prospektivnih Evropskih kohortnih studija sa više od 22 000 ispitanika. Stopa smrti od svih uzroka, CAD i KVB je bila viša kod dijabetičara dijagnostikovanih sa povišenom glikemijom nakon 2 h od opterećenja od onih koji nisu ispunili taj kriterij. Značajno povećan mortalitet je bio zapažen u osoba sa IGT, dok nije razlike u mortalitetu između osoba sa oštećenom tolerancijom i onima sa normalnom glikemijom našte.

Multivarijantna analiza pokazuje da visoka glikemija nakon 2h prediktuje mortalitet od svih uzroka, CAD i KVB nakon podešavanja za ostale faktore rizika za KVB, ali visoka glikemija našte sama za sebe to nemože. Visoka glikemija nakon 2h je prediktor za smrt, nezavisno od glikemije našte dok je povišen mortalitet u ljudi sa povišenom glikemijom našte uglavnom povezan sa simultanom elevacijom glikemije nakon 2h. Najveći absolutni broj viška KVB mortaliteta je primjećen u osoba sa IGT, posebno u onih sa normalnom glikemijom našte. Odnos između glikemije nakon 2h od opterećenja i mortaliteta je linearan dok takav odnos nije viđen u onih sa povišenom glikemijom našte.

## **Glikemična kontrola i kardiovaskularni rizik**

Iako je nekoliko studija nedvosmisleno potvrdila da hiperglikemija nakon 2 h od opterećenja povećava morbiditet i mortalitet od KVB, i dalje ostaje da se dokaže da snižavanje hiperglikemije nakon 2 h smanjuje taj rizik. U toku su studije, ali do sada su podaci o tome veoma oskudni. Druga krajnja tačka analize STOP-NIDDM Studije / Study TO prevent NIDDM / otkriva statistički značajno smanjenje u stopi KVB u osoba sa IGT koji su primali akarbozu. Ako znamo da akarboza specifično smanjuje postprandijalne ekscurzije ovo je prvi dokaz da smanjenje postprandijalne glukoze može dovesti do smanjenja broja slučajeva sa KVB. Ipak treba napomenuti da je snaga ove analize mala zbog malog broja slučajeva.

Najveća studija u pacijenata sa DM tip 2 do sada, United Kingdom prospective Diabetes Study ( UKPDS ) nije «osnažena» da testira hipotezu da smanjenje glikemije intenzivnim tretmanom može smanjiti rizik od miokardnog infarkta, iako je bilo smanjenje od 16 % ( marginalnog značaja ) u intenzivno tretiranih pacijenata u poređenju sa konvencionalno tretiranim. U ovoj studiji nisu mjerene postprandijalne ekscurzije glukoze i tokom 10- godišnjeg praćenja, razlika u c HbA1C između intenzivne i konvencionalne grupe je bila samo 0,9 % ( 7.0 vs 7.9 % ). Nadalje, lijekovi korišteni za intenzivni tretman, sulfonilurea, dugodjelujući inzulin i metformin uglavnom utiču na glikemiju našte, ali ne i na postprandijalne glukozne ekscurzije.

The German Diabetes Intervention Study koja je regrutovala novodijagnostikovane pacijente sa dijabetesom tip 2, do sada predstavlja jedinu interventnu studiju koja je pokazala da kontrola postprandijalne hiperglikemije ( GUK mjeren 1 h nakon doručka ) ima veći uticaj na KVB i sve uzroke mortaliteta nego kontrola glikemije našte. Tokom 11-godišnjeg praćenja, slaba kontrola glikemije našte nije značajno povećala rizik od miokardnog infarkta ili mortalitet, dok je slaba kontrola vs. dobra kontrola postprandijalne glikemije bila udružena sa značajno većim mortalitetom. Dodatnu podršku daje meta-analiza 7 dugotrajnih studija koje su koristile akarbozu u pacijenata sa dijabetesom tip 2. Rizik za miokardni infarkt je bio značajno niži u pacijenata koji su pri mali akarbozu u poređenju sa onima koji su primali placebo.

## **Polna razlika u CAD u odnosu na dijabetes**

U populaciji sredovječnih ljudi muškarci imaju 2-5x veći rizik za CAD od žena. The Framingham Study je prva naglasila da žene sa dijabetesom gube svoju relativnu zaštitu protiv CAD u poređenju sa muškarcima. Razlog za relativno viši rizik za CAD u žena dijabetičara je još uvijek nejasan. Meta-analiza 37 prospektivnih kohortnih studija, uključila je 447 064 dijabetičara, proračunat je rizik koji se odnosi na pol a za fatalnu CAD. CAD mortalitet je bio viši u pacijenata sa dijabetesom nego u onih bez dijabetesa ( 5.4 vs. 1.6 % ). Sveukupni rizik među ljudima sa i bez dijabetesa je bio značajno veći u žena sa dijabetesom 3.5 ( 95% CI 2.70-4.53 ) nego u muškaraca sa dijabetesom 2.06 ( 1.81-2.34 ).

## **Glukozna homeostaza i cerebrovaskularna bolest**

### **Diabetes i moždani udar**

Cerebrovaskularna bolest je predominantno dugotrajan uzrok morbiditeta i mortaliteta u pacijenata i sa tip 1 i tip 2 dijabetesa. Od prve observacije prezentovane u Framinghenskoj studiji, nekoliko velikih populacionih studija je potvrdilo porast frekvencije moždanog udara u dijabetičkoj populaciji. Dijabetes je bio najjači samostalni faktor rizika za moždani udar ( rel.rizik 3.4 za muškarce i 4.9 za žene ) u prospektivnoj studiji iz Finske sa praćenjem tokom 15 godina. DM može isto tako uzrokovati mikroaterome u malim krvnim sudovima što dovodi do lakunarnog udara, jednog od opštih subtipova ishemičnog moždanog udara. Pacijenti sa moždanim udarom i dijabetesom ili hiperglikemijom u akutnoj fazi udara imaju veći mortalitet, lošiji neurološki ishod i ozbiljniju nesposobnost od onih koji nemaju dijabetes. Značajno je manje informacija koje se tiču rizika od moždanog udara u dijabetesu tip 1 nego u tipu 2. WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes pokazuje povećan cerebrovaskularni mortalitet u tipu 1 dijabetesa ipak sa znatnim varijacijama među pojedinim državama. Podaci iz nacionalne kohorte od više od 5 000 Finaca sa dijabetesom tip 1 koji je nastao u djetinjstvu pokazuje da do 50. g.( i.e.nakon 20-40 g.sa dijabetesom ) rizik za akutni moždani udar je isti kao i akutni koronarni akcident bez razlike u polu. Prisutnost dijabetičke nefropatije je bio najjači prediktor moždanog udara uzrokujući 10x porast rizika.

### **IGT i moždani udar**

Značajno manje se zna o frekvenciji asimptomatskog dijabetesa i IGT u pacijenata sa moždanim udarom. U nedavnoj Austrian Study koja je uključila 238 pacijenata, 20% je imalo dijabetes od ranije, 16% novodijagnosticiran dijabetes, 23% IGT a samo 0,8% IFG. Prema tome, samo 20% je imalo normalnu glukoznu homeostazu. Daljnih 20% je imalo hiperglikemične vrijednosti ali nisu mogli biti klasifikovani zbog nedostataka podataka iz OGTT. U Italijanskoj studiji od 106 pacijenata sa akutnim ishemičnim moždanim udarom i bez anamneze o dijabetesu, 81 pacijent ( 84% ) je imao abnormalni metabolizam glukoze na otpustu ( 39 % IGT i 27 % novoootkriveni dijabetes ) i 62 ( 66 % ) nakon 3 mjeseca.

### **Prevenција CAD u osoba sa IGH**



Iako trend za KVB mortalitet u razvijenim zemljama pokazuje značajnu silaznu putnju u zadnjih nekoliko decenija, pokazano je da je taj trend u dijabetičara manji ili ne postoji. Nedavne studije pokazuju smanjenje u stepenu incidencije KVB u dijabetičara za 50%. Absolutni rizik za KVB ipak ostaje 2-3x veći od osoba bez dijabetesa. Potrebno je više podataka da bi se ocijenilo ovo pitanje u Evropskoj populaciji. Neophodno je dokazati da prevencija i kontrola hiperglikemije može smanjiti mortalitet, KVB i ostale kasne komplikacije tipa 2 djabetesa. Isto tako postoji i potreba da se ponovno razmotre granične vrijednosti da se dijagnostikuje hiperglikemija. Većina preranih smrti koje su u odnosu sa IGH dešava se u ljudi sa IGT što sprečava potrebu za pojačanom pažnjom na ljude sa hiperglikemijom nakon 2h od opterećenja. Prvi korak bi trebao da bude otkrivanje takvih ljudi kroz sistematski skrining visokorizičnih grupa ( vidi poglavlje o definiciji, klasifikaciji i skriningu osoba sa dijabetesom, predijabetesnim glukoznim anomalijama ). Najbolji način prevencije negativnih zdravstvenih konsekvencija hiperglikemije jeste prevencija razvoja dijabetesa tip 2. Kontrolirane kliničke studije u asimptomatskih osoba sa hiperglikemijom su u toku ali će rezultati biti dostupni tek nakon nekoliko godina. Dogle, jedini način da se donese odluka o kliničkom liječenju u takvih pojedinaca ostaje povezivanje podataka iz observacionih epidemioloških i patofizioloških studija.

**Identifikacija osoba sa visokim rizikom za KVB i diabetes**

Preporuka	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Metabolički sindrom identifikuje ljude Koji su u većem riziku od opšte populacije, Iako nemora dati bolju predikciju KV rizika Od skora temeljenog na glavnim faktorima Rizika za KVB (pritisak, pušenje i serumski Holesterol)	II	B
Postoji nekoliko metoda za procjenu KV rizika I oni se mogu primjeniti i na dijabetičare i na Osobe koje nemaju dijabetes	I	A
Ocjena predikcije rizika za dijabetes tip 2 Trebalo da bude dio rutinske zdravstvene službe a koristeći dostupne metode	II	A
Pacijenti koji nemaju dijabetes a imaju kardiovaskularnu bolest treba da urade OGTT	I	B
Osobe sa visokim rizikom za dijabetes tip 2 trebaju biti savjetovani o odgovarajućem životnom stilu i ukoliko je potrebno farmakološka terapija u cilju smanjenja rizika razvoja dijabetesa. ovo isto tako može smanjiti njihov rizik za razvoj KVB	I	A
Dijabetičare treba savjetovati da budu fizički aktivni U cilju smanjenja kardiovaskularnog rizika	I	A

<sup>a</sup>Klasa preporuke

<sup>b</sup>Nivo dokaza

### **Metabolički sindrom**

1988 Reaven je opisao sindrom koji se bazira na skupu slijedećih abnormalnosti: rezistencija na potrošnju glukoze stimuliranu inzulinom, hiperinzulinemija, hiperglikemija, povišeni VLDL trigliceridi, snižen HDL kolesterol i povišen krvni pritisak. Shodno tome, ovaj sindrom je nazvan «metabolički sindrom». Nedavno, nekoliko novih komponenata je predloženo kao sastavni dio ovog sindroma a to su: markeri inflamacije, mikroalbuminurija, hiperurikemija i abnormalnosti u fibrinolizi i koagulaciji.

### **Definicija**

Trenutno postoje barem 5 definicija metaboličkog sindroma koje su predložile WHO, 1998, the European Group for Study of Insulin Resistance, 1999 ( EGIR ), the National Education Programme ( NCEP ) Adult Treatment Expert Panel III 2001; the American Association of Clinical Endocrinologists ( AACE ) 2003, i International Diabetes Federation ( IDF ) Consensus Panel. WHO i EGIR definicije su predložene primarno u istraživačke svrhe, a NCEP i AACE definicije za kliničku upotrebu. Definicija IDF 2005.g. ima za cilj kliničku praksu širom svijeta. Tabele sa različitim definicijama su prezentovane u poglavljima patofiziologije u verziji kompletnog teksta vodiča ( [www.escardio.org](http://www.escardio.org) ).

Studije koje istražuju odnos metaboličkog sindroma i rizika za mortalitet i morbiditet su još uvijek rijetke, posebno poređenje rizika sa različitim definicijama ovog sindroma. Nekoliko studija u Evropi je pokazalo da prisutnost metaboličkog sindroma povećava KVB kao i mortalitet od svih uzroka ali nekoliko izvještaja iz USA su pokazali nekonzistentne dokaze.

Na bazi podataka 2431 odrasle osobe, starosti između 30-75 godina koji su učestvovali u NHANES II, nađeno je da je metabolički sindrom udružen sa umjerenom povećanim rizikom za mortalitet od KVB, ali ne i značajno sa mortalitetom od svih uzroka, koronarnom bolesti i moždanim udarom. U San Antonio Heart Study, nakon isključivanja osoba sa dijabetesom, relativni rizik za opšti mortalitet se smanjio značajno od 1.45 ( 1.07-1.96 ) na 1.06 ( 0.71-1.58 ) za NCEP definiciju i od 1.23 ( 0.9-1.66 ) na 0.81 ( 0.53-1.24 ) za modifikovani WHO sindrom.

Nedavna studija je pokazala da NCEP definicija nije u stanju da uspostavi prediktivni model ni za diabetes tip 2 niti za KVB. Lawlor i sar. Je nedavno pokazo da je tačka procjene efekta za svaku definiciju sindroma slična ili čak slabija od onih za individualne faktore čime sugerira da je mala prognostička vrijednost u definisanju individualnih faktora kao sindrom za predikciju mortaliteta od KVB. Iako svaka definicija metaboličkog sindroma sadrži nekoliko risk faktora, one su definisane dihotomno. Prema tome, takva prognostička formula nemože predvidjeti KVB tako precizno kao model rizika na bazi kontinuiranih varijabli.

## **Mape rizika**

Još 1967 je bila dostupna Framinghemska mapa rizika koja se sastojala od faktora rizika znanih u to vrijeme: pol, godište, sistolni krvni pritisak, ukupni holesterol, pušenje i dijabetes. Novi Framinghemski skor od nedavno je dodao HDL holesterol i hipertrofiju lijeve komore. Framinghemski i ostali skorovi su testirani u raznim populacijama i zaključak iz komparativnih studija govori da je proporcionalno rangiranje riziko faktora dato u navedenim skorovima konzistentno u populacijama iako se absolutni risk mijenja od populacije do populacije.

Poređena je NCEP definicija metaboličkog sindroma i Framinghemski skor kojem je dodat HDL i hipertrofija lijeve komore za predikciju kardiovaskularnih događaja. Podaci iz populacion studije San Antonio Heart Study pokazuju da Framinghemski skor

prediktuje bolje nego metabolički sindrom. Ovo nije iznenađenje ako uzmemo u obzir da je Framinghamski skor za razliku od metaboličkog sindroma specifično razvijen da bi prediktoval kardiovaskularne događaje i da u sebi sadrži i pušenje kao risk faktor.

Nedavno je stvoren European Heart Score na osnovu sakupljenih podataka od više od 200 000 ljudi oba pola, baziran na fatalnim ishodima a uzimajući u obzir ukupni profil rizika za KVB. Dijabetes nije jednoglasno definisan u ovim kohortama i zato nije uzet u obzir u tabele rizika. Ipak, navodi se da osobe sa dijabetesom nose visok rizik za KVB. Rezultati iz brojnih kohortnih studija, posebno iz velike Evropske DECODE studije indikuju da je i glikemija našte i postprandijalna glikemija nezavisan faktor rizika za opšti i kardiovaskularni morbiditet i mortalitet čak i u osoba bez dijagnostifikovanog dijabetesa. DECODE grupa je razvila račun rizika / risk score / koje trenutno jedini te vrste koji uključuje IGT i IFG u funkciju odrednice rizika.

Populaciona strategija za promjenu životnog stila i okolišnih faktora koji su jedan od uzroka masovne pojave CAD razmatrana je još od 1982.g. u izvještaju WHO ekspertske komisije za prevenciju koronarne bolesti. Ona je u saglasnosti sa mišljenjem da čak i mali pad u obrascu riziko faktora na populacionom nivou koji obuhvata veliki broj pojedinaca, uticaće na zdravlje u velikog broja ljudi. Takav pristup se pokazao uspješnim u Finskoj. Za potrebe javnog zdravlja, postoji potreba za razvojem sredstva za određivanje rizika na osnovu lako pristupačnih informacija slično onima koji su razvijeni u Finskoj a koji prediktuje dijabetes tip 2. The Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) prediktuje 10-godišnji rizik za razvoj dijabetesa tip 2 sa tačnošću od 85%. Isto tako otkriva asimptomatski dijabetes i abnormalnu glukoznu toleranciju sa visokom pouzdanošću u drugim populacijama. Nadalje, FINDRISC prediktuje incidencu miokardnog infakta i moždanog udara. Takvi pojedinci otkriveni jednostavnim scoring sistemom mogu biti cilj za odgovarajući tretman, ne samo za prevenciju dijabetesa već i za prevenciju KVB.

## **Prevencija progresije u dijabetes**

Razvoju dijabetesa tipa 2 prethodi raznolikost promijenjenih metaboličkih stanja uključujući i IGT, dislipidemiju i inzulinsku rezistenciju. Iako se dijabetes ne razvija kod svih tih pacijenata sa takvim metaboličkim abnormalnostima, njihov rizik je značajno uvećan. Pažljivo vođene kliničke studije su pokazale da strategija promjene životnog stila i medikamentozna terapija mogu prevenirati ili barem odložiti progresiju u dijabetes tip 2 u visokorizičnih osoba.

U Švedskoj Malmö studiji, pojačane fizičke vježbe i gubitak na težini u osoba sa IGT smanjile su ili odložile nastanak dijabetesa tip 2 u odnosu na kontrolnu grupu a tokom 5-godišnjeg praćenja.

U Kineskoj studiji od Da Qing i sar. 577 osoba sa IGT randomizirani su u jednu od 4 grupe: samo vježbe, samo ishrana, ishrana + vježbe i kontrolna grupa. Kumulativna incidencija dijabetesa tip 2 tokom 6 godina bila je značajno niža u tri interventne grupe nego od kontrolne / 41% u grupi sa vježbama, 44% u grupi sa ishranom, 46% u trećoj grupi i 68 % u kontrolnoj grupi/.

U Finnish Diabetes Prevention Study,  $\geq 5$  % smanjenja u težini / kroz program intenzivne ishrane i vježbi / bilo je udruženo sa redukcijom rizika za dijabetes tip 2 od 58% , /  $p < 0,001$  / u gojaznih žena i muškaraca srednjeg životnog doba sa IGT.

Smanjenje rizika progresije u dijabetes je direktno povezano sa stepenom promjene životnog stila; nijedan pacijent koji je ostvario barem 4 cilja koja su zadana u studiji nije obolio od dijabetesa u toku jednogodišnjeg praćenja.

US Diabetes Prevention Programme je, poređujući aktivnu modifikaciju životnog stila ili Metformin u odnosu na standardni način života kombinovanon sa placebo, zaključio da modifikacija životnog stila smanjuje incidenciju dijabetesa tip 2 za 58 % u gojaznih osoba sa IGT. Cilj programa je bio da se tjelesna težina smanji za  $\geq 7\%$  a fizička aktivnost ostvari na nivou od barem 150 minuta nedjeljno. Kumulativna incidencija dijabetesa je iznosila 4.8 , 7.8 i 11.0 slučajeva na 100 osoba godišnje u grupi sa primjenom promijenjenim životnim stilom, sa Metforminom i kontrolnom grupom. Ovo smanjenje u incidenciji se uskladilo sa jednim slučajem dijabetesa preveniranim na 7 ljudi sa IGT tretiranih 3 godine primjenom promjene životnog stila i 14 za grupu sa Metforminom.

U svjetlu ovih impresivnih rezultata, ADA i National Institutes of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases / NIDDK / savjetuje da osobe starije od 45 godina sa BMI  $\geq 25$  treba da prođe skrining test za povišenu glukozu u krvi. Osobe u predijabetičkom stanju treba da se savjetuju o važnosti gubitka tjelesne težine kroz program modifikacije ishrane i fizičke aktivnosti. Nadalje, s obzirom da pacijenti sa metaboličkim sindromom imaju povišen rizik od KVB, promjena životnog stila u gojaznih pacijenata i kod onih koji imaju hiperglikemiju imaće povoljan efekat u smislu ukupnog zdravlja i očekivanog trajanja života. Broj koji je potreban da se liječi / NNT – Numbers Need to Treat / da bi se prevenirao jedan slučaj dijabetesa tipa 2 sa promjenom životnog stila u ljudi sa IGT je dramatično nizak / Tabela 4 /.

U nedavnom izvještaju Indian Diabetes Prevention Programme / IDPP / životni stil i Metformin pokazuju sličnu sposobnost za smanjenje incidencije dijabetesa, ali njihova kombinacija ne pobošava ishod.

The Diabetes Reducation Assessment / DREAM / je u prospektivnom istraživanju sa primjenom ramiprila i roziglitazona ispitivao dali ove 2 farmakološke komponente mogu smanjiti incidenciju dijabetesa koristeći faktorijelni dizajn u ljudi sa IGT, IFG ili oboje. Primarna tačka praćenja istraživanja je bila ili nastanak dijabetesa ili smrt. Nakon polovine praćenja / 3 godine /, incidencija praćenih događaja se nije bitno razlikovala između ramiprila i placebo ( 18.1% vs. 19.5%; HR 0.91; 95% CI 0.81-1.03 ).

Roziglitazon je značajno smanjio tačku praćenja /  $n=306$ ; 11.6% / u poređenju sa placebo /  $n=686$ ; 26%; HR 0.4; 0.35-0.46;  $p < 0,0001$  /. Prema tome, efekat roziglitazona na vjerovatnost razvoja dijabetesa u ljudi sa oštećenom glukoznom homeostazom je bio kao što se moglo očekivati s obzirom na poznate efekte na sposobnost snižavanja glukoze u krvi. Sveukupno, ukupni KV slučajevi se nisu značajno razlikovali između grupe sa roziglitazon i placebo grupe. U roziglitazon grupi, ipak, značajno je porasla tjelesna

težina /  $p < 0,0001$  / i nađeno je više slučajeva srčane insuficijencije / 0,5 vs. 0,1%;  $p < 0,01$  /. DREAM ispitivanje nije planirano niti ima snagu da evaluira kardiovaskularne ishode koji zahtjevaju duže trajanje studije. Jednako tako, duži period je potreban da se vidi dali je glukometabolički efekt roziglitazona na glukozu produžen i nakon prekida medikacije ili traje samo dok se daje medikament. Prema tome, roziglitazon se ne može smatrati prikladnim lijekom za tretman u cilju smanjenje rizika od kardiovaskularnih bolesti u osoba sa oštećenom glukoznom homeostazom sve dok se ne prikupe više dokaza.

*Indijski Program za Prevenciju Dijabetesa* pokazuje da modifikacija životnog stila i *metformin* sprečavaju dijabetes - tip 2 kod indijaca sa oštećenom tolerancijom glukoze - IGT (IDPP-1)<sup>37</sup>.

Nedavno otkriveni podaci u STOP-NIDDM studiji po prvi put su sugerisali da se akutne kardiovaskularne epizode kod osoba sa oštećenom tolerancijom glukoze (IGT) mogu sprečiti tretmanom koji smanjuje postprandijalne nivoe glukoze.<sup>70</sup> Nadalje, podaci zasnovani na NHANES III studiji su pokazali da održavanje lipoproteinskog holesterola niske gustoće (LDL), HDL-holesterola i krvnog pritiska na normalnom nivou kod pacijenata sa metaboličkim sindromom (bez dijabetesa i koronarnog arterijskog oboljenja - CAD) rezultuju prevencijom koronarnih epizoda kod 51% muškaraca i 43% žena; rezultat kontrole ovih riziko faktora na optimalnim nivoima je prevencija 81 odnosno 82% epizoda.<sup>183</sup>

### **Prevencija kardiovaskularnih oboljenja (CVD) putem fizičke aktivnosti**

Studije koje vrše procjenu povezanosti fizičke aktivnosti i rizika od kardiovaskularnog mortaliteta među dijabetičarima pokazuju da je redovna fizička aktivnost u vezi sa smanjenjem kardiovaskularnih oboljenja i ukupnog mortaliteta.<sup>186-191</sup> U *Aerobic Center Longitudinal* studiji, grupa sa manjom fizičkom kondicijom je bila izložena većem relativnom riziku od ukupnog mortaliteta u odnosu na grupu u fizičkoj kondiciji.<sup>186</sup> Takođe je potvrđeno da druge vrste fizičke aktivnosti, kao što su aktivnosti vezane za profesiju i dnevne fizičke aktivnosti kao što su putovanja na posao koja podrazumijevaju pješaćenje ili vožnju biciklom, imaju veze sa smanjenim kardiovaskularnim mortalitetom među dijabetičarima.<sup>191</sup> Među osobama koje su fizički aktivne na svojim radnim mjestima ustanovljen je 40% manji kardiovaskularni mortalitet u poređenju sa osobama koje su izložene maloj fizičkoj aktivnosti na poslu. Visok stepen fizičke aktivnosti u slobodno vrijeme je pokazao pad kardiovaskularnog mortaliteta za 33%, dok je umjerena aktivnost pokazala pad od 17% kardiovaskularnog mortaliteta u poređenju sa grupom koja najviše vremena provodi sjedeći. Radeći jednu, dvije ili tri vrste umjerene ili intenzivne fizičke aktivnosti povezane sa zanimanjem, putovanjem na posao ili aktivnosti u slobodno vrijeme, značajno se smanjuje ukupan ili CVD mortalitet.<sup>190</sup> Na osnovu toga, smanjenje kardiovaskularnog rizika povezanog sa fizičkom aktivnosti se može usporediti sa farmakološkim tretmanom koji se propisuje pacijentima oboljelim od dijabetesa tip 2. *ADA, National Cholesterol Education Programme Expert Panel i International Diabetes Federation* (za evropski region) preporučuju fizičku aktivnost kao primarnu i sekundarnu prevenciju kardiovaskularnih komplikacija za dijabetičare.<sup>127, 193, 194</sup> Nivo fizičke

aktivnosti se može procijeniti korištenjem jednostavnih upitnika i pedometara. Najbitnije je da se oni urade i da zdravstveni radnici motivišu dijabetičare da budu fizički aktivni.

## **Tretman za redukovanje kardiovaskularnog rizika**

### **Stil života i opšti pristup liječenju**

Dugoročna hiperglikemija, tj. Diabetes Mellitus tip 1 i tip 2, su snažno povezani sa specifičnim mikrovaskularnim komplikacijama retine i bubrega i sa značajnim mikrovaskularnim oboljenjem srca, mozga i donjih ekstremiteta kao i sa neuropatijom autonomnog i perifernog nervnog sistema.<sup>286-294</sup> Makrovaskularne epizode su oko 10 puta češće od velikih mikrovaskularnih komplikacija i svakako su već u velikoj mjeri prisutne kod pacijenata sa glukometaboličkim smetnjama, čak i prije otvorenog razvoja dijabetesa tipa 2.<sup>295-297</sup> Hiperglikemija je jedna u nizu vaskularnih riziko faktora koja se često naziva i metabolički sindrom.<sup>118, 131, 135, 300</sup> Zbog toga modaliteti tretmana moraju biti prilično složeni i snažno utemeljeni na nefarmakološkoj terapiji koja uključuje promjenu načina života i samokontrolu, kao i strukturnu edukaciju pacijenta.<sup>301-305</sup> Takođe se mora snažno naglasiti neophodnost prestanka pušenja.

Prije odabira tretmana, pacijenti koji su bili uključeni u UKPDS studiju su podvrgnuti tromjesečnom nefarmakološkom tretmanu. Uz prosječno smanjenje od ~5 kg tjelesne težine, HbA<sub>1c</sub> se smanjio za ~2% na apsolutnu vrijednost blizu 7%.<sup>303</sup> Zbog toga se čini da je nefarmakološka terapija u najmanju ruku jednako efektivna kao terapija bilo kojim drugim lijekom za smanjenje glukoze, a koji proizvodi srednju vrijednost smanjenja efekta HbA<sub>1c</sub> od 1.0-1.5% u placebo kontrolisanim randomiziranim studijama (tabela 5).

Specifične preporuke uključuju 30 minuta fizičke aktivnosti najmanje pet puta sedmično, ograničenje unosa kalorija na ~1500 kcal dnevno, ograničenje unošenja masnoća na 30-35% od ukupnog dnevnog unosa energije (daje se rezerva od 10% za monozasićene masne kiseline, npr. maslinovo ulje), izbjegavanje zasićenih masnoća, povećanje unosa vlakana na 30 g dnevno i izbjegavanje tečnih mono i disaharida.<sup>108, 109, 301, 303, 307, 308</sup>

Stratifikacija rizika za propratno asociranu hipertenziju, dislipidemiju i mikroalbuminuriju je obavezna za opsežno liječenja pacijenata sa dijabetesom.<sup>131, 135, 275, 298-300</sup> Prepoznavanje skrivene insulin rezistencije sa povećanom visceralnom gojaznosti je ključni faktor za pravilnu terapiju, ne samo hiperglikemije već i hipertenzije i dislipidemije.<sup>269-300</sup>

Koristeći ovaj pristup i primjenjujući intervencije za višestruke faktore rizika za visokorizične grupe pacijenata sa dijabetesom tip 2, kao što je urađeno u Steno 2 studiji, su veoma interesantne u smislu opšteg ishoda.<sup>309</sup> Ciljanje na hiperglikemiju, hipertenziju i dislipidemiju, uz primjenu acetilsalicilne kiseline za visokorizične pacijente sa ustanovljenom mikroalbuminurijom je rezultovalo >50% smanjenjem glavnih mikrovaskularnih epizoda sa smanjenjem NNT-a čak na 5 tokom perioda od 8 godina (P=0.008). Ovaj višestruki pristup faktorima rizika se pokazao veoma efektivnim za manje od 4 godine u smislu mikrovaskularnih ishoda čime su potvrđeni rezultati UKPDS studije. Ipak, sposobnost da se postignu unaprijed definisani ciljevi u Steno 2 studiji su

daleko od kompletnih i začuđujuće su varijabilni. Nadaleko, najteži cilj je bilo postizanje HbA<sub>1c</sub> (Slika 5).

Takođe je bila očigledna ideja UKPDS studije<sup>71, 292</sup> koja je podržavala koncept polifarmacije za smanjenje glukoze, poput antihipertenzivne terapije. Postizanje ciljeva je presudno za opšti pristup liječenju. U ovom kontekstu i, uz to, svakog dijabetičara sa izvjesnim indikacijama vaskularnog oštećenja, bilo makrovaskularnog ili mikrovaskularnog, treba razmotriti za terapiju antitrombocitnim lijekovima, posebno acetilsalicilnom kiselinom.<sup>309, 310</sup> Ostali detalji o ciljnim vrijednostima su navedeni u tabeli 13. Treba primjetiti da treba izbjeći neuspjeh u postizanju ciljnog HbA<sub>1c</sub> nivoa i da je rana eskalacija terapije smanjenja glukoze od suštinskog značaja.

Kako bi nestao jaz između složene potrebe za opštim pristupom liječenju kod visokorizičnih i multimorbidnih osoba sa dijabetesom tip 2 i izazova svakodnevnog života, od presudnog značaja je davanje savjeta pacijentima.<sup>304, 305</sup> Ovim pacijentima se nerijetko propisuje i do 10 različitih vrsta lijekova uz savjete o zdravom životu. Strukturisana terapija koja uključuje edukaciju i programe obuke za postizanje vještine vođenja zdravog života i samokontrole šećera u krvi i krvnog pritiska je prijeko potreban preduslov za uspješno liječenje i terapiju.<sup>304, 305, 310-312</sup> Zajedničko pregledavanje individualnih protokola svaki put kada pacijent dođe na pregled omogućuje ljekarima i pacijentima da postanu partneri u sprovođenju tretmana. Uloga pomoćnog medicinskog osoblja, tj. ovlaštenih edukatora za dijabetes i medicinskih sestara, integrisana je u ovaj proces. Uspješan opšti pristup liječenju pacijenata sa dijagnozom dijabetesa zahtijeva okvir kvalitetnih struktura gdje se revidiraju procesi i ishodi. I pacijenti i ljekari trebaju obezbijediti adekvatne inicijative kako bi se osnažio certifikovani i kvalitetni pristup liječenju.

## **Glikemijska kontrola**

### **Veza sa mikroangiopatijom i neuropatijom**

Randomizirane kontrolisane studije su obezbjedile jake dokaze da dijabetička mikroangiopatija i neuropatija mogu biti smanjene čvrstom glikemijskom kontrolom.<sup>71, 286, 287, 291, 309, 314</sup> Ovo će takođe povoljno uticati na kardiovaskularna oboljenja.<sup>288-291, 295</sup>

Nefropatija ubrzava kardiovaskularna oboljenja, a simptomi autonomne neuropatije mogu maskirati simptome CVD. Obavezno je jednom godišnje izvršiti pregled kako bi se provjerile mikroalbuminurija i retinopatija.

Kada se usporedi sa konvencionalnim režimom tretmana, intenzivni tretmani koji teže smanjenju hemoglobina HbA<sub>1c</sub> u opseg koji je približan normalnim vrijednostima uporno se stavljaju u vezu sa značajno smanjenom frekvencijom i obimom mikrovaskularnih i neuropatskih komplikacija kod osoba sa dijabetesom tip 1 i tip 2. Ovo se ne odnosi samo na primarnu intervenciju već i na sekundarnu intervenciju.<sup>71, 286, 287, 314</sup> Analize iz studije o kontroli i komplikacijama dijabetesa (DCCT) i UKPDS studija su pokazale kontinuiranu vezu između HbA<sub>1c</sub> i mikroangiopatskih komplikacija bez bilo kakvog očiglednog praga koristi.<sup>287, 295</sup> U DCCT, smanjenje HbA<sub>1c</sub> za 10% je stavljeno u vezu sa 40-50% manjim rizikom od retinopatije ili njene progresije, iako je apsolutno smanjenje



rizika bilo značajno manje kod nižih nivoa HbA<sub>1c</sub>, npr. <7.5%. UKPDS studija je dala izvještaj o linearnoj vezi gdje se za svako smanjenje HbA<sub>1c</sub> od 1.0% vezuje 25% smanjenja rizika od mikrovaskularnih komplikacija, a opet sa prilično niskim apsolutnim rizikom od HbA<sub>1c</sub> nivoa <7.5%. Mikrovaskularne komplikacije, i na nivou bubrega i na nivou oka, garantuju detaljne dalje terapijske mjere, uključujući adekvatnu kontrolu krvnog pritiska i to putem ACE inhibitora i/ili angiotenzin 2 receptor-blokatora i prestankom pušenja.

### **Veza sa makroangiopatijom**

Iako je prilično sugestivna, veza između makrovaskularnog oboljenja i hiperglikemije je manje jasna od veze sa mikroangiopatijom.<sup>71, 286, 288, 295, 309, 310, 314</sup> Nedavno DCCT poststudijsko praćenje koje je trajalo preko 11 godina (EDIC studija), pokazalo je da kada je randomizirana, čvrsta glikemijska kontrola (srednja vrijednost HbA<sub>1c</sub> blizu 7% u toku prvih 7-10 godina) efektivno smanjuje manifestacije kardioloških i drugih makrovaskularnih oboljenja i to sa 98 epizoda kod 52 pacijenta na 56 epizoda kod 31 pacijenta, što odgovara smanjenju od 42%. Rizik od infarkta miokarda (MI) i moždanog udara, kao i rizik mortaliteta od kardiovaskularnih oboljenja je smanjen za 57%. Važno otkriće je temeljeno na praćenju 93% ispitanika iz originalne grupe koja se sastojala od 1441 pacijenta sa dijabetesom tip 1. Jedini značajan usputno pronađen faktor je bio povećan stepen mikroalbuminurije i makroproteinurije u manje kontrolisanoj grupi (komplikacije koje zavise od samostalne glikemijske kontrole). Na statističkoj osnovi, smanjenje HbA<sub>1c</sub> je bio daleko najbitniji faktor za smanjenje kardiovaskularnih oboljenja i to sa 21% smanjenja za svaki procenat smanjenja HbA<sub>1c</sub>. Kod dijabetesa tip 2, kako je pokazano UKPDS studijom, svaki procenat smanjenja HbA<sub>1c</sub> dovodi do 14% manjeg stepena infarkta miokarda (MI) i manje smrtnosti od dijabetesa ili nekog drugog uzroka.<sup>71, 295</sup> U *Kumamoto* studiji, niži HbA<sub>1c</sub> (7.0 naspram 9%), tokom 10 godina je doveo do upola manjeg stepena kardiovaskularnih epizoda u kontrolisanoj grupi. Razlika međutim nije dostigla statistički značaj zbog malih apsolutnih brojeva.<sup>315</sup>

Gotovo sve opservacione studije koje procjenjuju rizik od mikrovaskularnih oboljenja kod dijabetičara su pokazale da je ovaj rizik povećan već na glikemijskom nivou i to kada su vrijednosti iznad normalnih raspona ili čak u okviru visokih normalnih vrijednosti.<sup>292, 295-297</sup> Naglašava se da nivoi glukoze u plazmi 2 sata nakon unosa glukoze, značajno pretpostavljaju kardiovaskularnu epizodu, čak i više nego ubrzani porast nivoa glukoze.<sup>15, 62, 63, 178</sup> Smanjenje postprandijalnih koncentracija glukoze putem inhibitora alfa-glukozidaze su prevenirali razvoj manifestnog tipa 2 dijabetesa u IGT stadijumu u toku trajanja studije, a takođe je primjećeno smanjenje kardiovaskularnih epizoda. Međutim, broj epizoda je bio relativno mali i ovakvi rezultati se moraju interpretirati sa velikom obazrivošću iako su veoma bitni.<sup>70, 178</sup> Naknadne analize randomiziranih studija kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 koji su koristili iste inhibitore alfa-glukozidaze i sa periodima pregleda od najmanje 1 godine su potvrdili ove opservacije u kontekstu hiperglikemije vezane za obroke.<sup>73</sup> Insulin rezistencija je još jedan snažan faktor koji predviđa kardiovaskularno oboljenje.<sup>131, 135, 300</sup> Uz to, komponente metaboličkog sindroma kao što su visok krvni pritisak ili poremećaji lipida, su takođe smanjeni

odabranim intervencijama u ovim studijama koje ciljaju na postprandijalnu hiperglikemiju.<sup>319</sup> Ovom linijom, smanjenje insulin rezistencije i HbA<sub>1c</sub>, u sklopu PROAKTIVNE studije, je dovedeno u vezu sa 16% (apsolutna razlika 2.1; NNT=49) smanjenja kardiovaskularnih ishoda kao što su smrt, infarkt miokarda (MI) i moždani udar.<sup>320</sup>

### Veza sa akutnim koronarnim sindromima

Veliki broj izvještaja pokazuje da slučajan šećer u krvi po prijemu za akutni koronarni sindrom (ACS) usko korelira sa kratkoročnim i dugoročnim ishodom ovih pacijenata.<sup>393, 321-324</sup> Više koncentracije šećera u krvi kod pacijenata sa dijabetesom, uključujući i one koji ranije nisu dijagnosticirani, značajno upućuju na lošiji ishod u bolnici i poslije toga.<sup>319-324</sup> *Diabetes Glucose And Myocardia Infarction* (DIGAMI) studija izvedena među pacijentima sa akutnim koronarnim sindromom ciljala je na akutnu hiperglikemiju po prijemu i to proizvoljno dajući infuziju insulin-glukoze. U roku od 24 sata, glikemija je značajno snižena među pacijentima iz grupe nad kojom je izvršena ova intervencija, i održavana na nižem nivou tokom naredne godine. Ova razlika pokazuje 11% smanjenja mortaliteta u apsolutnom smislu što pokazuje da je na NNT od 9 pacijenata, jedan život spašen. Koristan efekat bio je još uvijek očigledan i nakon 3.4 godine sa relativnim smanjenjem mortaliteta od ~30%.<sup>323, 325</sup> DIGAMI 2 studija je potvrdila da glikemijska kontrola značajno upućuje na dvogodišnji stepen mortaliteta, ali nije pokazala klinički relevantne razlike između različitih režima za smanjenje šećera u krvi. Međutim, nedavno objavljena studija, koja je svega 3 mjeseca vršila nadgledanja, potvrdila je da srednja vrijednost postignutog šećera u krvi ima veze sa mortalitetom kod dijabetičara koji su preživjeli infarkt miokarda, dok *per se* insulin terapija nije smanjila mortalitet.<sup>66</sup>

Ciljanje na akutnu hiperglikemiju kod dijabetičara sa ACS je takođe registrovano u *Schwabin Myocardial Infarction* registru. Ukoliko su sve ostale potencijalne intervencije jednako primjenjene na nedijabetičare i dijabetičare, 24-satni mortalitet među dijabetičarima je normalizovan kao i ukupan mortalitet za vrijeme boravka u bolnici pacijenata sa i bez dijabetesa.<sup>327</sup>

### Sadašnji pristup tretmanu glikemijske kontrole

Kod dijabetesa tip 1, zlatni standard terapije je intenziviran insulin terapijom, zasnovan je na ispravnoj ishrani i samokontroli šećera u krvi, imajući ciljnu vrijednost HbA<sub>1c</sub> <7%. Ove ciljne vrijednosti se moraju izmjeriti kod epizoda hiperglikemije, a najbolje je da jake hiperglikemijske epizode budu ispod stepena od 15/100 pacijent-godine.<sup>310, 328</sup>

Kod dijabetesa tip 2, uobičajen farmakološki tretman je manje prihvaćen. Različita dijabetes udruženja zagovaraju ciljne vrijednosti HbA<sub>1c</sub> <7,0 ili 6.5%<sup>310, 328, 329</sup> (tabela 6).

**Tabela 6** Glikemijske ciljne vrijednosti za pacijente sa dijabetesom, po preporukama nekoliko organizacija<sup>107, 110, 420</sup>

Organizacija	HbA <sub>1c</sub> (%)	FPG (mmol/l)	Postprandijalni PG (mmol/l)
ADA	<7	<6.7 (120) <sup>a</sup>	Nema
IDF-Evropa	≤6.5	≤6.0 (108) <sup>a</sup>	≤7.5 (135) <sup>a</sup>
AACE	≤6.5	<6.0 (108) <sup>a</sup>	<7.8 (140) <sup>a</sup>

ADA = Američka Dijabetes Asocijacija; AACE, Američka Asocijacija Kliničke Endokrinologije; IDF=Međunarodna Dijabetes Federacija.

<sup>a</sup>mg/dl

Nažalost, samo je manji broj pacijenata postigao predložene ciljne vrijednosti glukoze u dužim studijama kao što su UKPDS studija ili Steno 2.<sup>71, 309</sup> Najveći napredak u tretiranju dijabetesa tip 2 u posljednjih nekoliko godina je pojava polifarmacije koju su prvo sugerisali stručnjaci UKPDS.<sup>330</sup> Predložen je koncept ranog uvođenja kombinovane terapije koji ima za cilj maksimiziranje efikasnosti i minimiziranje propratnih efekata.

Ovo je zasnovano na činjenici da srednje doze dovode do efekta smanjenja glukoze za ~80% te minimiziranja potencijalnih propratnih efekata kao što su debljanje, gastrointestinalne smetnje i rizik od hipoglikemije.<sup>331</sup> Ovo podrazumijeva rano uvođenje insulina ako oralno primjenjivani lijekovi za smanjenje glukoze u pravilnim dozama i kombinacijama, zajedno sa ispravnom terapijom mijenjanja načina života, ne postignu željeni cilj. Indeks tjelesne težine (BMI) i rizici od hiperglikemije, renalna insuficijencija i srčani udari su glavne odrednice za odabir vrste tretmana<sup>331</sup> (tabela 7).

**Tabela 7** Potencijani negativni aspekti modaliteta farmakološkog tretmana za pacijente sa tip 2 dijabetesom<sup>331</sup>

Potencijalni problem <sup>a</sup>	Izbjeći ili ponovo razmotriti
Neželjeno debljanje	Sulfonilureja, glinidi, glitazoni, insulin
Gastrointestinalni simptomi	Bigvanidi, inhibitori alfa-glukozidaze
Hipoglikemija	Sulfonilureja, glinidi, insulin
Oštećena bubrežna funkcija	Bigvanidi, sulfonilureja
Oštećena funkcija jetre	Glinidi, glitazoni, bigvanidi, inhibitori alfa-glukozidaze
Oštećena kardio-pulmonarna funkcija	Bigvanidi, glitazoni

Takođe pogledati tabelu 5.

<sup>a</sup> Edem ili poremećaj lipida mogu zahtijevati dodatna razmatranja.

Uz to, stadijum bolesti i vezani pretežni metabolički fenotip<sup>331-334</sup> se trebaju razmotriti kada se oblikuje terapija prema potrebama svakog pacijenta ponaosob. Strategija za odabir različitih farmakoloških opcija za smanjenje glukoze na bazi pretpostavke ili detaljnijeg poznavanja glukometaboličke situacije je izložena u tabeli 8.

**Tabela 8** Sugerisan pristup za odabir terapije smanjenja glukoze prema glukometaboličkoj situaciji

Postprandijalna hiperglikemija	Inhibitori alfa-glukozidaze, sulfonilureje kratkog dejstva, glinidi, regularni insulin kratkog dejstva ili druge opcije slične insulinu
Preprandijalna hiperglikemija	Bigvanidi, sulfonilureje dugog dejstva, glitazoni, insulin dugog dejstva ili druge opcije slične insulinu
Insulin rezistencija	Bigvanidi, glitazoni, inhibitori

	alfaglukozidaze
Insulin deficijencija	Sulfonilureja, glinidi, insulin

Korištenje metformina se pojavilo kao važna opcija i za mono i kombinovane terapije uključujući insulin, pod uslovom da nema kontraindikacija na ovu kombinaciju.

Uspješna multikombinovana terapija smanjenja glukoze zahtijeva samokontrolu šećera u krvi kako bi se osiguralo ispunjenje metaboličkih ciljeva. Ipak ponovljamo, režim samokontrole šećera u krvi zavisi od odabira terapije i metaboličkog fenotipa. Očigledno, kada se želi postići približna normoglikemija, postprandijalna glikemija se mora uzeti u obzir zajedno sa preprandijalnom glikemijom. Monnier i saradnici<sup>313</sup> su dokazali da postizanje dobre glikemijske kontrole, HbA<sub>1c</sub><8%, zahtijeva mjere koje smanjuju odstupanje postprandijalne glukoze, tj. tretman koji samo reguliše preprandijalne nivoe glukoze nije dovoljan. Monitoring šećera u krvi takođe ima prednost kod dijabetičara sa dijabetesom tipa 2 koji nisu na tretmanu insulinom, što je i dokazano nedavno izvršenim meta-analizama.<sup>311, 312</sup>

Sve je veći broj dokaza koji govore u prilog tome da postizanje vrijednosti blizu normalnih glikemijskih nivoa je korisno za smanjenje kardiovaskularnih oboljenja kod dijabetičara. Ipak, dokaz efikasnosti za primarnu prevenciju čeka da bude potvrđen. Glikemijske ciljne vrijednosti koje su preporučene za većinu osoba sa dijabetesom tip 1 i 2 su navedene u tabeli 6. Oni bi, međutim, trebali biti oblikovani prema individualnim potrebama pacijenta, posebno imajući u vidu rizik od hipoglikemije i drugih specifičnih propratnih efekata kombinovane terapije.

## Dislipidemija

Preporuka	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Povećani LDL i nizak HDL holesterol su bitni faktori rizika kod dijabetičara	I	A
Statini su sredstva prvog odabira za smanjenje LDL holesterola kod dijabetičara	I	A
Kod dijabetičara sa kardiovaskularnim oboljenjem, terapija statinom se treba započeti bez obzira na standardni nivo LDL holesterola, sa ciljnom vrijednosti od <1.8-2.0 mmol/l (<70-77 mg/dl)	I	B
Terapija statinom se treba razmotriti kod odraslih pacijenata sa dijabetesom tipa 2, bez kardiovaskularnog oboljenja, ako je ukupni holesterol >3.5 mmol/l (>135 mg/dl) sa tretmanom koji ima za cilj smanjenje LDL holesterola od 30-40%	II b	B
Imajući u vidu visok rizik od kardiovaskularnih oboljenja, sugeriše se da se svi pacijenti sa dijabetesom tip 1 koji su stariji od 40 godina, uzmu u obzir za uključivanje na terapiju statinom. Kod pacijenata između 18-39 godina starosti (za oba tipa dijabetesa), terapija statinom se treba razmotriti ukoliko su prisutni i drugi faktori rizika, npr. nefropatija, slaba glikemijska kontrola, retinopatija, hipertenzija, hiperholesterolemija, naznake metaboličkog	II b	C

sindroma ili porodična istorija prijevremenih vaskularnih oboljenja		
Kod dijabetičara sa hipertrigliceridemijom >2 mmol/l (177 mg/dl) koja ostaje prisutna i nakon postizanja ciljne vrijednosti LDL holesterola i nakon primjene statina, terapija statinom se treba intenzivirati kako bi se smanjio sekundarni cilj ne-HDL holesterola. U nekim slučajevima kombinovana terapija sa dodatkom ezetimiba, nikotinske kiseline ili vlakana se može uzeti u obzir	II b	B

<sup>a</sup> Preporučena klasa

<sup>b</sup> Nivo dokaza

## **Background i epidemiologija**

Kao dio metaboličkog sindroma i pre-dijabetskog stanja, dislipidemija kod dijabetesa tip 2 je često prisutna u vrijeme uspostavljanja dijagnoze. Ona je i dalje uporno prisutna uprkos primjeni hipoglikemijske terapije i zahtijeva specifičnu terapiju koja uključuje dijetu, promjenu stila života i primjenu hipolipidemijskih lijekova. Tipično, prisutna je umjerena hipertrigliceridemija, nizak HDL holesterol i abnormalna postprandijalna lipemija. Nivoi ukupnog i LDL holesterola su slični kao kod onih pacijenata koji nemaju dijabetes, međutim, LDL čestice su male i guste, što se dovodi u vezu sa povećanom aterogenosti, a takođe je prisutna akumulacija ostatka čestica bogatih holesterolom, što je takođe aterogeno.

Dislipidemija je česta kod dijabetesa tip 2. U *Botnia* studiji (4483 muškaraca i žena, od 35 do 70 godina starosti; 1697 sa dijabetesom i 798 IFG), prevalenca niskog HDL holesterola [ $<0.9$  mmol/l (35 mg/dl kod muškaraca i  $<1.0$  mmol/l (39 mg/dl) kod žena] i/ili povećanih triglicerida u plazmi [ $>1.7$  mmol/l (151 mg/dl)] je bio do tri puta viši kod pacijenata sa dijabetesom i dva puta viši od pacijenata sa IFG u poređenju sa pacijentima koji su imali normalnu toleranciju glukoze.<sup>131</sup> U ovoj i drugim studijama, prevalenca dislipidemije je bila više naglašena kod žena nego kod muškaraca.

## **Dislipidemija i vaskularni rizik**

Iako ukupne i LDL holesterol koncentracije kod pacijenata sa dijabetesom tip 2 su slične onim kod ispitanika bez dijabetesa, one ipak predstavljaju značajne vaskularne riziko faktore.<sup>335-337</sup> Podaci iz UKPDS studije su pokazali da 1 mmol/l (38.7 mg/dl) povećanja LDL holesterola je u vezi sa povećanjem kardiovaskularnih oboljenja za 57%. UKPDS studija je pokazala da je nizak HDL holesterol takođe veoma bitan faktor za predviđanje vaskularnih oboljenja, a povećanje od 0.1 mmol/l (4mg/dl) se vezuje za 15% smanjenja kardiovaskularnih oboljenja.<sup>336</sup> Nezavisan odnos povećanih triglicerida u plazmi i vaskularnih rizika ostaje kontroverzan. Međutim, imajući u vidu kompleksne interakcije između triglicerida i drugih lipoproteina u inherentnoj varijaciji u koncentraciji triglicerida, jasno je da bi određivanje nezavisnosti veze triglicerida/vaskularnog oboljenja putem matematičkog modeliranja, kao što je multivarijantna regresivna metoda, naišlo na mnoge probleme. U meta-analitičkim studijama stanovništva, prosječan povećani rizik koji korelira povećanjem triglicerida od 1 mmol/l (89 mg/dl) je bio 32% kod muškaraca i 76% kod žena.<sup>338</sup> Kada se uravnoteži HDL holesterol, povećani rizik kod žena je prepolovljen - kod žena 37% i 14% kod muškaraca, mada je i dalje ostao statistički značajan. Visoki nivoi triglicerida i nizak HDL holesterol su značajno povezani sa svim epizodama koronarnih srčanih oboljenja kao i sa velikim koronarnim mortalitetom u 7 godina kod velike grupe pacijenata sa dijabetesom tipa 2.<sup>339</sup>

## **Korist terapije statinom u tretmanu**

### **Sekundarna prevencija**

Iako nije sprovedena veća studija o sekundarnoj prevenciji u specifičnoj populaciji dijabetičara, postoji dovoljan dokaz iz *post hoc* analiza podgrupe koja uključuje oko 5000 pacijenata sa dijabetesom koji su učestvovali u glavnim ispitivanjima, da se može

zaključiti da ona pokazuje sličnu korist u smanjenju epizoda (i koronarnih epizoda i moždanih udara) kao kod pacijenata koji nemaju dijabetes.

Dvije *post hoc* analize koje su uključivale pacijente sa dijabetesom je dala *Scandinavian Simvastatin Survival* studija (4S). U ovoj studiji, simvastatin je upoređen sa placeboom kod pacijenata (n=4444) sa ustanovljenim kardiovaskularnim oboljenjima i koncentracijama ukupnog holesterola između 5.5 i 8 mmol/l (193 i 309 mg/dl).<sup>341</sup> Na početku studije, gdje se za 202 pacijenta (srednje starosti 60 godina, 78% muškaraca) znalo da imaju dijabetes, kod malog broja i možda netipične dijabetičke populacije - imajući u vidu da su bili hiperholesterolemičnii - ulazni kriterij triglicerida je bio relativno nizak i to <2.5 mmol/l (220 mg/dl). Promjena lipida kod ove dijabetičke podgrupe je bila slična onima koji su uopšteno posmatrani. Terapija simvastatinom je dovedena u vezu sa smanjenjem glavnih koronarnih epizoda od 55% (P=0,002). Broj pacijenata sa dijabetesom nije bio dovoljan da bi se proučio uticaj simvastatina na primarni ishod opšteg moraliteta, unatoč značajnom smanjenju za 43%.<sup>342</sup> Dalja 4S analiza je identifikovala 483 dijabetičara po osnovnoj glukozu u plazmi. U ovoj grupi, zapaženo je značajno smanjenje koronarnih epizoda od 42% kao i samanjeje revaskularizacije od 48%.<sup>343</sup>

Ovi inicijalni rezultati su potkrijepljeni naknadno izvršenim studijama sekundarne prevencije, posebno u *Heart Protection* Studiji (HPS, tabela 9). Jasno je da pacijenti sa dijabetesom imaju slična smanjenja rizika u poređenju sa pacijentima koji nemaju dijabetes. Imajući u vidu veći apsolutni rizik za ove pacijente, NNT za sprečavanje kardiovaskularnih epizoda je niži. Međutim, rezidualni rizik kod dijabetičara ostaje visok, uprkos tretmanu statinom što potvrđuje potrebu za opštim pristupom koji, kako je već objašnjeno u ovim smjernicama, podrazumijeva mnogo više od samog smanjenja lipida.

Kada se rezultati studije o statinu dovedu u vezu sa stepenom smanjenja LDL-a, rezultati pokazuju grubu linearnu vezu. Relativno nedavno je testirana potencijalna dodatna korist postizanja koncentracija LDL holesterola ispod ranije postignutih. U studijama *Pravastatin* ili *Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy* (PROVE-IT), izvršeno je poređenje standardne terapije statinom (pravastatin 40 mg/dnevno) sa intenzivnom terapijom (atorvastatin 80 mg/dnevno) kod 4162 pacijenta sa 10 dana akutnog koronarnog sindroma (ACS), sa srednjom vrijednosti pregleda od 24 mjeseca.<sup>345</sup> Kada se uspoređi sa standardnom terapijom [srednja vrijednost LDL-a 2.5 mmol/l (97 mg/dl)], intenzivnija terapija [koja je postigla srednju vrijednost LDL-a od 1.6 mmol/l (62 mg/dl)] je dovedena u vezu sa značajnim smanjenjem rizika od kardiovaskularnih epizoda za 16%. PROVE-IT studija je uključivala 734 pacijenta sa dijabetesom (18%) i nije bilo heterogenosti efekta u ovoj podgrupi.

*Treat to New targets Trial* (TNT) studija koja je obuhvatila 10001 pacijenta sa stabilnim koronarnim arterijskim oboljenjem (CAD) dala je podatak o efektima intenzivne terapije statinom (atorvastatin 80 mg/dnevno) u poređenju sa standardnom terapijom (atorvastatin 10 mg/dnevno). Intenzivna terapija [srednja vrijednost LDL-a 2.0 mmol/l (77 mg/dl)] je dovedena u vezu sa smanjenjem rizika od 22% u poređenju sa standardnom terapijom [srednja vrijednost LDL-a 2.6 mmol/l (101 mg/dl)] i to u periodu posmatranja čija srednja vrijednosti trajanja je 4.9 godina. U nedavno sprovedenim TNT analizama podgrupa koja

je obuhvatila 1501 pacijenta sa dijabetesom, dati su rezultati intenzivne terapije atorvastatinom, u odnosu na standardnu terapiju; 735 pacijenata je dobijalo 10 mg/dnevno atorvastatina, a 748 pacijenata je dobijalo 80 mg/dnevno atorvastatina. Na kraju tretmana, srednja vrijednost nivoa LDL holesterola je bila 2.6 mmol/l (99 mg/dl) kod primjene 10 mg atorvastatina, a kod primjene atorvastatina od 80 mg srednja vrijednost nivoa LDL holesterola je bila 2.0 mmol/l (77 mg/dl). Primarne epizode su primjećene kod 135 pacijenata (17.9%) koji su primali atorvastatin od 10 mg i kod 103 pacijenta (13.8%) koji su primali 80 mg atorvastatina (odnos rizika: 0.75; P=0.026). Značajne razlike između grupa koje govore u korist 80 mg atorvastatina su takođe primjećene u vremenu cerebrovaskularne epizode [0.69 (0.48-0.98), P=0.037] i bilo koje kardiovaskularne epizode [0.85 (0.73-1.00), P=0.044].<sup>181</sup>

### **Ciljevi terapije kod sekundarne prevencije**

Na osnovu dokaza iz nasumično odabranih kontrolisanih studija, *Third Joint European Societies Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice*<sup>347</sup> je preporučila ciljeve tretmana za pacijente sa ustanovljenim kardiovaskularnim oboljenjima gdje je ukupan holesterol <4.5 mmol/l (174 mg/dl) i LDL holesterol <2.5 mmol/l (97 mg/dl). Ova ciljna vrijednost LDL-a je slična onoj koju daje *Adult Treatment Panel III* (ATP III) koji je dio američkog programa za edukaciju o holesterolu.<sup>348</sup> Tek nedavno je National Cholesterol Education Programme izvršio reviziju smjernica u svjetlu nedavnih RCT-a.<sup>348</sup> Zato, za viskorizične pacijente, uključujući i one sa dijabetesom i simptomatskim kardiovaskularnim oboljenjem, sugerise se terapijska opcija koja podrazumijeva ciljnu vrijednost LDL-a od  $\leq 1.8$  mmol/l (70 mg/dl).

### **Primarna prevencija**

Imajući u vidu visok rizik od kardiovaskularnih oboljenja kod dijabetičara, kao i visokog stepena mortaliteta koji se povezuje sa prvom epizodom, primarna prevencija koja podrazumijeva smanjenje lipida je veoma bitna komponenta globalne preventivne strategije kod pacijenata koji imaju tip 2 dijabetes. Postoje informacije iz nasumično odabranih kontrolisanih testiranja koje su obuhvatile velike grupe dijabetičara iz studija HPS<sup>344</sup> i *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm* (ASCOT-LLA).<sup>349</sup> U ASCOT-LLA studiji, 10 mg atorvastatina je upoređeno sa placeboom kod 10305 hipertenzivnih pacijenata - kod kojih ishrana nije kontrolisana - sa ukupnim holesterolom od 6.5 mmol/l (251 mg/dl) ili manji, a od kojih je 2532 imalo dijabetes, tip 2. Terapija atorvastatinom je dovedena u vezu sa 36% umanjenja primarnog ishoda nefatalnih infarkta miokarda i fatalnih ishoda koronarnih arterijskih oboljenja, što je ustanovljeno tokom perioda čija je srednja vrijednost trajanja 3.3 godine. Test na heterogenost je pokazala da su osobe sa dijabetesom (n=3532) imale sličnu reakciju, iako je bilo daleko manje epizoda (n=84) da bi se mogao pouzdano procijeniti efekat u samoj podgrupi. U HPS studiji učestvovalo je 2912 dijabetičara sa simptomatskim vaskularnim oboljenjem.<sup>344</sup> U ovoj grupi koja je dobijala 40 mg/dnevno simvastatina, smanjenje rizika je bilo za 33% (P=0.0003). *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study* (CARDS) je studija u kojoj se izvršilo poređenje 10 mg atorvastatina sa placeboom kod populacije pacijenata koji su oboljeli od dijabetesa, tip 2 (starosna grupa 40-75 godina) bez visokog holesterola [ početni LDL 3.0 mmol/l (116 mg/dl)], ali koji su imali jedan drugi faktor



rizika za kardiovaskularno oboljenje: hipertenziju, retinopatiju, proteinuriju ili pušenje. Nakon posmatranja čije srednja vrijednost trajanja je 3.9 godina, smanjenje rizika u prvoj velikoj kardiovaskularnoj epizodi je bilo 37% (P=0.001). U sva tri testiranja, nije bilo efekta heterogenosti u odnosu na početni LDL holesterol ili druge lipidne vrijednosti.<sup>350</sup>

### **Ciljevi terapije kod primarne prevencije**

U Evropskim smjernicama, ciljevi terapije u primarnoj prevenciji za dijabetičare su slični onim koji za pacijente sa simptomatskim oboljenjima: holesterol <4.5 mmol/l (<174 mg/dl) i LDL <2.5 mmol/l (<97 mg/dl). Pacijenti sa dijabetesom tip 1 i proteinurijom su takođe uključeni u ove smjernice.<sup>347</sup> U ATP III studiji, većina pacijenata sa dijabetesom i bez simptomatskih oboljenja se smatraju visokorizičnim i sugeriše se ciljna vrijednost LDL-a <2.6 mmol/l (100 mg/dl). Imajući u vidu da su dijabetičari u HPS i CARDS studijama sa niskim nivoima LDL holesterola pokazali slične relativne koristi od terapije statinom kao i oni sa višim LDL nivoima, važno kliničko pitanje je da li započeti terapiju statinom kod pacijenata čiji LDL holesterol je već <2.6 mmol/l (<100 mg/dl). Trenutno, ova odluka se prepušta kliničkoj procjeni.<sup>346</sup> Kod onih dijabetičara koji se smatraju da su manje rizična grupa, terapija lijekovima se ne bi trebala započeti ako je LDL holesterol <3.4 mmol/l (131 mg/dl). Najnovije ADA smjernice kažu da se terapija statinom preporučuje za dijabetičare koji imaju ukupan holesterol >3.5 mmol/l (>135 mg/dl) kako bi se postiglo 30-40% smanjenja LDL-a bez obzira na početne vrijednosti LDL nivoa.<sup>351</sup> Kod pacijenata sa dijabetesom tip 1 koji su takođe doživotno izloženi visokom riziku od kardiovaskularnih oboljenja, još uvijek nema dokaza o ulozi terapije statinom u primarnoj prevenciji.

### **Terapija fibratima**

Mnogo je manje dostupnih informacija iz nasumičnih kontrolisanih testiranja koja bi odredila kliničku praksu u smislu odabira terapije fibratima u odnosu na terapiju statinom. U *Veterans Administration HDL Trial* (VAHIT) studiji, gemfibrozil je upoređen sa placeboom kod 2531 muškarca sa stabilizovanim koronarno arterijskim oboljenjem i niskim HDL holesterolom [početni HDL 2.8 mmol/l (108 mg/dl)]. Nakon praćenja čija je srednja vrijednost trajanja bila 5.1 godina, terapija gemfibrozilom je dovedena u vezu sa smanjenjem rizika od 22% u primarnom ishodu ne-fatalnih infarkta miokarda ili koronarnih smrti (P=0.006). U podgrupi od 309 dijabetičara, kombinovan ishod koronarnih smrti, moždanih udara i infarkta miokarda je smanjen za 32% (41% kod koronarnih smrti i 40% kod moždanih udara). Ovaj primjer sugeriše korist koja je daleko bolja od smanjenja LDL-a, a to je da terapija gemfibrozilom nije promijenila LDL holesterol, već se HDL holesterol povećao za 6%, a trigliceridi smanjili za 31%.<sup>353, 354</sup>

FIELD studija (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*) je procijenila efekat fenofibrata (mikronizovani preparat 200 mg/dnevno) u poređenju sa placeboom kod dijabetesa tip 2, i to kod pacijenata koji ranije jesu imali (n=2131) i nisu imali (n=7664) kardiovaskularna oboljenja.<sup>355</sup> Nakon perioda čija srednja vrijednost je 5 godina, terapija fenofibratima je dovedena u vezu sa relativnim smanjenjem rizika od 11% (HR 0.89, 95% CI 0.75-1.05) kod primarnih smrtnih završetaka koronarnih srčanih oboljenja i ne-

fatalnih infarkta miokarda, što nije dobilo statistički značaj (P=0.16). Ne-fatalni ishodi kod infarkta miokarda su značajno smanjeni (HR 0.76, 95% CI 0.62-0.94; P=0.01), ali mortalite kod koronarnih srčanih oboljenja je pokazao beznačajan porast (HR 1.19, 95% CI 0.90-1.57; P=0.22). Ukupne kardiovaskularne epizode (kardijačne smrti, infarkt miokarda, koronarne i karotidne revaskularizacije) su značajno smanjene terapijom fenofibratima (P=0.035). Ukupni mortalitet je bio 6.6% u placebo i 7.3% u fenofibratnoj grupi (P=0.18). U *post hoc* analizi, terapija fenofibratima je dovedena u vezu sa smanjenjem koronarnih epizoda kod pacijenata bez kardiovaskularnih oboljenja, ali ne i kod onih koji su prethodno imali kardiovaskularna oboljenja (P=0.03 za interakciju).

Bilo je mnogo pretpostavki u vezi sa suprotstavljenim rezultatima FIELD studije. Step en početne dislipidemije [ukupni holesterol 5.0 mmol/l (195 mg/dl), ukupni trigliceridi 2.0 mmol/l (173 mg/dl), LDL holesterol 3.1 mmol/l (119 mg/dl) i HDL holesterol 1.1 mmol/l (43 mg/dl) je bio nedovoljan da bi pokazao optimalan efekat lijeka. U *Veterans Administration HDL* studiji, sekundarna prevencija koja je pokazala pozitivne ishode sa gemfibrozilom, početni HDL holesterol je bio 0.8 mmol/l. Ostala moguća usputna otkrića uključuju veći step en napuštanja terapije statinima u placebo grupi, potencijalno štetne efekte fenofibrata na nivoe homocisteina (povećanje od 3.7 μmol/l) i relativno mali uticaj na smanjenje LDL holesterola i povećanje HDL holesterola (samo 2% na kraju studije). Međutim, glavni zaključak izveden iz rezultata FIELD studije je bio da vođenje strategije tretmana ostaje nepromijenjeno, a statin ostaje glavni lijek izbora za tretman većine dijabetičara.

### Smjernice za HDL holesterol i trigliceride

Imajući u vidu nedostatak dostupnih informacija iz kontrolisanih studija, smjernice su manje specifične kada su u pitanju ciljevi za HDL holesterol i trigliceride. Međutim, evropske smjernice (*Joint European Guidelines*) smatraju znakom povećanog vaskularnog rizika nizak HDL holesterol [ $<1$  mmol/l (39 mg/dl) kod muškaraca i  $<1.2$  mmol/l (46 mg/dl) kod žena] i preprandijalne trigliceride  $>1.7$  mmol/l (151 mg/dl). Nedavni ažurirani podaci ATP III studije za visokorizične pacijente, kao što su dijabetičari sa simptomima vaskularnih oboljenja, visokim trigliceridima i niskim HDL holesterolom, može se razmotriti kombinacija fibrata i nikotinske kiseline sa lijekovima za smanjenje LDL-a.<sup>348</sup> Kada su trigliceridi  $>2.3$  mmol/l ( $>189$  mg/dl) a nivoi LDL holesterola su cilj terapije statinima, sugerise se da cilj sekundarnog tretmanana bude ne-HDL holesterol (ukupan holesterol minus HDL holesterol) sa ciljnom vrijednosti od 0.8 mmol/l (31 mg/dl) većom od identifikovane ciljne vrijednosti LDL holesterola.

### Krvni pritisak

Preporuka	Klasa <sup>a</sup>	Nivo <sup>b</sup>
Kod pacijenata sa dijabetesom i hipertenzijom, preporučena ciljna vrijednost za kontrolu krvnog pritiska je $<130/80$ mm Hg	I	B
Kardiovaskularni rizik kod pacijenara sa dijabetesom i hipertenzijom je značajno povećan. Rizik se ože efektivno smanjiti tretmanom smanjenja pritiska	I	A
Dijabetičarima je obično neophodna kombinacija nekoliko	I	A

antihipertenzivnih lijekova da bi se obezbijedila kontrola krvnog pritiska		
Dijabetičarima treba propisati inhibitore renin-angiotenzin sistema kao dio tretmana za smanjenje krvnog pritiska	I	A
Skrining za utvrđivanje mikroalbuminurije i adekvatna terapija za smanjenje krvnog pritiska uključuju korištenje ACE inhibitora i angiotenzin 2 receptor-blokatora pospješuje mikro i makrovaskularni morbiditet kod dijabetesa tip 1 i tip 2	I	A

<sup>a</sup> Preporučena klasa

<sup>b</sup> Nivo dokaza

## Background

Hipertenzija je do tri puta češća kod pacijenata koji boluju od tipa 2 Diabetes Mellitusa nego kod osoba koje ne boluju od dijabetesa<sup>356, 357</sup> i mnogo je čest i kod pacijenata sa dijabetesom tipa 1. Kod dijabetesa tip 1, nefropatija obično prethodi hipertenziji, koja potom ubrzava napredovanje mikro i makrovaskularnih komplikacija. Gojaznost, starenje i pojava renalnog oboljenja dodatno povećavaju prevalencu hipertenzije kod dijabetičara.<sup>358</sup>

Dijabetes i hipertenzija su dodatni riziko faktori za aterosklerozu i kardiovaskularna oboljenja, a hipertenzija povećava rizik od takvih oboljenja i to više kod pacijenata sa dijabetesom nego kod hipertenzivnih normoglikemijskih ispitanika, kao što je, na primjer, pokazano studijama *Multiple Risk Factor Intervention*<sup>359,360</sup> i *PROspective Cardiovascular Munster (PROCAM)*.<sup>361</sup> Postoji nekoliko mogućih razloga za povećani rizik, jedan od njih je povećana osjetljivost zidova krvnih sudova na stres uzrokovan povišenim pritiskom. Dijabetički miokardijum može takođe biti više osjetljiv i na ostale faktore rizika za kardiovaskularna oboljenja, povećavajući rizik od hipertrofije miokarda i srčanih udara.<sup>362</sup> Nadalje, dijabetička nefropatija se dodatno ubrzava zbog povećanog krvnog pritiska koji stvara začarani krug ukoliko su u isto vrijeme prisutne i hipertenzija i nefropatija.<sup>363</sup> Treba imati u vidu da renalna arterijska stenoza može biti odgovorna i za renalnu insuficijenciju i hipertenziju kod dijabetičara. Skrining ovakvog stanja je garantovan kod pacijenata sa refraktorinom hipertenzijom i/ili renalnom insuficijencijom.

## Ciljevi tretmana

UKPDS i *Hypertension Optimal Treatment (HOT)* studije su otkrile da je strategija tretmana intenzivnog smanjenja krvnog pritiska povezana sa manjom incidencijom kardiovaskularnih komplikacija kod pacijenata sa dijabetesom.<sup>364,365</sup> Različite manifestacije kardiovaskularnih oboljenja, uključujući moždani udar i renalno oboljenje, su značajno smanjene kod dijabetičara odabranih za strogu kontrolu krvnog pritiska u odnosu na one odabrane za manje strogu kontrolu. Postoji generalni konsenzus da preporučene ciljne vrijednosti krvnog pritiska trebaju biti niže kod pacijenata sa dijabetesom (<130/80 mm Hg) nego kod onih koji nemaju dijabetes (<140/90 mm Hg). Ukoliko se može tolerisati, tretman dijabetičara sa nefropatijom može biti usmjeren i ka nižim nivoima krvnog pritiska. Jako smanjenje krvnog pritiska može u početku povećati serumski kreatinin, ali će na dugoročnim osnovama biti koristan za renalnu funkciju.

### **Kako treba sniziti krvni pritisak?**

Promjena načina života treba biti osnova tretmana za sve pacijente koji boluju od hipertenzije. Iako je ovo bitno, promjene stila života nisu obično dovoljne za adekvatnu kontrolu krvnog pritiska. Većina pacijenata treba farmakološki tretman i to često podrazumijeva kombinaciju nekoliko različitih lijekova za snižavanje krvnog pritiska. Registri i kliničke studije pokazuju da mnogi pacijenti sa dijabetesom ne postižu preporučene ciljne vrijednosti krvnog pritiska <130 mm Hg sistolni i <80 mm Hg dijastolni.<sup>366,367</sup> S tim u vezi, postoji značajan potencijal za poboljšanje liječenja pacijenta. Svega nekoliko velikih kliničkih studija koje su koristile antihipertenzivne agense su bile usmjerene isključivo na dijabetičare. Međutim, nekoliko velikih studija o kontroli placeba sa značajnim podgrupama dijabetičara su dale podatke koji su isključivo vezani za ishode ove podgrupe (tabela 10). Konzistentan pronalazak je značajno smanjenje rizika za naknadne kardiovaskularne epizode kod pacijenata na aktivnom tretmanu u poređenju sa pacijentima na placebo. Ovaj pronalazak je konzistentan za sve proučavane vrste lijekova za smanjenje krvnog pritiska.

Odabrani lijekovi, korisni efekti diuretika, beta-blokatora (BBs), blokatora kalcijum kanala i ACE inhibitora su detaljno dokumentovani.<sup>368-373</sup> Tek nedavno, različiti antihipertenzivni lijekovi su uspoređivani jedni sa drugim (tabela 11). Izgleda da blokada renin-angiotenzin sistema ima posebnu vrijednost, posebno u tretmanu hipertenzije kod pacijenata sa dijabetesom koji su izloženi prilično visokom kardiovaskularnom riziku.<sup>347-</sup>

<sup>376</sup> Nedavno otkriveni dokazi govore u prilog efikasnosti ACE inhibitora u odnosu na blokatore Ca kanala, kao inicijalne terapije, kada je namjera da se prevenira ili odloži pojava mikroalbuminurije kod dijabetičara sa povišenim pritiskom. U LIFE studiji regrutovanje pacijenata sa visokim rizikom hipertrofije LK, početna terapija hipertenzije sa losartanom je više efikasna u odnosu na atenolol. Posebno korisni efekti su se pokazali kod dijabetičara sa statistički značajnom razlikom u ukupnom mortalitetu. Treba dodati da su svi pacijenti dobili i tiazide.

Apsolutno smanjenje rizika uzrokovano liječenjem hipertenzije kod dijabetičara je veće nego kod onih bez. Glavni cilj u tretmanu hipertenzije dijabetičara je da se smanji TA i čini se nije bitno kojom vrstom lijekova se to postiže. Neophodno je ispitivanje renalne funkcije kod primjene ACE-inhibitora, posebno ako postoji rizik za renalnu arterijsku stenozu.

Dugogodišnji predmet rasprave je da li su metaboličke aktivnosti nekog lijeka bitne za dugoročni kardiovaskularni ishod. Utvrđeno je da upotreba tiazida i beta blokatora je povezana sa povećanim rizikom nastanka dijabetesa tip 2 u poređenju sa Ca-blokatorima i ACE inhibitorima. Ipak, nije poznato da li upotreba tiazida ili beta-blokatora kod pacijenata ima nuspojave od kliničkog značaja. U ALLHAT studiji rezultati su bili slični. Lijekovi sa negativnim metaboličkim efektom, posebno kombinacija tiazida i beta-blokatora treba izbjegavati kao liniju prvog izbora, posebno kod pacijenata sa hipertenzijom i metaboličkim sindromom, ali je bitniji cilj da se smanji pritisak nego manje promjene metaboličkog stanja pacijenata.

U ASCOT studiji beta bolatori/tiazidi nisu smanjili pritisak u istoj mjeri kao druge kombinacije lijekova. Smatra se da je to u vezi sa smanjenoj kardiovaskularnoj zaštiti prethodne kombinacije lijekova.

## Tretman oboljenja koronarnih krvnih sudova

### **Epidemiologija**

#### **Dijabetes i ACS**

Dijabetes je čest kod osoba sa ACS. Kada se pacijenti sa AIM koji nemaju dijabetes izlože OGTT, 65% njih ima abnormalnu toleranciju glukoze u većoj mjeri nego u kontrolnim grupama. Prilikom biranja pacijenata za evropsku studiju, 22% novootkrivenih pacijenata je primljeno nakon izlaganja OGTT testu.

#### **Prognostičke implikacije**

Dugoročna i intrahospitalna smrtnost nakon infarkta miokarda je smanjena, ali pacijenti sa dijabetesom nisu imali koristi kao oni bez dijabetesa. Pacijenti sa prethodno poznatim dijabetesom primljeni sa ACS su imali višu hospitalnu smrtnost u odnosu na one bez dijabetesa. Dijabetes je povezan sa visokom dugoročnom smrtnošću, 15-34% nakon 1 god i do 43% nakon 5 godina. Realtivni rizik za mortalitet je 1.3-5.4 i veći je kod žena. Kod novootkrivenih dijabetičara su slične proporcije reinfarkta, udara i jednogodišnjeg mortaliteta prateći rekurentnu miokardijalnu ishemiju, disfunkciju LK itd. Sve ove komplikacije su mnogo češće kod pacijenata sa dijabetesom.

Značajno povećan rizik smrti povezan sa dijabetesom indikuje duboku ulogu glikometaboličkog poremećaja. Disglikemija na bilo kom nivou uzrokuje povećanje u energetske osnovi, uključujući inzulinsku rezistenciju, povećanje nezasićenih masnih kiselina i ekscesivni stres. Ovi metabolički faktori su dalje povećani u početku AIM kada bolom u grudima strah uzrokuju stresom povećan adrenergički tonus. Dijabetičari često imaju difuzno kardiovaskularno oboljenje, smanjenu vasodilatativnu rezervu, smanjenu fibrinolitičku aktivnost, povećanu agregaciju trombocita, autonomnu disfunkciju. U tipu 2 mjerenje metaboličke kontrole OGTT testom i HgA1c je glavni faktor rizika za koronarno oboljenje u budućnosti. Dalje, visoki nivoi glukoze pri prijemu je veliki prediktor za bolničku i dugoročnu smrtnost, sa ili bez dijabetesa.

### **Principi tretmana**

Nekoliko studija pokazuju da pacijenti nisu tretirani odgovarajuće kao nedijabetičari u pogledu terapije i koronarnih intervencija. Čini se da heparin, trombolitici i koronarne intervencije se rjeđe primjenjuju. Jedan od objašnjenja moglo bi biti nedostatak tipičnih simptoma kod dijabetičara sa ishemijom. Registrovana prevalenca tihe ishemije kod dijabetičara je 10-20%, dok je kod nedijabetičara 1-4%. Tihi infarkti su mnogo češći kod dijabetičara i produžuju broj dana u bolnici. Kako bilo, tretman koronarnog oboljenja, uključujući angiografiju je bar jednako efektivno kod dijabetičara kao i kod ostalih.

### **Stratifikacija rizika**

Pacijenti sa ACS i DM koji su već poznati imaju visok rizik za nastanak komplikacija. Neophodna je procjena da se identifikuju prijetnje i ciljevi za dugoročnu strategiju menadžementa. To uključuje evaluaciju znakova periferne, renalne i cerebrovaskularne bolesti, zatim evaluaciju rizičnih faktora, praćenje pojavu ishemije, ST segment, testove

opterećenja, stresne ehokardiografije i miokarde scintigrafije koji su od posebnog značaja za dijabetičare. Neizbježna je pojava konfundiranja, npr. abnormalnosti EKG-a., koegzistencija periferne arterijske bolesti i upotreba više medikamenata. Tako su od posebnog značaja pažljiva klinička evaluacija posebno o laboratorijskim rezultatima.

## **Ciljevi liječenja**

Dostupne vrste liječenja koje treba da obezbijede optimalnu miokardu funkciju, preveniraju recidive i spriječe razvoj aterosklerotskih lezija su: revaskularizacija, anti-ishemijski lijekovi, antitrombotski, sekundarna prevencija (životni stil, prestanak pušenja, kontrola RR, upotreba antilipemika, kontrola ŠUK-a).

Preporuke bazirane na dokazima za sekundarnu prevenciju važe za pacijente sa i bez dijabetesa. Strategija menadžmenta bi trebala biti čak i energičnija za ove posljednje. Za jednaku redukciju rizika, broj pacijenata koji trebaju liječenje od životnog značaja je niži kod pacijenata zbog većeg apsolutnog rizika.

## **Specifično liječenje**

### **Tromboliza**

Meta analiza sa 43343 pacijenta, 10% je imalo istoriju dijabetesa, i pokazala je da broj spašenih života trombolitičkom terapijom je 37 na 1000 liječenih pacijenata poredeći sa 15 kod onih bez dijabetesa. Mit je da je tromboliza kontraindikovana kod dijabetičara zbog povećanog rizika od krvarenja u oku ili mozgu.

### **Rana revaskularizacija**

Revaskularizacija u okviru 14 dana nakon AIM, ST elevacije smanjila je mortalitet nedijabetičara za 53% i 64% kod dijabetičara. Rana reperfuzija dijabetičara sa nestabilnom anginom pektoris ili infarkta bez ST elevacije rezultovalo je značajnim smanjenjem smrtnosti i reinfarkta od 29,9 do 20,6%. Ovaj efekat je jednak kod osoba sa i bez dijabetesa. Zbog većeg apsolutnog rizika, nešto je veća korist za dijabetičare.

## **Anti-ishemijska terapija**

### **Beta blokatori**

Slobodnija upotreba beta blokatora je predmet razmatranja, jer korisni efekti imaju solidnu osnovu u patofiziologiji. Postmiokardijalno liječenje sa beta blokatorima pokazalo je smanjenje mortaliteta. U meta analizi, ukupno smanjenje mortaliteta je 23%, što je da su 42 pacijenta trebala liječenje 2 godine kako bi se produžio život. Posebno su korisni za povećanje preživljavanja nakon akutnog infarkta miokarda (dalje u tekstu AIM) kod dijabetičara, kao i sprečavanje reinfarkta. Generalno, preporučuju se svim dijabetičarima koji imaju akutno ishemijsko oboljenje. Takvi pacijenti su skloniji zatajenju srca, što govori u prilog njihovoj efikasnosti u tom slučaju.

Zato je neophodno primjenjivati lijekove individualno, uzimajući u obzir druga oboljenja i vrstu liječenja dijabetesa. Selektivni beta 1 antagonisti se možda preferiraju kod

inzulinske terapije, i alfa 1 beta adrenergični antagonisti kao što je karvedilol mogu imati dodatne korisne efekte za pacijente sa perifernom arterijskom bolesti.

### **Ostali lijekovi**

Nitrati i Ca-antagonisti spadaju u anti-ishemijsku terapiju. Posljednje analize ne pokazuju njihovu korisnost preživljavanja, iako su primijećeni pozitivni efekti diltiazema kod pacijenata sa infarktom bez ST elevacije. Iz tog razloga se ovi medikamenti ne preporučuju, ali mogu biti korisni za simptomatsko liječenje kod pacijenata koji su već uzimali beta blokatore ili postoje kontraindikacije za njihovu upotrebu.

### **Antitrombotska terapija**

Pretpostavlja se da posebno dijabetičari trebaju posebno visoke doze aspirina za efikasnu supresiju tromboksana A<sub>2</sub>. Sistematična analiza 195 istraživanja sa 135 000 pacijenata (4961 sa dijabetesom) sa visokim rizikom za arterijsko oboljenje, kojima je uključena terapija aspirina, klopidogrela, dipiridamola i glikoproteina IIb/IIIa. Korisnost kod dijabetičara je nešto niža. Optimalna efektivna doza aspirina je 75-150mg dnevno.

Kada se daju sa aspirinom, efekti tienopiridina su dobri kod pacijenata sa nestabilnom anginom, kada se smanjuje procenat smrtnosti, AIM ili udara od 11,4% - 9,3%. Kod pacijenata sa dijabetesom i vaskularnim oboljenjem, ova kombinacija pruža bolju zaštitu od opasnih posljedica nego samo aspirin.

### **ACE inhibitori**

Nisu pokazali neku veliku prednost kod dijabetičara. Mogućnost da ramipril prevenira kardiovaskularne događaje kod dijabetičara je testirana u HOPE studiji. 3654 dijabetičara i prethodnim kardiovaskularnim događajem ili nekim od rizika su uključeni u studiju. Nađeno je 25% smanjenje negativnog ishoda AIM, udara ili smrtnosti. Smanjenje mortaliteta i morbiditeta sa perindoprilom je takođe bilo predmet istraživanja. Korist za dijabetičare je bila jednaka kao i za cijelu populaciju.

### **Metabolička kontrola**

Postoji nekoliko razloga zašto je bitna metabolička kontrola tokom AIM. Ona bi usmjerila miokardni metabolizam iz beta oksidacije u stanje smanjene potrošnje glukoze. Jedan način da se to postigne je primjena insulina i glukoze zajedno, što će takođe poboljšati funkciju trombocita, uravnotežiti lipoproteinski odnos i poboljšati spontanu fibrinolizu. DIGAMI studija uključila je 620 pacijenata sa dijabetesom i AIM kojima je u prva 24h nakon AIM uključena infuzija insulina i glukoze zajedno. U periodu od 3,4 godine smanjen je mortalitet od 11%. Posebno su imali korist pacijenti koji nisu prethodno liječeni inzulinom. HgA1C je smanjen za 1,4%

Druga DIGAMI studija je poredila 3 protokola, infuzija inzulin-glukoza. praćene sa dugoročnom kontrolom glukoze, standardnom ili u lokalnoj praksi, kod 1253 pacijenta sa tipom 2 i sumnjom na AIM. Kontrola glukoze je bolja nego u DIGAMI 1 pri prijemu u bolnicu. Ciljne vrijednosti glukoze nisu postignute u grupi na intenzivnoj inzulinskoj terapiji, ali bolje nego u druge 2. U jednakom stepenu regulacije glikoze, čini se da

inzulin sam po sebi nije poboljšao prognozu više nego druga kombinacija medikamenata za liječenje hiperglikemije. Ova druga studija je potvrdila je da nivo glukoze je jak, nezavisan prediktor mortaliteta pacijenata sa AIM i dijabetesom tip 2, sa povećanjem mortaliteta 20% sa povećanjem glukoze od 3mmol/L.

U ECLA studiji koja je uključila 400 pacijenata, postojao je trend prema nesignifikantnoj redukciji kod većih i manjih događaja kod pacijenata na terapiji glukoza-inzulin. Druga studija je uključila 20000 sa akutnom elevacijom ST segmenta, gdje ih je 18% imalo dijabetes tip 2 sa standardnom terapijom ili visokim dozama glukoza-inzulin terapije. Terapija glukoza-inzulin nije uticala na mortalitet. Mora se naglasiti da nijedna od ovih studija nije ciljala na samo dijabetičku populaciju ili je imala za cilj normalizaciju glukoze. Postoji značajno povećanje nivoa glukoze u CREATE ECLA studiji, što je možda doprinijelo neutralnim rezultatima. Konstantni rezultati iz ove studije govore da akutna metabolička intervencija sa glukoza-inzulin terapijom nema mjesta u modernoj terapiji sa AIM, ako nije svrha regulacija glikemije. Ali je studija belgijske jedinice intenzivne njege ciljala na normalne vrijednosti glukoze u grupi što je pokazalo značajano smanjenje mortaliteta.

Bazirano na dosadašnjem znanju, postoji dokaz da se započne kontrola glikemije infuzijom inzulina koji su hospitalizovani zbog AIM i visokim nivoom glukoze kako bi se što prije postigla normoglikemija. Pacijenti koji su primljeni sa relativno dobrom glikemijom mogu se regulisati oralnim hipoglikemicima. Sva istraživanja i epidemiološki podaci pokazuju da je korist striktno kontrole glikemije ogromna. Terapeutski režim za postizanje ovog cilja uključuje dijetu, životni stil, oralnu terapiju i inzulin. Pošto ne postoji definitivni odgovor koji je farmakološki pristup najbolji, konačna odluka mora biti na ljekaru u saradnji sa pacijentom. Efekat dugoročne kontrole glukoze mora biti praćena i ciljne vrijednosti moraju biti što bliže normalnim.

### Dijabetes i koronarna revaskularizacija

Preporuka	Klasa <sup>1</sup>	Nivo <sup>2</sup>
Tretman izbora kod dijabetičara je arterijski bajpas, prije nego PCI	IIa	A
Glikoprotein IIb/IIIa inhibitori su indikovani kod elektivne PCI kod dijabetičara	I	B
Upotrijebiti DES stent kada se izvodi PCI sa implantacijom stenta kod dijabetičara	IIa	B
Mehanička reperfuzija primarne PCI je izbor revaskularizacije kod dijabetičara sa AIM	I	A
<sup>1</sup> Klasa preporuke		
<sup>2</sup> Nivo dokaza		

Revaskularizacija može biti indikovana kod dijabetičara sa stabilnim ili nestabilnim koronarnim sindromom, pokrivajući čitav spektar ishemijske srčane bolesti, od asimptomatskih pacijenata do ST elevacije AIM, akutne koronarne bolesti i prevencije istih. Pacijenti sa dijabetesom imaju veći morbiditet i mortalitet nakon CABG-a poredeći sa nedijabetičarima. Nejasno je još kakav je uticaj glukometaboličke kontrole na ishod nakon revaskularizacije.



## **Operacija nasuprot perkutane intervencije (PCI)**

Efektivnost perkutane intervencije i ugradnje bajpasa kao vrste revaskularizacije je poređena u mnogim studijama. Kasnije, kada su stentovi postali dostupni, sprovedene su studije, poredeći nove perkutane tehnologije sa ugradnjom bajpasa.

Pojavila su se mnoga pitanja kada se pokazalo da pacijenti sa dijabetesom i oboljenjem krvnih sudova imaju lošiju prognozu od onih koji su tretirani sa PCI u odnosu na one kojima je ugrađen bajpas. Sedmogodišnje preživljavanje za ukupnu populaciju je 84,4% za pacijente koji su tretirani hirurški i 80,9% za PCI. Odgovarajuća proporcija za dijabetičare je 76,4 vs. 55,7%.

To govori da neupadna terapijska razlika 2 grupe je ograničena na PCI pacijente sa dijabetesom. Dalje, razlika u preživljavanju je ograničena na dijabetičare koji su dobili bar jedan arterijski mamarni graft. U BARI studiji se iskazala sumnja da dugoročna prognoza nakon PCI je lošija kod dijabetičara i višestrukim oboljenjem krv. sudova, što je potvrđeno drugim velikim registrom konsekutivnih procedura revaskularizacije. Njihov model revaskularizacije je ostao diskrecija između pacijenta i ljekara. U ovom registru, nisu posmatrane različitosti mortaliteta. Takođe, tri druge studije koje su sprovedene u eri angioplastike nisu potvrdile zaključke ove studije u vezi dijabetičara i PCI. AWESOME studija o operativnom riziku pacijenata sa anginom je randomizirala pacijente sa nestabilnom anginom. U PCI grupi 54% pacijenata je dobilo stent a 11% glikoprotein IIb/IIa antagoniste.

Kombinovana slika iz ovih studija je da preživljavanje se ne razlikuje, ali da dijabetičari imaju značajno veću incidencu ponovljenih revaskularizacija i da restenoza je još uvijek veliki problem u ovoj kategoriji pacijenata.

## **Dodatna terapija**

Sve pomenute studije postavljaju pitanje da li je bolja revaskularizacija u vidu PCI ili CABG kod dijabetičara sa oboljenjem krvnih sudova.

Jedna manja studija odnosila se na subakutnu stent trombozu, restenozu i ostale detalje kod pacijenata uključenih u studiju o stentovima. Posljednja meta analiza poredeći DES sa čisto metalnim stentovima u dijabetičkoj populaciji je pokazala da DES je povezan sa 80% manjim rizikom restenoze tokom prve godine.

Glikoprotein IIb/IIIa inhibitori poboljšavaju ishod nakon PCI kada se daju tokom same procedure kod dijabetičara. U tri randomizovane studije sa abciximabom, pokazalo se 44% smanjenje mortaliteta nakon 1 god. Agonisti ADP receptora kao klopidogrel, može spriječiti ranne i kasne trombotske komplikacije nakon implantacije stenta, posebno kod dijabetičara.

Kod dijabetičara, progresivna priroda ateroskleroze, endotelijalna disfunkcija i abnormalnosti trombocita su odgovorni za lošiji ishod nakon revaskularizacije. Dodatno liječenje treba da se fokusira na ove probleme, iako nije sprovedena nijedna randomizovana studija koja bi provjerila stvarne efekte ovih poremećaja na ishod revaskularizacije. Takođe, nema dokaza da dobra kontrola glikemije može smanjiti

incidencu restenoze nakon PCI ili bolji rezultat ugradnje stenta nakon CABG. U većini evropskih praksa dijabetes nije među faktorima koji određuju način liječenja stabilne koronarne bolesti. Ipak, veća incidenca ponovljenih revaskularizacija kod pacijenata sa PCI treba uvijek uzeti u razmatranje. Pristup terapiji stabilne i nestabilne koronarne bolesti u pogledu vrste revaskularizacije treba biti isti.

### **Revaskularizacija i reperfuzija u AIM**

Pacijenti sa dijabetesom ili hiperglikemijom mogu imati drugačiji odgovor na različite vrste terapije za AIM. Kod onih sa elevacijom ST segmenta tromboliza je manje efikasna kod dijabetičara. Generalno, sve više dokaza govori da PCI se daje prednost u odnosu na trombolizu kao reperfuziona terapija. Da li ovo važi i za dijabetičare, nije jasno. Ali, i dalje je PCI preporučen kao liječenje izbora kod pacijenata sa visokim rizikom, među kojima su i dijabetičari. Iako je tromboliza manje efikasna kod dijabetičara, revaskularizacija i reperfuzija sa PCI može biti takođe manje uspješna zbog difuznijeg oboljenja koronarnih arterija i dr. Dijabetičari imaju nepovoljnu prognozu nakon elevacije ST segmenta u AIM sa nekompletnim povlačenjem elevacije nakon primarne angioplastike u odnosu na pacijente bez dijabetesa.

Određivanje optimalnog metoda reperfuzije kod dijabetičara je od velikog značaja, jer broj pacijenata sa elevacijom ST segmenta, AIM i dijabetesom je visok i prognoza je loša. Posljednja studija dijabetičara je pokazala stepen preživljavanja kod onih tretiranih sa PCI u odnosu na one sa trombolitičkom terapijom. Ovi rezultati su potvrđeni sa druge 2 studije.

Kardiohirurgija je indikovana samo kada građa koronarnih krvnih sudova nije odgovarajuća za PCI, nakon što ista nije imala dobar rezultat ili je područje miokarda veliko.

### **Neriješena pitanja**

Kod dijabetičara sa oboljenjem koronarnih krvnih sudova, i PCI i CABG predstavljaju terapijske opcije ali ostaje da se vidi, koja metoda je bolja. Većina studija uključuje samo subgrupacije dijabetičara I one se ne odnose isključivo na pacijente koji boluju od šećerne bolesti. Samo će randomizirane studije na dijabetičarima podvrgnutih modernim tehnikama revaskularizacije, uključujući DES, dati odgovor da li CABG ili PSI predstavlja bolji terapijski modalitet. Na osnovu postojanja ateroskleroze, tipa dijabetesa, pogodnosti za perkutanu intervenciju, kliničke slike, prisustva hronične totalne okluzije, morfologije lezije I zahvaćenosti proksimalnog dijela prednje lijeve descendente koronarne arterije, ko- morbiditet I ostalih faktora, mogu se definisati subgrupacije za koje više odgovara jedan ili drugi terapijski pristup. Takva istraživanja su u toku ali dok se ne završe, indikativna klasifikacija ostaje I dalje spekulativna.

### **Srčana insuficijencija i dijabetes**

Preporuke	Klasa <sup>1</sup>	Nivo <sup>2</sup>

ACE- inhibitori se preporučuju kao lijekovi prvog izbora kod pacijenata sa disfunkcijom lijeve komore sa ili bez simptoma srčane insuficijencije.	I	C
Receptori angotenzina II imaju slične efekte kao ACE inhibitori u srčanoj insuficijenciji te se mogu koristiti kao zamjena ili čak zajedno sa ACE inhibitorima.	I	C
BB u formi metoprolola, bisoprolola I karvedilola preporučuju se kao lijekovi prvog izbora u terapiji srčane insuficijencije kod dijabetičara.	I	C
Diuretici, naročito diuretici Henlejeve petlje, predstavljaju važnu simptomatsku terapiju u slučaju zadržavanja tekućine kao posljedice srčane insuficijencije.	IIa	C
Antagonisti aldosterona mogu se dodati ACE- inhibitorima, BB I diureticima kod dijabetičara u teškoj srčanoj insuficijenciji.	IIb	C
<sup>1</sup> Klasa preporuke <sup>2</sup> Nivo dokaza		

## Epidemiološki aspekti

### Prevalenc srčane insuficijencije i poremećaji glukoze

Prevalenca srčane insuficijencije varira u zavisnosti od studije. Procjenjuje se da je prevalenca 0,6-6,2 % kod Švedjana i raste sa starenjem. Ovo odgovara rezultatima Rejkjavik studije o prevalenci srčane insuficijencije među stanovnicima oba pola u Roterdamu. Manje se zna o prevalenci kombinacije dijabetesa i srčane insuficijencije. Najsvježiji podaci o prevalenci dijabetesa i srčane insuficijencije iz Rejkjavik studije, ukazuju na prevalencu od 0,5 % kod muškaraca i 0,4 % kod žena, sa porastom sa starenjem. Srčana insuficijencija se nađe u procentu od 12 % kod onih koji imaju dijabetes u poređenju sa 3 % onih koji nemaju dijabetes. Dakle, postoji jaka povezanost između dijabetesa i srčane insuficijencije.

### Incidenca srčane insuficijencije i poremećaja glukoze

Među Brintacima, incidenca srčane insuficijencije se kreće oko 4/1000 osoba godišnje, u porastu sa starenjem. Slični podaci su reportovani i u Finskoj. Manje informacija je dostupno o incidenci kombinacije dijabetesa i srčane insuficijencije. U Framinghem studiji, praćenjem kroz 5 godina, incidenca srčane insuficijencije je uduplana među muškarcima i pet puta viša među ženama sa dijabetesom, u poredjenju sa osobama bez dijabetesa. U ukupnoj populaciji starijih Italijana, incidenca dijabetesa je bila 9,6 % na godinu kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

### Prognostičke implikacije

Kad su dijabetes i srčana insuficijencija udruženi, prognoza je lošija. Dijabetes je takođe ozbiljan prognostički faktor za kardiovaskularni mortalitet kod pacijenata sa disfunkcijom lijeve komore zajedno sa ishemijskom bolesti srca. U ukupnoj populaciji u Rejkjaviku, stopa preživljavanja je značajno smanjena u slučaju kada je srčana insuficijencija udružena sa dijabetesom.

## **Liječenje**

Postoji jako malo, ako uopće postoji, kliničkih studija o tretmanu srčane insuficijencije kod dijabetičara. Informacije o efikasnosti liječenja bazirane su na subgrupacijama dijabetičara uključenih u različite studije o srčanoj insuficijenciji. Mana ovakvih izražavanja je u tome što te subgrupacije nemaju uvijek jasno definisanu terapiju dijabetesa. Mnogi podaci ukazuju na slične terapijske rezultate kod pacijenata sa dijabetesom kao i onih bez dijabetesa.. Standardna terapija srčane insuficijencije kod dijabetičara zasniva se na diureticima, ACE inhibitorima, i beta-blokatorima kako stoji u različitim vodičima.. Svakako, dobra metabolička kontrola je izuzetno značajna za uspjeh terapije.

### **ACE inhibitori**

Upotreba ACE inhibitora je indicirana i kod asimptomatske disfunkcije miokarda kao i kod simptomatske srčane insuficijencije, s obzirom da oni poboljšavaju simptome i smanjuju mortalitet. ACE inhibitori su terapija izbora za srednje teške srčane insuficijencije sa ili bez dijabetesa.

Studija o disfunkciji lijeve komore ( SOLVD ) pokazuje slične efekte enalapрила kod pacijenata sa narušenom funkcijom lijevog ventrikula bilo da imaju ili nemaju dijabetes. Prema ATLAS studiji, smanjenje mortaliteta je zabilježeno uz primjenu lizinopрила, u jednakoj mjeri i kod osoba oboljelih od dijabetesa kao i kod onih kojih nisu oboljeli, i bez obzira da li je doza manja ili veća.. Hipoglikemija je zabilježena kod onih pacijenata koji su uz terapiju ACE inhibitora i na terapiji poremećaja glukoze. Stoga se preporučuje pažljiv monitoring serumske glukoze pri uvođenju ACE inhibitora.

### **Blokatori receptora angiotenzina II**

Blokatori angiotenzinskih receptora mogu da se koriste kao alternativa ACE inhibitorima u cilju smanjenja morbiditeta i mortaliteta pacijenata sa srčanom insuficijencijom ili u kombinaciji sa ACE inhibitorima kod pacijenata sa simptomatskom srčanom insuficijencijom. Upotreba blokera angiotenzinskih receptora nije primarno testirana kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom i dijabetesom ali velika klinička istraživanja na subgrupacijama pacijenata, pokazala su ekvivalentan učinak kao sa ACE inhibitorima.

### **β- blokatori**

Beta blokatori smanjuju izloženost miokarda slobodnim masnim kiselina i tako utiču na metabolički put u dijabetesu tipa 2. Nema specifičnih studija za primjenu beta-blokatora kod pacijenata sa dijabetesom i srčanom insuficijencijom. Kod dijabetičara sa srčanom

insuficijencijom zahvaćenih velikim kliničkim studijama, beta- blokatori su se pokazali kao lijekovi koji redukuju mortalitet i poboljšavaju simptome srednje teške srčane insuficijencije slično efektima postignutim kod pacijenata bez dijabetesa. S obzirom da je mortalitet kod dijabetičara značajno veći od mortaliteta nedijabetičara oboljelih od srčane insuficijencije, uočeno je da NNT povećavaju preživljavanje u kohorti dijabetičara. Sljedeći BB mogu biti preporučeni kao lijekovi prve linije kod pacijenata sa dijabetesom i srčanom insuficijencijom a na osnovu kliničkih studija sprovedenih na subgrupacijama dijabetičara sa srčanom insuficijencijom : Metoprolol, Bisoprolol i Karvedilol.

### **Diuretici**

Diuretici se prvenstveno koriste za olakšavanje simptoma viška tekućine. Upotreba ovih lijekova svakako treba biti ograničena s obzirom da indukuju neuro-hormonalnu aktivaciju. Mada nema specifičnih studija o upotrebi diuretika u liječenju srčane insuficijencije kod dijabetičara, bolje je primjenjivati diuretike Henlejeve petlje nego diuretike koji će pogoršavati glukometabolički status.

### **Antagonisti aldosterona**

Upotreba antagonista aldosterona je indikovana u teškim slučajevima srčane insuficijencije I može poboljšati preživljavanje.. Nema specifičnih informacija o primjeni ovih lijekova u srčanoj insuficijenciji pacijenata sa dijabetesom. Antagoniste renin-angiotensin-aldosteron sistema treba primjenjivati sa oprezom i svakako uzeti u obzir funkciju bubrega i nivo serumskog kalijuma, s obzirom da nefropatija nije rijetka kod pacijenata sa dijabetesom I srčnom insuficijencijom.

## **Glikoregulacija**

### **Insulin**

Glavni efekat insulina je da smanji nivo šećera u krvi ali isto tako, insulin povećava koronarni protok i blago povećava kardijalni output. Primjena insulina kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom je neophodna bez pogovora. Uočeni su pozitivni efekti na miokardnu funkciju ali i porast mortaliteta. Buduće studije treba da ukažu na specifičnu ulogu tretmana insulinom na srčanu insuficijenciju bez obzira na njegovu ulogu u glikoregulaciji. Uopšteno govoreći, zadovoljavajuća glikoregulacija je izuzetno korisna u tretmanu srčane insuficijencije ali ova hipoteza još uvijek nije testirana u prospektivnim kliničkim studijama.

### **Tiazolidinidoni**

Tiazolidinidoni su insulinski sentisajzeri koji se koriste za sniženje šećera u krvi u tretmanu dijabetesa. Zbog efekta na zadržavanje tečnosti, i time, pogoršavajućeg efekta simptoma srčane insuficijencije, upotreba ovih lijekova je kontraindikovana kod pacijenta sa NYHA III-IV. Oni se mogu koristiti kod pacijenata sa blažim formama srčane insuficijencije NYHA I-II.

## Metabolički modulatori

Lijekovi, kakav je trimetazin, etomoxir, i dihloracetat sa ulogom da zaštite metabolizam miokarda od oksidacije od slobodnih masnih kiselina , testirani su na pacijentima sa disfunkcijom miokarda i dijabetesom, ali njihova korisnost još nije demonstrirana.

Aritmije: atrijalna fibrilacija I iznenadna srčana smrt

Preporuke	Klasa <sup>1</sup>	Nivo <sup>2</sup>
Aspirin I antikoagulansi koji se preporučuju kod pacijenata sa fibrilacijom atriya , obavezno treba primjenjivati I kod dijabetičara sa atrijalnom fibrilacijom u cilju prevencije moždanog udara	I	C
Hronična oralna antikoagulantna terapija u dozi prilagođenoj da se dostigne INR 2-3, treba biti primjenjena kod svih dijabetičara sa fibrilacijom atriya, izuzev ako postoje kontraindikacije za primjenu	IIa	C
Kontrola glikemije, čak I u pre-dijabetesu, važna je kako bi se vremenirali poremećaji koji predisponiraju iznenadnu srčanu smrt	I	C
Mikrovaskularne komplikacij I nefropatija jesu indikatori povećanog rizika iznenadne srčane smrti kod dijabetičara	IIa	B
<sup>1</sup> Klasa preporuke <sup>2</sup> Nivo dokaza		

## Dijabetes, atrijalna fibrilacija I rizik od moždanog udara

### Dijabetes I atrijalna fibrilacija

Dijabetes nije rijedak kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom. Među pacijentima ALFA studije o atrijalnoj fibrilaciji I među pacijentima koji se vide u opštoj praksi, proporcija dijabetičara sa hroničnom fibrilacijom atriya iznosi 13,1 %.

Postoji nekoliko kardijanih I nekardijalnih faktora koji utiču na incidencu atrijalne fibrilacije. U Manitoba studiji koja je u toku, proračunava se incidenca atrijalne fibrilacije specifične za godine kod 3983 muškarca. Dijabetes je signifikantno udružen sa fibrilacijom atriya sa relativnim rizikom od 1,82 u univarijantnim analizama. Ipak u multivarijantnim modelima, veza sa dijabetesom nije signifikantna, što ukazuje na to da povećanje rizika atrijalne fibrilacije kod muškaraca dijabetičara, zavisi od postojanja ishemijske bolesti srca, hipertenzije ili srčane insuficijencije.

U Framingham Heart studiji, dijabetes je signifikantno udružen sa fibrilacijom atriya kod oba pola bez obzira na godine I ostale faktore rizika ( OR 1,4 za muškarce I 1,6 za žene ) . Iako mehanizmi koji leže u okviru ove asocijacije ostaju trebaju biti istraženi, dijabetes utiče na nastanak atrijalne fibrilacije.

### **Dijabetes I rizik od moždanog udara u atrijalnoj fibrilaciji**

Grupa istraživača atrijalne fibrilacije, analizirali su podatke iz kontrolne grupe pet studija o primarnoj prevenciji sa varfarinom ili aspirinom kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom. Cilj ovih analiza je da identifikuju klinička stanja indikativna za visoki / niski rizik od udara. U vrijeme randomizacije, 14 % pacijenata je imalo dijabetes. Kao riziko faktori za moždani udar u multivarijantnim analizama kontrolnih pacijenata, pokazali su se, godine pacijenta, dužina postojanja hipertenzije, prehodne TIA ili udari i dijabetes. Treba istaći da je dijagnoza DM bila nezavisan riziko-faktor za udar sa relativnim rizikom od 1,7 %.

Stopa embolizacija porijeklom iz atrijuma kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom povećana je kod redukcije protoka lijeve pretkomore i prisustva eho kontrasta na transezofagealnom UZ pregledu. Relacija između broja dodatnih riziko-faktora kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom, uključujući dijabetes i prisustvo eho kontrasta ili redukovano protoka kroz lijevi atrij, upućuje na to, da faktori poput arterijske hipertenzije i dijabetesa mogu uticati na tromboembolijske mehanizme.

### **Antitrombotska terapija u atrijalnoj fibrilaciji**

Meta-analiza 16 randomiziranih kliničkih studija na 9874 pacijenta, urađena je da bi se ispitala efikasnost antikoagulantnih i antiagregacionih agenasa za prevenciju moždanog udara u atrijalnoj fibrilaciji. Prema studiji na 2900 pacijenata, oralna antikoagulantna terapija je efektivna za primarnu i sekundarnu prevenciju udara sa redukcijom relativnog rizika za 62 %. Redukcija apsolutnog rizika je bila 2,7 % godišnje u primarnoj i 8,4 % u sekundarnoj prevenciji. Veća ekstrakranijalna krvarenja su povećana na antikoagulantnoj terapiji za 0,3 % na godinu. Aspirin redukuje udar za 22 % sa redukcijom apsolutnog rizika za 1,5 % na godinu u primarnoj prevenciji i za 2,5 % na godinu u sekundarnoj prevenciji. U pet istraživanja, upoređivana je antikoagulantna i antiagregaciona terapija kod 2837 pacijenata, i varfarin je pokazao veću efikasnost od aspirina, sa relativnim rizikom za 36 %. Ovi efekti su razmotreni u slučaju permanentne i paroksizmalne atrijalne fibrilacije.

Oralna antikoagulantna sredstva su se pokazala korisnijim kod pacijenata sa većim rizikom za moždani udar. Dakle, kvantifikacija rizika za udar je ključna za određivanje pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom kod kojih će antikoagulantna terapija imati najveću korist.

### **Dijabetes I šeme za procjenu rizika od moždanog udara**

Postoje različite šeme za procjenu rizika od moždanog udara kod pacijenata sa fibrilacijom atrija i u većini njih dijabetes je uzet kao značajan faktor rizika. Pacijenti se razmatraju pod niskim, srednje visokim i jako visokim rizikom od nastanka udara u zavisnosti od godina života, prethodnih pojava TIA i prisustva dodatnih faktora rizika kakvi su hipertenzija, dijabetes, CAD, i srčana insuficijencija. Ipak, važnost dijabetesa kao faktora rizika za nastanak udara, različita je u zavisnosti od šeme. Prema šemi istraživača atrijalne fibrilacije, dijabetičari su pacijenti pod visokim rizikom bez obzira na godine. Prema ACCP šemi, dijabetičari su svrstani u pacijente srednjeg rizika a pod visokim rizikom su tek u slučaju postojanja još nekog faktora rizika., dok dijabetes nije

uopšte naveden kao faktor rizika prema SPATRIAL šemi. Nedavno su formirane dvije šeme bazirane na bodovima: CHADS 2 ( kongestivna srčana insuficijencija, hipertenzija, starost >75 godina, diabetes, prethodni udar ili TIA ) i Framingham šema. U CHADS 2, naglasak je na stavljenu na prethodni udar ili TIA. Prema Framingham šemi, bod sistem se bazira na godinama života ( 0-10 bodova ), polu ( 6 poena za muškarce ; = za žene ) , krvnom pristisku ( 0-4 boda ) , DM ( 4 boda ) I ranijem udaru ili TIA ( 6 bodova ). Prospektivna kohortna studija testirala je prediktivnu tačnosti ovih 5 stratifikacijskih rizik-šema na osnovu individualnih rezultata 2580 učesnika sa ne-valvularnom fibrilacijom atrijske, kojima je propisan aspirin u pet multicentričnih studija sa antiagregacionom terapijom. Sve šeme su predskazivale udar ali je varirao broj pacijenata sa niskim I visokim rizikom u zavisnosti od šeme. Pacijenti sa fibrilacijom atrijske, prethodno pogođeni udarom ili TIA, klasifikovani su kao visoko rizični prema svih 5 šema a takođe su dobro bili klasifikovani i pacijenti sa niskim rizikom. Ipak, samo CHADS 2 šema je uspješno identifikovala pacijente za primarnu prevenciju koji su bili pod visokim rizikom za udar. Treba naglasiti da ta šema uključuje dijabetes kao riziko faktor. Prema vodiču za atrijsku hipertenziju datog za 2006. godinu od strane ACC/AHA/ESC, dijabetes je klasifikovan kao riziko faktor srednjeg intenziteta sa godinama života preko 75, hipertenzijom, srčanom insuficijencijom i EF LK < 35 %.

### **Antitrombotska terapija kod dijabetičara**

Vodiči iz AHA/ACC/ESC te vodič Američkog koledža za pulmologe iz 2006 god. preporučuju antitrombotsku terapiju kod svih pacijenata sa atrijskom fibrilacijom, isključujući one kod kojih je takva terapija kontraindikovana. Izbor antitrombotskog lijeka treba bazirati na procjeni relativnog rizika i koristi sa svakog pacijenta zasebno, uzevši u obzir apsolutni rizik za udar i krvarenje sa različitim terapijskim modalitetima. Kod pacijenata sa permanentnom ili paroksizmalnom fibrilacijom atrijske koji su već imali udar ili TIA, indikovana je antikoagulantna terapija sa INR-om između 2 i 3 , nezavisno od godina starosti i prisutnih dodatnih faktora rizika. Takođe, pacijenti sa više od jednim srednje visokim riziko faktorom, a da to nije dijabetes, trebaju primati antikoagulantnu terapiju. Kod pacijenata koji su pod povećanim rizikom za krvarenje ( npr. > 75 godina ) ali bez jasnih kontraindikacija za oralnu antikoagulantnu terapiju, treba razmisliti i o nižem INR od ciljnog 2,0 ( 1,6-2,5 ).

Prema AHA/ACC/ESC vodičima iz 2006. kao antiagregaciona terapija u prisustvu samo jednog srednje visokim faktora rizika jeste aspirin u dozi od 81-325 mg dnevno ili antikoagulantna terapija. Aspirin je indikovano u dozi od 325 mg dnevno kao alternativa kod pacijenata kod kojih je kontraindikovana oralna antikoagulantna terapija. Kod svih pacijenata sa fibrilacijom atrijske kod kojih je indikovana antikoagulantna terapija, INR treba određivati najmanje jednom sedmično na početku terapije i mjesečno kada je pacijent stabilan.

Mada još uvijek ne postoje multicentrične randomizirane studije o ulozi antikoagulanata ili antiagreganata u prevenciji udara kod pacijenata sa dijabetesom i atrijskom fibrilacijom, čini se logičnim zaključak da dijabetes jeste faktor rizika za moždani udar i ovo treba imati u vidu kada se odlučuje o uvođenju terapije.

### **Iznenadna srčana smrt**



### **Epidemiologija iznenadne srčane smrti**

Mada nema sumnje da je mortalitet dijabetičara znatno povećan nakon IM, postoje različite debate i konfrotirajući stavovi u literaturi o tome da je dijabetes uzrok iznenadne srčane smrti. Iznenadna smrt je teška za istraživanje zbog nekoliko metodoloških razloga. Na prvom mjestu, definicija iznenadne srčane smrti varira od jedne do druge studije; dodatno, modalitet smrti ( iznenadna ili postepeno nastala) može biti « arbitran » naročito ako se desila bez prisustva svjedoka; na kraju, metodologija koja se koristi za definisanje uzroka smrti ( obdukcija, odnosno, potvrda o smrti, odnosno dostupnost informacije ) može takođe da ukaže na važnost razlike u procentima između iznenadne smrti ili postepene smrti. Kada se istražuje veza između dijabetesa i iznenadne srčane smrti, metodološke teškoće su uduplane, kao što i definicija intolerancije glukoze / dijabetesa varira u zavisnosti od studije. Kada se navedeno uzme u obzir, manje će iznenaditi diskrepanca između rezultata različitih studija o vezi između dijabetesa i iznenadne srčane smrti. Interesantno je ipak da u studijama na velikom broju pacijenata sa dugim praćenjem ( > 20 godina ) postoji pozitivna asocijacija između dijabetesa i iznenadne srčane smrti.

Prema Framingham studiji, dijabetes se povezuje sa povećanim rizikom od iznenadne srčane smrti u svim životnim dobima i stopa iznenadne smrti kod dijabetičara je mnogo veća kod žena nego kod muškaraca. Važnost dijabetesa kao riziko faktora iznenadne srčane smrti je nedavno istraživana koristeći podatke Nurses ' Health Study , koja je uključivala 121 701 žena uzrasta od 30-35 godina, praćenih 22 godine. Zabilježeno je da se iznenadna srčana smrt desila kao prvi znak srčanog oboljenja u 69 % slučajeva, iako su skoro sve žene koje su iznenada umrle, imale bar jedan kardijalni riziko faktor. Dijabetes je vrlo moćan riziko faktor i udružen je sa gotovo tri puta većim rizikom od iznenadne srčane smrti u poređenju sa hipertenzijom ( 2,5 puta povećan rizik ) i gojaznošću ( 1,6 puta povećan rizik ) . Interesantno, iz podataka se može vidjeti da dijabetes povećava riziko faktor za iznenadnu srčanu smrt u različitim etničkim grupacijama. Honolulu Heart Programme, istraživala je ulogu dijabetesa kao predisponirajućeg faktora za iznenadnu srčanu smrt kod srednjovječnih Japano-Amerikanaca kroz 23 godine. Ova studija je pokazala da je povećan rizik za iznenadnu srčanu smrt i kod dijabetičara kao i kod osoba sa intolerancijom glukoze, u poređenju sa grupom nedijabetičara. Nedavno su istraživači Paris Prospective study prikazali da je rizik od nastanka iznenadne srčane smrti ,ali ne zbog fatalnog IM, veća kod pacijenata sa dijabetesom, nego kod onih bez dijabetesa. Slično, the Group Health Cooperative prezentovala je veliku studiju koja je uključivala 5840 individua i istakla dijabetes kao moćan riziko faktor za iznenadnu srčanu smrt kod Francuza. Logično je zaključiti da većina dokaza upućuje na značajnu ulogu dijabetesa na nastanak iznenadne srčane smrti.

### **Patofiziologija iznenadne srčane smrti kod dijabetičara**

Kod dijabetičara je veća incidenca aritmija, uključujući ventrikularnu fibrilaciju i iznenadnu smrt. Uzroci koji leže u povećanoj vulnerabilnosti na električne signale kod ovih pacijenata nisu sasvim jasni i vjerovatno su posljedica više udruženih faktora: ateroskleroza i mikrovaskularno oboljenje su u porastu kod dijabetičara a uzrokuju ishemiju koja predisponira nastanak srčanih aritmija; dijabetička autonomna neuropatija razlog je abnormalnih refleksa i inervacije srca kod dijabetičara, dovodeći do električne

nestabilnosti; EKG kod dijabetičara pokazuje poremećaje repolarizacije sa produženim QT intervalom i obrnutim T talasima što se može reflektovati na aktuelni metabolizam kalijuma. Izgleda da svi faktori kao što su CAD, direktni poremećaji metabolizma, abnormalnosti jonskih kanala i autonomna disfunkcija, udruženi, čine substrat iznenadne srčane smrti dijabetičkog srca.

U studiji *Joven et al.* Istraživači su napravili korak dalje i fokusirali se na procjenu relativnog rizika kod pacijenata sa različitim vrijednostima glikemije. Studija je pokazala da veća vrijednost glikemije predstavlja veći rizik za nastanak iznenadne smrti. Računajući godine života, pušačke navike, sistolički krvni pritisak, srčana oboljenja i tretman glikoregulacije, čak i pacijenti sa graničnim dijabetesom, što je definisano kao glikemija nezavisno od obroka od 7,7 i 11,1 mmol/L, jesu pod povećanim rizikom od iznenadne srčane smrti u poređenju sa pacijentima bez dijabetesa. Prisustvo mikrovaskularne bolesti, definisane kao retinopatija ili proteinurija, te ženski pol, povećavaju rizik od nastanka iznenadne srčane smrti u svim grupama. Ova studija naglašava kako je intolerancija glukoze u direktnoj vezi sa rizikom od iznenadne srčane smrti, više nego podsticanje pređašnjih aspekata kojima su se dihotomno posmatrali oni koji imaju dijabetes i oni koji nemaju. Ovo se uklapa u aktuelni koncept da kardiovaskularni rizik predstavljaju i oni nivoi glukoze u krvi koji su se do sada smatrali normalnim.

Framingham istraživači su ispitivali uticaj nivoa glukoze na srčanu frekvencu u širokoj populaciji. Prikazali su da nakon prilagođavanja kovarijanti, indeksi smanjenja frekvence variraju u zavisnosti od glukoze. Veća glikemija je praćena smanjenjem srčane frekvence. Slične rezultate je pokazala ARIC studija, prema kojoj čak i u predijabetesu već postoje poremećaji autonomne kardijalne funkcije i frekvence. Ove dvije studije potvrđuju da se nivo glukoze treba razmatrati kao trajna varijabla koja utiče na autonomnu srčanu kontrolu. Nažalost, ove studije nisu dizajnirane da odgovore na pitanje da li je smanjena frekvencija kod dijabetičara, nezavisan prediktor iznenadne srčane smrti. Trenutno, odgovor na ovo pitanje ostaje nepoznat.

*Rochester diabetic neuropathy study* je postavljena da definiše riziko faktor iznenadne srčane smrti i ulogu autonomne dijabetičke neuropatije u populaciji od 462 dijabetičara praćenih 15 godina. U univarijantnoj analizi, postoje i brojni drugi uzroci koji su statistički udruženi sa iznenadnom srčanom smrću, uključujući godine života, HDL holesterol, stadij nefropatije, kreatinin, mikroalbuminuriju i proteinuriju, prethodni IM, prolongirani CQT, blok grane i zbijeni autonomni skor. Interesantno, prema obdukcijama, sve žrtve iznenadne smrti su imali znakove oboljenja koronarnih arterija, odnosno miokarda, a bivarijantne analize pokazuju da autonomna disfunkcija QTc i HDL gube svoju signifikantnost u vezi sa iznenadnom srčanom smrću, stabilizacijom nefropatije. Prema podacima iz ove studije, bubrežna disfunkcija i ateroskleroza predstavljaju najvažnije riziko faktore za nastanak iznenadne srčane smrti, dok se ni autonomna neuropatija ni QTc ne mogu posmatrati kao nezavisni prediktori za nastanak iznenadne srčane smrti. Nažalost, ova studija nije među parametre uključila srčanu frekvencu. Dakle, još ne postoje podaci, koji govore da je vrijednost srčane frekvence nezavisan prediktor iznenadne srčane smrti.

Na bazi dostupnih podataka, čini se da je intolerancija glukoze, čak i na nivou pre-dijabetesa, udružena sa poremećajima koji utiču na preživljavanje i predisponiraju iznenadnoj srčanoj smrću.

Identifikacija nezavisnih prediktora iznenadne srčane smrti kod pacijenata sa dijabetesom još uvijek nije napredovala do stadija za koji je moguće napraviti stratifikacijsku šemu za prevenciju iznenadne srčane smrti.

U pojedinačnim studijama, mikrovaskularna oboljenja i nefropatija jesu identifikovani kao indikatori povećanog rizika od iznenadne srčane smrti.

## Periferna i cerebrovaskularna bolest

Preporuke	Klasa <sup>1</sup>	Nivo <sup>2</sup>
Kod svih pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i CVD preporučuju se male doze aspirina	IIa	B
Kod dijabetičara sa perifernom vaskularnom bolesti, u pojedinim slučajevima, treba razmotriti primjenu klopidogrela ili niskomolekularnog heparina	IIb	B
Pacijente sa kritičnom ishemijom ekstremiteta, treba, ukoliko je to moguće, uputiti na revaskularizaciju	I	B
Alternativni tretman za pacijente sa kritičnom ishemijom ekstremiteta koji nisu pogodni za revaskularizaciju, jeste infuzija prostaciklina	I	A
<sup>1</sup> Klasa preporuke <sup>2</sup> Nivo dokaza		

### Periferna vaskularna bolest

#### Osvrt

Oboljeli od šećerne bolesti imaju dva do četiri puta povećanu incidencu perifernog vaskularnog oboljenja i kod ~15 % njih se nađe povišen arterijski pritisak. Simptomi periferne vaskularne bolesti jesu intermitentne klaudikacije i kritična ishemija ekstremiteta. Poremećena cirkulacija, kao posljedica makro i mikrovaskularnih komplikacija jeste najčešći razlog za amputaciju ekstremiteta. Prevalencija periferne vaskularne bolesti raste sa starenjem, dužinom trajanja dijabetesa, i postojanjem periferne neuropatije. Periferna neuropatija može maskirati progresiju i zbog toga periferna vaskularna bolest može postojati mnogo prije nego je pacijent i ljekar registruju.

Rana dijagnostika periferne vaskularne bolesti kod dijabetičara je važna za prevenciju progresije periferne vaskularne bolesti, kao i za predviđanje ukupnog kardiovaskularnog rizika. Vaskularna opstrukcija je obično lokalizovana niže u odnosu na opstrukciju kod onih koji nemaju dijabetes. Obično, tipična dijabetička periferna vaskularna bolest je lokalizovana na poplitealnoj arteriji odnosno na krvnim sudovima potkoljenice.

#### Dijagnoza

Simptomi ishemije donjih ekstremiteta sa perifernom neuropatijom su obično atipični. Više od bola u nogama, pacijenti se žale na teške noge ili na nemogućnost dužeg hoda. Fizikalni pregled je od kliničke važnosti za dijagnozu. Esencijalna je inspekcija i palpacija pulseva na nogama. Znakovi periferne ishemije jesu crvenilo stopala, bljedilo nakon elevacije, odsustvo maljavosti i distrofični nokti na prstima.

Objektivna metoda za utvrđivanje periferne vaskularne bolesti predstavlja skočni zglob-brahijalni indeks krvnog pritiska, koji se definiše kao odnos između arterijskog pritiska na nivou skočnog zgloba i brahijalne arterije sa najvećim pritiskom. Indeks treba normalno da iznosi  $> 0,9$ . Ovo mjerenje je dragocijeno za ranu detekciju periferne arterijske bolesti a i za bolju stratifikaciju kardiovaskularnog rizika. Skočni zglob-brahijalni indeks  $< 0,5$  ili pritisak na nivou skočnog zgloba  $< 50$  mmHg je upućuje na ozbiljno ugroženu cirkulaciju noge. Skočni zglob-brahijalni indeks iznad 1,3 upućuje na slabo kompresibilne sudove kao rezultat stegnutih arterijskih zidova, što se često nađe kod dijabetičara zbog ateroskleroze medije zida arterije.

Tabela 16 Ispitivanje periferne cirkulacije kod dijabetičara

U ljekarskoj ordinaciji, za svakog pacijenta	
Inspekcija	Crvenilo stopala Blijedilo nakon elevacije Odsustvo maljavosti Distrofija nokata Ulceracije ili gangrena
Palpacija	Pulsevi Suva i hladna koža Osjetljivost
Mjerenje pritiska	Pritisak na nivou skočnog zgloba i ruke
U vaskularnom laboratoriju ( kada je to moguće )	
Mjerenje distalnog i/ili segmentalnog pritiska	
Oscilografija	
Testiranje sa ili bez distalnog pritiska nakon vježbanja	
Duplex sonografija	
Za evaluaciju mikrocirkulacije	
Transkutani kiseonični pritisak	
Vitalna kapilaroskopija	
Odjel radiologije	
Magnetna rezonanca	
Angiografija	

Pacijenti sa kritičnom ishemijom ekstremiteta se definišu kao pacijenti sa hroničnim ishemijskim bolom u miru, ulceracijama i gangrenoznim promjenama. Važno je znati da ulceracije često nastaju na dijabetičkom stopalu uprkos normalnoj

makrocirkulaciji. Ovi ulkusi, u tom slučaju, nastaju na podlozi ugrožene mikrocirkulacije i neuropatije.

U toku ispitivanja, nastojanje za detaljnom deskripcijom anatomije vaskularne opstrukcije, treba jedino izvoditi kod onih pacijenata kod kojih je indikovana revaskularizacija. Metoda izbora je duplex ultrazvuk. Arterijsku angiografiju treba izvoditi jedino u slučajevima kada je moguće izvesti revaskularizaciju. U tabeli 16 su navedene različite metode za evaluaciju perifernu cirkulaciju.

## **Liječenje**

### **Opšte preporuke i inhibicija agregacije trombocita**

Za sve dijabetičare sa perifernim vaskularnim oboljenjem važe intenzivne mjere za redukciju svih kardiovaskularnih rizika, što je detaljno obrađeno na drugom mjestu. Tretman hipertenzije mora biti striktan, mada kod pacijenata sa kritičnom ishemijom ekstremiteta, suviše nizak arterijski pritisak može biti opasan. Održavanje vitalnosti tkiva distalnog ekstremiteta treba biti prioritet dok se kritična situacija ne sanira. U takvim slučajevima, arterijski pritisak treba držati na onom nivou koji omogućava adekvatno snadbijevanje distalnog ekstremiteta.

Inhibicija agregacije trombocita sa niskim dozama aspirina, od 75- 250 mg dnevno, je indikovano kod svih dijabetičar tipa 2 sa kardiovaskularnim oboljenjem kod kojih ACA nije kontraindikovana kao i kod pacijenata sa perifernom vaskularnom bolesti; pored antikoagulantne terapije sa nisko-molekularnim heparinom kao lijekovima prvog izbora, primjena klopidogrela ili dipiridamola je indikovana u određenim slučajevima.

Kod pacijenata sa neishemijskim neuropatskim ulkusima, najbitnije je otkloniti sve spoljne pritiske iz predjela ulceracije a ponekad je neophodna i imobilizacija pacijenta u invalidskim kolicima. Ovi ulkusi će u tim slučajevima potpuno zacijeliti bez bilo kakve intervencije u smislu poboljšanja makrocirkulacije. Brižljiva njega rane i ortopedska obuća, odnosno odgovarajuća bandaža, se sprovodi na nekim klinikama. Nažalost, učinjene su brojne amputacije u slučajevima gdje je brižljiv konzervativni tretman mogao sačuvati ekstremitet.

### **Revaskularizacija**

Ako je anatomske moguće, revaskularizaciju treba izvršiti kod svih pacijenata sa kritičnom ishemijom ekstremiteta. Moguće je uraditi perkutanu transluminalnu angioplastiku ili hiruršku proceduru, preferirajući bypass sa venom safenom. Perkutana transluminalna angioplastika je metoda izbora ako postoje kratak segment stenoze iznad koljena. Proksimalna perkutana transluminalna angioplastika može da se kombinuje sa distalnom bypass operacijom. Pacijente sa intermitentnim kludacijama treba revaskularizovati u slučaju postojanja onesposobljavajućih simptoma i oboljenja proksimalnih krvnih sudova.

Za pacijente sa kludikacijama koji trebaju bypass na krvnim sudovima potkoljenica, indikovana je konzervativna terapija.

### Medicinski tretman kritične ishemije ekstremiteta

Jedini farmaceutik za koji je dokazano da ima pozitivan učinak na prognozu pacijenata sa kritičnom ishemijom ekstremiteta jeste sintetski prostaciklin (ilomedin, iloprost) koji se daje intarvenozno u periodu od dvije do četiri sedmice. U meta-analizama bol u mirovanju i veličina ulkusa značajno su smanjeni u poređenju sa placebo grupom. Još važnije šansa za preživljavanje sa oba ekstremiteta nakon 6 mjeseci je zabilježena kod 65% pacijenata tretiranih iloprostom u poređenju sa 45% tretiranih placebo.

### Moždani udar

Preporuke	Klasa <sup>1</sup>	Nivo <sup>2</sup>
Za prevenciju moždanog udara, snižavanje krvog pritiska je značajnije od izbora lijeka. Inhibicija renin-angiotenzin-aldosteron sistema ima koristi per se, pored uticaja na sniženje krvnog pristiska	IIa	B
Pacijente sa akutnim moždanim udarom i dijabetesom treba tretirati kao i one pacijente koji nemaju dijabetes	II b	C

<sup>1</sup>Klasa preporuke  
<sup>2</sup>Nivo dokaza

### Osvrt

Relativni rizik za nastanak moždanog udara povećan je kod dijabetičara sa faktorom od 2,5-4,1 za muškarce i od 3,6-5,8 za žene. I u slučajevima kada se koriguju ostali faktori rizika za moždani udar, rizik je i dalje dvostruko viši što upućuje na to da DM predstavlja moćan nezavisan faktor rizika za moždani udar. Veza između hiperglikemije *per se* i moždanog udara je manje jasna nego veza između hiperglikemije i IM. Dijabetičke komplikacije kao što su proteinurija, retinopatija i autonomna neuropatija povećavaju rizik za nastanak udara. Uglavnom je riječ o ishemijskom tipu udara. Primjećeno je da TIA najavljuje moždani udar unutar 90 dana što upućuje na ozbiljnost TIA kod dijabetičara.

### Prevenција moždanog udara

Mjere za prevenciju udara treba bazirati na multifaktorijalnoj strategiji usmjerenoj na tretman hipertenzije, hiperlipidemije, mikroalbuminurije i hiperglikemije te upotrebe antiagregacionih sredstava kako je ranije navedeno.

HOPE i PROGRESS studije su ukazale na smanjenje incidence moždanog udara kod pacijenata na ACE inhibitorima, značajnije nego što bi se to očekivalo samo od efekta sniženja krvnog pritiska, a dokaz za to su normatenzivni pacijenti. U LIFE studiji

zabilježeni su slični rezultati sa blokatorima angiotenzinskih receptora. Ipak u nekim drugim studijama uključujući ALLHAT studiju nisu zabilježeni takvi rezultati.

U HPS studiji, subgrupacija od 5936 dijabetičara randomizirana je sa placebom odnosno sa 40 mg simvastatina dnevno. Simvastatin je redukovao incidencu moždanog udara za 24%.

Antiagregaciona terapija smanjuje incidencu moždanog udara kod dijabetičara i indikovana je i za primarnu i za sekundarnu prevenciju. Inicijalni izbor treba biti aspirin u malim dozama (70-250 mg dnevno), ali u slučaju nepodnošenja savjetuje se klopidogrel 75 mg jednom dnevno. Kod pacijenata sa rekurentnim udarima treba razmotriti kombinaciju aspirina i dipiridamola. Kombinacija aspirina i kopidrogela je povezana sa povećanim rizikom od krvarenja bez bilo kakve koristi glede na kardiovaskularni sistem prema MATCH studiji izvedenoj na 7599 pacijenata od kojih je 68% bilo dijabetičara. Dalje u CHARISMA studiji prikazano je da dvostruka antiagregaciona terapija sa aspirinom i klopidogrelom nema koristi. Visoka frekvencija moždanog udara ubrzo nakon TIA, motivisala je istraživače da u toku 7 dana od nastalog događaja redukuju rizik od posljedičnog, potencijalo mnogo ozbiljnijeg neurološkog dešavanja. Evaluacija sa ehokardiografijom i ultrazvukom karotida se preporučuje. Povećanje cerebralne mikroembolizacije se registruje transkranijalnim Dopplerom, a značajna mikroembolizacija je izgleda surogatni marker za eventualni neurološki incident. Nakon TIA ili moždanog udara uzrokovanog oboljenjem karotidne arterije, medicinski tretman treba optimalizovati omogućavajući da se izbjegne potreba za hitnom karotidnom operacijom, a obezbjedi sigurnija elektivna hirurgija. Karotidna endoarterektomija u prevenciji udara kod pacijenata sa stenozom karotidne arterije visokog stepena jeste efektivna, ali još uvijek nije specifično istražena kod dijabetičara. S obzirom da su komplikacije prije i poslije ove procedure učestalije kod dijabetičara treba dobro razmotriti sve rizike peri i post-operativnog morbiditeta i mortaliteta kada se odlučuje na operaciju ovog tipa kod dijabetičara. Alternativa endoarterektomiji jeste angioplastika i stenting karotidne arterije koji nisu ništa inferiorniji u odnosu na nju i predstavljaju bolju metodu izbora za visokorizične pacijente.

## **Liječenje akutnog moždanog udara**

Liječenje akutne faze moždanog udara kod dijabetičara treba da se odvija po istim principima kao i liječenje moždanog udara u opštoj populaciji. Tromboliza predstavlja efektivan tretman za ishemijski udar ako se primjeni unutar 3-4 sata. Time se smanjuje mortalitet i nesposobnost poslije udara, ali je povezano sa rizikom od krvarenja te tretman trombolizom kod dijabetičara zahtijeva dalju evaluaciju.

Konzervativni tretman moždanog udara uključuje održavanje vitalnih funkcija, uspostavljanje optimalne cirkulacije i metaboličke kontrole uključujući glikoreglaciju. Pacijenti zahtijevaju ranu neurološku rehabilitaciju i korekciju poremećaja kako je navedeno u dijelu „prevencija moždanog udara“ u ovom poglavlju. Nedavno provedene studije ukazuju da je blagovremena intervencija na snižavanju hipertenzije u akutnoj fazi udara korisna, ali se trenutno preporučuje da se snižava samo izuzetno visok krvni

pritisak iznad 220 mmHg sistolni i/ili 120 mmHg dijastolni i u tim slučajevima oprezno i ne više od 25% u toku prvog dana da se ne bi izazvala ishemija.

## Intenzivna njega

Preporuke	Klasa <sup>1</sup>	Nivo <sup>2</sup>
Striktne glikoregulacije sa intenziviranom terapijom smanjuju mortalitet i morbiditet kod odraslih pacijenata nakon kardijalne hirurgije		
Striktne glikoregulacije sa intenziviranom terapijom smanjuju mortalitet i morbiditet kod odraslih pacijenata u kritičnoj fazi bolesti		
<sup>1</sup> Klasa preporuke		
<sup>2</sup> Nivo dokaza		

## Hiperglikemija i ishod kritičnog oboljenja

Stres koji se javlja u kritičnoj fazi oboljenja vodi u metaboličke i endokrinološke poremećaje. Pacijenti obično imaju hiperglikemiju zbog inzulinske rezistencije i ubrzane produkcije glukoze što je poznato kao „stres dijabetes“ ili „dijabetes u okviru povrede“. U akutnoj fazi kritičnog oboljenja povećana je produkcija glukoze u jetri usljed glukoneogeneze i glikogenolize dok je nivo serumskog inzulina, koji normalno suprimira ove puteve, povišen. Povišeni nivoi glukagona, kortizola, hormona rasta, kateholamina i citokina zajednički podstiču to stanje. Nezavisno od stimulisanje produkcije glukoze poremećeno inzulinsko posredovano iskorištavanje glukoze na periferiji doprinosi hiperglikemiji.

Nekoliko nedavno provedenih studija ukazuju na hiperglikemiju kao važan faktor rizika za mortalitet i morbiditet ovih pacijenata. Meta-analize na pacijentima sa IM ukazuju na jaku povezanost između razvoja stres hiperglikemije i povećanog rizika intrahospitalnog mortaliteta i kongestivne srčane insuficijencije ili kardiogenog šoka. Čak i blago povišenje glukoze na tašte kod pacijenata sa CAD i PCI udruženo je sa potencijalnim rizikom od smrti. Još, izgleda da je nivo glukoze kod pacijenata sa CABG važan prediktor odložene ekstubacije. Retrospektivne analize na heterogenoj populaciji kritičnih pacijenata ukazuju da je čak i blaga hiperglikemija povezana sa povećanjem hospitalnog mortaliteta. Približno 30% ovih pacijenata primljeno je u koronarnu jedinicu zbog kardijalnih indikacija. Slično, hiperglikemija povećava morbiditet i mortalitet nakon moždanog udara teških povreda mozga, trauma i teških opekotina.

## Glikoregulacija sa intenziviranom inzulinskom terapijom kod kritičnih pacijenata



Značajna prospektivna, randomizirana, kontrolisana studija na velikoj grupi pacijenata primljenih u koronarnu jedinicu u većini slučajeva nakon ekstenzivne hirurgije ili zbog komplikacija koje su se razvile nakon ekstenzivne hirurgij, ukazala je na značajnu kliničku korist primjene intenzivirane inzulinske terapije u kritičnoj fazi oboljenja. U grupi pacijenata na konvencionalnoj inzulinskoj terapiji, inzulinom je tretirana samo izražena hiperglikemija >11,9 mmol/L s ciljem održavanja koncentracije između 10,0 i 11,1 mmol/L. Ovim protokolom postignuta srednja vrijednost glikemije iznosila je ~ 8-9 mmol/L tj. hiperglikemija. U grupi pacijenata sa intenziviranom inzulinskom terapijom nivo glukoze se održavao između 4,4 i 6,1 mmol/L što je rezultiralo srednjom vrijednosti glikemije od ~ 5-6 mmol/L tj. normoglikemija bez uočenih rizika za indukovanu hipoglikemiju. Dobra glikoregulacija sa inzulinom smanjila je mortalitet u periodu hospitalizacije u koronarnoj jedinici sa 8,0 na 4,6% (43% redukcija). Ovaj benifit se uglavnom odnosio na pacijete koji su zahtijevali više od 5 dana intenzivnog tretmana sa redukcijom ICU mortaliteta sa 20,2 na 10,6% i redukcijom intrahospitalnog mortaliteta sa 26,3 na 16,8%. Uključeno je više od 60% ukupne populacije pacijenata nakon operacije na srcu. U ovoj subgrupaciji intenzivirana inzulinska terapija je redukovala ICU mortalitet sa 5,1 na 2,1%.

**Tabela 17** Publikovana istraživanja primjene intenzivirane terapije kod kritičnih pacijenata

Referenca studije	Van den Berghe et al.	Van den Berghe et al.	Krinsley	Grey and Perdriyet	Furnary et al.
Populacija pacijenata	Hirurška	Medikamentozna	Hirurško/ Medikamentozna	Hirurška	Kardijalna hirurgija kod dijabetičara
Broj pacijenata	1548	1200/767	1600	61	4864
Randomizirana studija	Da	Da	Ne	Da	Ne
Ciljni nivo glukoze	< 6,1	< 6,1	< 7,8	< 6,7	< 8,3
Mortalitet	↓	↓	↓		↓
Kritična polineuropatija	↓				
Bakterijemija	↓	-	-		

Akutna renalna insuficijencija	↓	↓	↓	-	
Transfuzija eritrocita	↓		↓		
Trajanje mehaničke ventilacije	↓	↓			↓
Dužina boravka	↓	↓	↓		↓
Infekcije dubokih rana sternuma					

Pored spašavanja života, intenzivirana inzulinska terapija je uveliko prevenirala ozbiljne komplikacije povezane sa kritičnim oboljenjem uključujući polineuropatiju, infekcije krvi, anemiju i akutnu renalnu insuficijenciju. Pacijenti su također manje zahtijevali prolongiranu mehaničku ventilaciju i intenzivnu njegu. Klinička korist ove terapije je zabilježena u većini dijagnostičkih subgrupacija, uključujući kardiološke pacijente. U studijama je zaključeno da je intenzivirana inzulinska terapija u trajanju od najmanje tri dana kod pacijenata u ICU, poboljšala preživljavanje i do 4 godine nakon randomizacije. Posebno kod pacijenata sa izolovanom povredom mozga, intenzivirana inzulinska terapija zaštitila je centralni i periferni nervni sistem od sekundarnih inzulta i skratila dugotrajnu rehabilitaciju. Važno je naglasiti da je u velikoj randomiziranoj, kontrolisanoj studiji nedavno odobren Leuven protokol kontrole glikemije, kod predominantno hirurške populacije pacijenata sa sličnim efektima u populaciji ICU pacijenata. U početnoj grupi od 1220 pacijenata morbiditet je signifikantno smanjen sa smanjenjem pojave novodijagnostikovanih bubrežnih oštećenja, ranije čestim zbog mehaničke ventilacije te ranijim otpuštanjem sa intenzivne njege i iz bolnice. U ovoj grupi pacijenata, inzulinska terapija nije značajno smanjila mortalitet (intrahospitalni mortalitet sa 40,0 na 37,3%,  $P=0,3$ ). Ovo nije iznenađujuće s obzirom da mortalitet nije bio cilj istraživanja ove studije. U ciljnoj grupi duže hospitalizovanih pacijenata (najmanje 3 dana u ICU), na koje se ova studija odnosila, intenzivirana inzulinska terapija je redukovala intrahospitalni mortalitet u grupi pacijenata sa 52,5% na konvencionalnoj na 43,0% na intenziviranoj inzulinskoj terapiji ( $P=0,009$ ) i još značajnije smanjila morbiditet. Sumarni pregled različitih pristupa intenzivirane inzulinske terapije u kritičnim stanjima navedena je u tabeli 17.

### **Sporedni mehanizmi tretmana intenziviranom inzulinskom terapijom**

Multivarijantne regresivne logističke analize upućuju na to da hiperglikemija i visoke doze inzulina predstavljaju visok rizik od smrti. Dobra glikoregulacija i/ili drugi

metabolički efekti inzulina koji su vezani za uspostavljanje normalnog nivoa glukoze, a ne doze inzulina date *per se*, zaslužni su za višu stopu preživljavanja na intenziviranoj inzulinskoj terapiji. Veza između visokih doza inzulina i mortaliteta može da se objasni izraženijom inzulinskom rezistencijom kod bolesnijih pacijenata, koji imaju veći rizik smrti. Rizik od smrti linearno korelira sa nivoom hiperglikemije sa nejasnom granicom ispod koje nema dalje koristi. Pacijenti na konvencionalnoj inzulinskoj terapiji koji imaju blagu hiperglikemiju (6,1 do 8,3 mmol/L) pod manjim su rizikom od smrti od onih sa ozbiljnijom hiperglikemijom (8,3 do 11,1 mmol/L) dok su pod većim rizikom od onih pacijenata čija je glukoza dobro kontrolisana <6,1 mmol/L sa intenziviranom inzulinskom terapijom. I drugi podaci također upućuju na to da smanjenje mortaliteta više zavisi od glikemijske/metaboličke kontrole nego od apsolutne doze datog inzulina. Za prevenciju kritične polineuropatije, bakterijemije, anemije i akutne renalne insuficijencije, stroga glikoregulacija <6,1 mmol/L je od ključne važnosti. Ako je izbjegavanje hiperglikemije ključno, izgleda da je dovoljno primjenjivati takav režim terapije samo kratkotrajno, dok je pacijent na intenzivnoj njezi, kako bi se spriječile komplikacije kojih se najviše plašimo. Normalne ćelije se štite od hiperglikemije nishodnom regulacijom transportera glukoze. S druge strane, hronična hiperglikemija uzrokuje komplikacije kod dijabetičara u dužem periodu nego što je potrebno da se preveniraju životno ugrođavajuće komplikacije za vrijeme intenzivne njege. Dakle, hiperglikemija je mnogo toksičnija kod kritičnih pacijenata nego kod zdravih individua ili dijabetičara. Ushodna regulacija insulinske zavisnog preuzimanja glukoze pomoću transportera GLUT-1, GLUT-2 ili GLUT-3 vjerovatno igra ulogu. Poboljšanje sa intenziviranom inzulinskom terapijom, može se objasniti preveniranjem toksičnosti glukoze. Takođe, i drugi efekti inzulina mogu doprinijeti poboljšanom ishodu.

## Zdravstveni menadžment i dijabetes

Preporuke	Klasa -a	Nivo -b
Snižavanje lipida predstavlja kost-efektivan način za smanjenje komplikacija	I	A
Stroga kontrola hipertenzije je kost-efektivna	I	A
a- Klasa preporuke b- Nivo dokaza		

Najčešće korištene metode za procjenu troškova za dijabetes jesu studije koje imaju za cilj procjenu ukupnih troškova uzrokovanih nekim oboljenjem odnosno stanjem. CODE studija je bila dizajnirana sa ciljem da ocijeni ukupne zdravstvene troškove za dijabetičare tipa 2 u osam Evropskih zemalja, koristeći isti metodološki pristup. U studiju su bili uključeni pacijenti iz Belgije, Francuske, Njemačke, Italije, Holandije, Španije, Švedske i UK. Studija je koristila bottom-up pristup baziran na prevalenci, što znači da su svi troškovi dijabetičara bili zbrajani. Zbog velikog uticaja komorbiditeta na tip 2 dijabetesa, nije bilo moguće razdvojiti resurse isključivo za dijabetes od resursa za

pridružena oboljenja. Ovo može jedino biti određeno na osnovu epidemioloških metoda, upoređujući pacijente sa i bez dijabetesa. Učinjeni su napori da se održi dugoročna konzistentnost u prikupljanju podataka, analiza i prijavljivanja rezultata, zbog čega je ova studija zgodna za međunarodnu komparaciju. Tabela 18 pokazuje ukupne troškove po zemlji, troškove po pacijentu i uštedu zdravstvenog sistema na osnovu broja dijabetičara.

Ukupni troškovi za dijabetes po pacijentu u osam Evropskih zemalja iznosili su 29 miliona eura. Troškovi po osobi su varirali od 1 305 eura u Španiji do 3576 eura u Njemačkoj. Procijenjena raspodjela ukupnih troškova zdravstvenog sistema je značajno varirala od zemlje do zemlje, upućujući na to da su bez obzira na nastojanja o istim metodama prikupljanja podataka ipak moguće razlike u načinu izvođenja studija u različitim zemljama.

Nizak iznos troškova u Holandiji, može upućivati na manje troškove ali moguće i na prenisuku prevalencu dijabetesa tipa 2. Razlike u definisanju zdravstvenih troškova takođe treba razmotriti kada se analiziraju razlike između zemalja.

### Troškovi komplikacija

Rezultati CODE- 2 studije pokazuju da najveće troškove predstavljaju komplikacije bolesti a ne samo liječenje. U ovoj sudiji, pacijenti su podjeljeni na one bez komplikacija, one sa isključivo mikrovaskularnim komplikacijama, onim sa samo makrovaskularnim komplikacijama i one sa i jednim i drugim komplikacijama. U ove tri grupe , relativni troškovi su bili 1.7 , 2.0 i 3.5 puta veći nego u grupi pacijenata bez komplikacija. Ključni uzrok porasta troškova u ovim slučajevima predstavljaju troškovi hospitalizacija pacijenata sa komplikacijama. Ovo je normalno, ako se uzme u obzir da se pacijenti ne hospitalizuju samo zbog dijabetesa već i makrovaskularnih komplikacija kakav je IM, koji zahtijeva momentalnu hospitalizaciju. Hospitalizacije koštaju najviše što još jednom ističe važnost komplikacija. Interesantno je primjetiti da kardiovaskularni lijekovi predstavljaju drugu najvažniju kategoriju lijekova , predstavljajući trećinu ukupnih troškova za lijekove. Ovo je više od ukupnih troškova insulina i oralnih antidijabetika zajedno.

**Tabela 18** Direktni medicinski troškovi za dijabetičare tipa 2 u osam Evropskih zemalja i procenat troškova zdravstvene zaštite u respektovanim zemljama ( 1998. )

Zemlja	Ukupni troškovi ( milioni € )	Troškovi pacijentu ( € )	po Troškovi za z.z. ( % )
Belgija	1094	3295	6,7
Francuska	3983	3064	3,2
Njemačka	12438	3576	6,3
Italija	5783	3346	7,4
Holandija	444	1889	1,6
Španija	1958	1305	4,4
Švedska	736	2630	4,5
UK	2608	2214	3,4
Sve zemlje	29000	2895	5,0

Važno je da se shvati da je CODE-2 studija obuhvatila samo dio troškova dijabetesa, jer su uključeni samo direktni troškovi. Smanjenje produkcije, izazvane odsustvom zbog bolesti, ranim penzionisanjem i ranim mortalitetom, također predstavlja troškove. U studijama koje su uključile ove komponente, izračunato je da oni iznose > 50 %.

### **Odnos cijena-korist intervencija**

Upotreba statina kod dijabetičara ispitivana je kroz nekoliko studija. U subgrupacijama u 45 studija, odnos cijena-korist među tretiranim pacijentima sa 20-40 mg simvastatina, bio je manji nego što bi trebao biti u slučaju postojanja kost-efektivnosti. Dijabetičari su također ispitivani sa HPS, i prikazan je prihvatljiv odnos cijena-korist. Važna stvar koju treba naglasiti u vezi ovih studija jeste ta da su računali troškove simvastatina do isteka trajanja slobodne prodaje. Nakon toga, troškovi postepeno padaju, što bi značilo da su statini kod dijabetičara kostefektivni u sekundarnoj ali ne i u primarnoj prevenciji.

Drugi pristup prevenciji makrovaskularnim komplikacijama je kroz kontrolu krvog pritiska. Ovo je istraživano kroz UKPDS gdje se održavao krvni pritisak uz BB i ACE inhibitore. Kostefektivne analize su ukazale na značajan odnos cijena-korist ovog tretmana.

Može se zaključiti da troškovi za dijabetes iznose priličnu sumu ukupnih troškova zdravstvenog sistema cijele Evrope. Komplikacije bolesti odnose najviše novca te je njihova prevencija od esencijalne važnosti.