

## **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*

### **Uvod:**

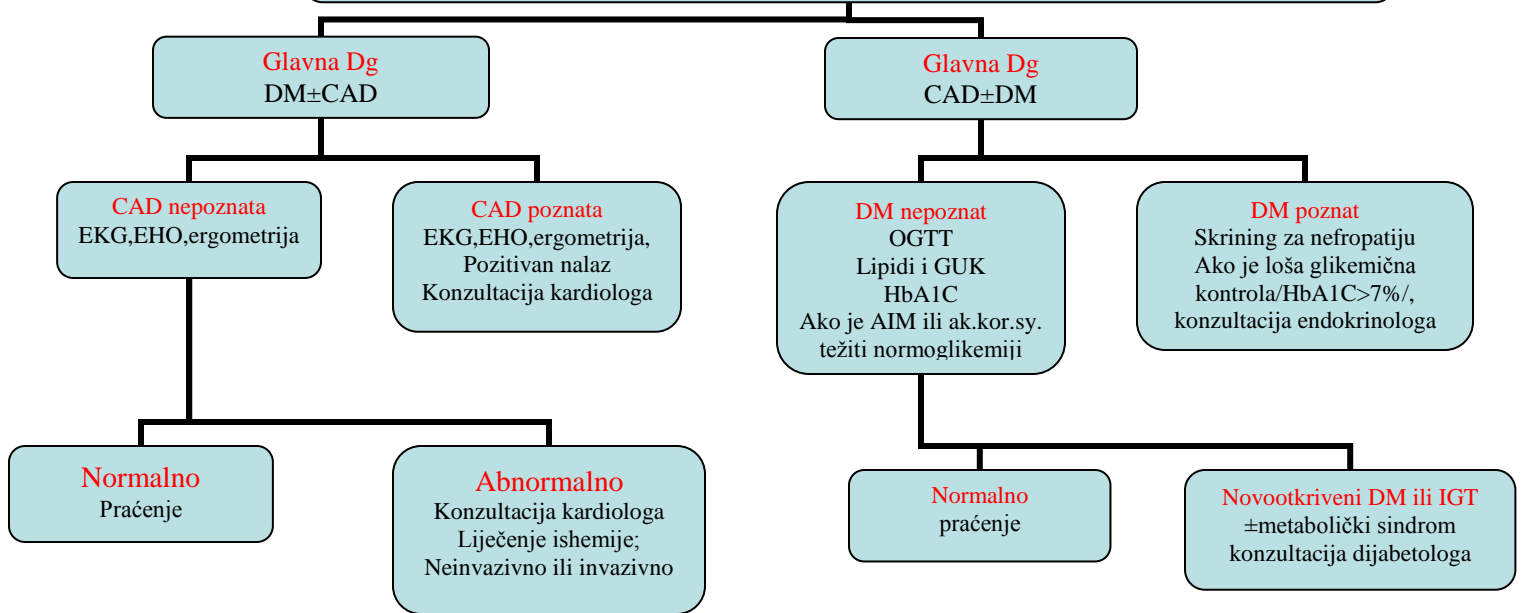
Diabetes i KVB se često pojavljuju kao dve strane novčića: DM se cijeni kao ekvivalent koronarne bolesti i obratno, mnogi pacijenti sa ustanovljenom koronarnom bolesti imaju dijabetes ili predijabetes. Prema tome, krajnje je vrijeme da dijabetolozi i kardiolozi udruže svoje snage da bi poboljšali kvalitetu 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) ).

# 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 ekspertskej 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≥ 6.1 (110) i <7.0 (126) i +2h PG <7.8 (140)
	ADA (1997)	FPG≥6.1 (110) i <7.0 (126)
	ADA (2003)	FPG≥5.6 (100) i <7.0 (126)
Oštećena tolerancija glukoze (IGT)	WHO	FPG<7.0 (126), +2h PG≥7.8 i <11.1 (200)
oštećena glukozna homeostaza (IGH)	WHO	IFG ili IGT
Diabetes mellitus (DM)	WHO	FPG≥7.0 (126 ili 2h PG≥11.1 (200)
	ADA (1997)	FPG≥ 7.0 (126)
	ADA (2003)	FPG≥ 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 hepaticna i muskularna inzulinska senzitivnost.

## **Skrining za nedijagnostikovani dijabetes**

Nedavne procjene sugeriraju 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 glukozne 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

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 sugerise 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 ne može 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 rebara /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

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

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

### 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 dijagnostikovani 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

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

## **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 miokradnim 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.

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

Glavni nesporazum u klasifikaciji glukoze 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

Najubjedljiviji dokaz za vezu između abnormalne glukoze 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 ekskuzije 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 ekskuzije 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 ekskuzije.

### **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.

### **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 bi biti 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 holesterol 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.

### **Prevenција 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. 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.

## 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. 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. Hiperglikemija je jedna u nizu vaskularnih riziko faktora koja se često naziva i metabolički sindrom. 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. Takođe se mora snažno naglasiti neophodnost prestanka pušenja.

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.

### 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.

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

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. 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 alfa-glukozidaze
Insulin deficijencija	Sulfonilureja, glinidi, insulin

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	I	B

(<70-77 mg/dl)		
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, sugerise 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 sindroma ili porodična istorija prijevremenih vaskularnih oboljenja	II b	C
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

## 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. 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. 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.

## 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 antihipertenzivnih lijekova da bi se obezbijedila kontrola krvnog pritiska	I	A
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

Hipertenzija je do tri puta češća kod pacijenata koji boluju od tipa 2 Diabetes Mellitusa nego kod osoba koje ne boluju od dijabetesa 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.

## Ciljevi tretmana

UKPDS i *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) studije su otkrile da je strategija tretmana intenzivnog smanjenja krvnog pritiska povezana sa manjom incidencom kardiovaskularnih komplikacija kod pacijenata sa dijabetesom. 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. 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).

### **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.

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. Neizgodna je pojava konfaundinga, 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 menadžementa 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.

### 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

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.

## 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

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.

## 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.

## Liječenje

Postoji jako malo, ako uopće postoji, kliničkih studija o tretmanu srčne insuficijencije kod dijabetičara. Informacije o efikasnosti liječenja bazirane su na subgrupacijama dijabetičara uključenih u različite studije o srčanoj insuficijenciji. Mana ovakvih israživanja 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.

Aritmije: atrijska fibrilacija I iznenadna srčana smrt

Preporuke	Klasa <sup>1</sup>	Nivo <sup>2</sup>
Aspirin I antikoagulansi koji se preporučuju kod pacijenata sa fibrilacijom atrijske, obavezno treba primjenjivati I kod dijabetičara sa atrijskom 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 atrijske, 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 komplikacije I nefropatija jesu indikatori povećanog rizika iznenadne srčane smrti kod dijabetičara	IIa	B
<sup>1</sup> Klasa preporuke <sup>2</sup> Nivo dokaza		

**Dijabetes, atrijska fibrilacija I rizik od moždanog udara**

**Dijabetes I atrijska fibrilacija**

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

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

Grupa istraživača atrijske fibrilacije, analizirali su podatke iz kontrolne grupe pet studija o primarnoj prevenciji sa varfarinom ili aspirinom kod pacijenata sa atrijskom 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 atrijskom 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 atrijskom 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 atrijskoj 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 atrijskoj 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. 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 atrijskom 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 atrijske 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 stavljen 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 %.

## **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. Logično je zaključiti da većina dokaza upućuje na značajnu ulogu dijabetesa na nastanak 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	IIa	B

male doze aspirina		
Kod dijabetičara sa perifernom vaskularnom bolesti, u pojedinim slučajevima, treba razmotriti primjenu klopidogrela ili niskomolekularnog heparina	IIIb	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

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.

### Dijagnoza

Simptomi ishemije donjih ekstremiteta sa perifernom neuropatijom su obično atipični. Više od pola 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 zglobo- 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 zglobo- brahijalni indeks < 0,5 ili pritisak na nivou skočnog zgloba < 50 mmHg je upućuje na ozbiljno ugroženu cirkulaciju noge. Skočni zglobo- 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.

## 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 indicirana 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 bandaza, se sprovodi na nekim klinikama. Nažalost, učinjene su brojne amputacije u slučajevima gdje je brižljiv konzervativni tretman mogao sačuvati ekstremitet.

### **Revaskularizacija**

Ako je anatomska moguća, 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 stenozne iznad koljena. Proksimalna perkutana transluminalna angioplastika može da se kombinuje sa distalnom bypass operacijom. Pacijente sa intermitentnim klaudacijama treba revaskularizovati u slučaju postojanja onesposobljavajućih simptoma i oboljenja proksimalnih krvnih sudova. Za pacijente sa klaudacijama koji trebaju bypass na krvnim sudovima potkoljenica, indicirana je konzervativna terapija.

### **Moždani udar**

Preporuke	Klasa <sup>1</sup>	Nivo <sup>2</sup>
Za prevenciju moždanog udara, snižavanje krvnog pritiska je značajnije od izbora lijeka. Inhibicija renin-angiotenzin-aldosteron sistema ima koristi per se, pored uticaja na sniženje krvnog pritiska	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

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.

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. 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.