

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Autor:

Prof dr Teodora Beljić Živković

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,
Poslediplomska Katedra za gerontologiju
Višegradska 26, 11000 Beograd

Recenzenti:

Prof dr Dragoslav P. Milošević, *specijalista interne medicine - gerontolog*

Prof dr Branislava Milenković, *specijalista interne medicine - pulmolog*

Prof dr Aleksandra Jotić, *specijalista interne medicine - endokrinolog*

Izdavač:

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Za izdavača:

Akademik Prof dr Nebojša M Lalić

Tehnički urednik:

Mandić Aleksandar

Štampa:

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd

Tiraž: 500 primeraka

Godina: 2019.

Odlukom broj 04 br. 39-112 /140-3 od 23.1.2019. godine veća za specijalističku nastavu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu prihvata se da je publikacija TERAPIJSKI PRIRUČNIK ZA DIJABETES TIP 2 namenjena poslediplomskom usavršavanju lekara

Teodora Beljić Živković

TERAPIJSKI PRIRUČNIK ZA DIJABETES TIP 2

Nije lako lečiti osobu koja ima dijabetes tip 2. Uvek postavljam sebi pitanje: da li je *lečiti* pravi izraz? Leči se osoba koja je mnogo bolesna, kada postoji akutna komplikacija dijabetesa ili uznapredovala hronična komplikacija. Ali, uslovno zdrava osoba sa tip 2 dijabetesom se ne leči – ona se edukuje i nadgleda. Zato sam se i odlučila da napišem ovaj terapijski priručnik.

Najteži je početak. Kako savladati dijabetes koji se epidemijski širi? Verujem da je to moguće znanjem, individualnim pristupom, razumnom disciplinom i dobrom organizacijom. Znanje ovde znači poznavanje patogeneze dijabetesa tip 2, antihyperglikemijskih lekova i vodiča. Vodiči za lečenje dijabetesa tip 2 su internacionalni, nacionalni i regionalni, a postoje i vodiči za lečenje komplikacija. Sve je to potrebno poznavati, da bi se lekar mogao opredeliti za terapiju individualno skrojenu prema pacijentu. Ova knjiga bi zato trebalo da premosti jaz između potrebnog znanja i u praksi raspoloživog vremena. Lekari se takođe razlikuju u individualnom pristupu, a način kojim će se ophoditi prema pacijentima zavisi od više činilaca. Po mom mišljenju, najvažniji su iskustvo, empatija i posvećenost ljudima. Pridržavanje vodiča u lečenju, doprineće da se epidemija obuzda. Kvalitet života ljudi koji imaju dijabetes, uz njihovu odlučnost, umerenu disciplinu i upornost, zavisice od veštine edukatora koji ih stalno nadgleda. Edukatori nisu samo lekari i medicinske sestre, već i dijetetičari, individualni treneri, psiholozi, članovi porodice, prijatelji i druge osobe sa dijabetesom. Naravno, presudna je lokalna zajednica u kojoj čovek živi. Organizovani prostor za druženje i vežbanje, organizovane bezbedne šetnje, dostupnost malih radnji sa svežim namirnicama, postojanje sportskih terena, staza za bicikle, uređenih parkova – sve je to preduslov dijabetes pobeđi.

Imala sam sreće što je Profesorka Desanka Mijalković Stambolić, načelnik Kliničkog odeljenja, ranije Instituta, za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničko bolničkog centra "Zvezdara" u Beogradu, bila moj učitelj za šećernu bolest. Imam sreću i što ceo radni vek radim kao lekar na tom odeljenju. Kao predsednik Društva za borbu protiv šećerne bolesti grada Beograda i Dijabetološkog saveza Srbije, imala sam prilike da upoznam i druge aspekte života sa dijabetesom, koji nisu vezani za bolničke uslove. Kroz organizaciju kampova za odrasle osobe sa dijabetesom, sagledala sam probleme starijih i zaposlenih, usamljenih i poslom preopterećenih. Imam puno prijatelja koji imaju dijabetes, čije iskustvo mi pomaže da sagledam dimenziju problema dijabetesa. Zahvaljujući farmaceutskim kućama, kontinuirano se edukujem i dopunjujem znanje. Sve to me je obavezalo i dalo hrabrost da pristupim pisanju ovog terapijskog priručnika, svesna da se scena dijabetesa menja.

Prvu knjigu o šećernoj bolesti u Srbiji, napisao je profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu, Milutin Nešković, još 1938. godine. Objavila ju je Naučna knjiga 1954. godine. Dobila sam je na poklon od Dragoljuba Ackovića. Autor kaže: *Pitanja koja problem šećerne bolesti obuhvata, delom rešena delom u toku rešavanja, tako su raznovrsna i toliko složena da nije ni malo čudnovato što o njima mnogi lekari i većina bolesnika još nemaju jasne pojmove.* Ovo važi i danas. Stoga sam terapijskoj dilemi u lečenju dijabetesa tip 2 prišla praktično. Trudila sam se da navedem samo one savremene dijagnostičke i terapijske vodiče i algoritme koji su primenljivi u praksi. Prikazala sam pojednostavljeno mehanizme dejstva lekova, svesna da budućnost daje nova objašnjenja i donosi nove lekove. Prenela sam svoje znanje i iskustvo kroz odgovore na brojna pitanja.

Terapijski priručnik za dijabetes tip 2 namenjen je svim lekarima i zdravstvenim radnicima koji su se opredelili za misiju edukacije i praćenja osoba sa dijabetesom tip 2. Tu pre svega mislim na lekare opšte medicine, interniste, gerijatre i medicinske sestre. Takođe je namenjen i osobama sa dijabetesom koji žele da prošire svoja znanja.

Teodora Beljić Živković
U Beogradu, 2012.

Od prve publikacije *Terapijskog priručnika za dijabetes tip 2* prošlo je više od 6 godina. Za to vreme, mnogo se promenilo u lečenju šećerne bolesti: završeno je mnogo studija koje su dokazale kardiovaskularnu prednost lekova za dijabetes, promenjeni su algoritmi lečenja i registrovani su novi lekovi. Sve govori da u skorašnjoj budućnosti možemo očekivati dalje promene.

Kakve? Možemo očekivati nove oralne formulacije, simplifikovane režime, bezbednije lekove, ne invazivne tehnologije i personalizovanu medicinu. Za pacijente budućnost nosi manji broj injekcija, manje hipoglikemija, lakše bavljenje dijabetesom i manje opterećenje porodice. Za doktore to znači usporenje progresije dijabetesa, manje lekovima izazvanih komplikacija i manje vaskularnih komplikacija. Još ostaje da se nadamo da će sve biti materijalno pristupačno.

Naravno, pacijente samo zanima lek za izlečenje. Na tom rešenju se mnogo radi i mnogi pacijenti sa tip 1 dijabetesom će to doživeti. Do tada, biće mnogo novih lekova za tip 2 dijabetes i novih formulacija insulina. Buduće inovacije insulina su u vidu insulina koji ima fiziološku distribuciju, oralnog insulina, glukoza senzitivnog insulina i nedeljnog insulina.

Koliko je potrebno vremena da prođe od početne ideje do registracije novog leka? Oko 10-15 godina i mnogo para. Od 10.000 ideja, 10 lekova se testiraju, a 1 lek se registruje. Faze razvoja leka su strogo definisane i ne mogu se preskakati. Svi lekari koji leče ljude sa dijabetesom imaju sreću da se uvode novi lekovi sa novim terapijskim mogućnostima i nove tehnologije koje prate promene u nivou glikemije. Naravno, ovo obavezuje lekare da budu upoznati sa novim lekovima i da ih savetuju pacijentima, često u uslovima kada su veliki troškovi lečenja. Savremeni vodiči pomažu u izboru najboljeg leka za pojedinačnog pacijenta, što se popularno zove individualizovana terapija. Vodiči su naročito korisni u tip 2 dijabetesu, gde se prepliću mnogi patogenetski mehanizmi nastanka hiperglikemije. Nekim lekarima sve ovo izgleda mnogo komplikovano. Želja mi je da novim, dopunjenim izdanjem *Terapijskog vodiča za dijabetes tip 2* sve ovo pojednostavim.

Reč autora od 2012 sam zadržala pošto i dalje odslikava moja verovanja. Za mene je osoba sa dijabetesom uslovno zdrava osoba, koja se u početku leči, potom edukuje i nadgleda. Sve je više takvih osoba, a sve manje lekara. Na scenu stupaju medicinske sestre, desne ruke lekara. Teško će biti lekaru koji se bavi osobama sa dijabetesom, ako u svom timu nema edukovanu i posvećenu medicinsku sestru. Naravno, potrebna je i pomoć lokalne zajednice koja će omogućiti prostor za vežbanje, šetanje, edukaciju i kupovinu zdravih namirnica.

I dalje smatram da sam imala sreće što me je Prof dr Desanka Mijalković Stambolić uvela u problem dijabetesa i što mi je predala svoje adultne pacijente sa dijabetesom, Društvo za borbu protiv šećerne bolesti grada Beograda i kampove za decu sa dijabetesom. Nekako je prirodno bilo, da se iz višegodišnjih aktivnosti beogradskog društva, izrodi Dijabetološki Savez Srbije. I tu sam imala sreće da me je osnivač Saveza, gospodin Rodoljub Živković, uvukao u sve postupke oko prijema i rada Saveza u Internacionalnoj Dijabetološkoj Federaciji. Usledile su akcije merenja glikemija u romskoj populaciji i organizovanje kampova za odrasle sa dijabetesom. Ove aktivnosti koje se ne bi realizovale bez pomoći mojih najužih saradnika sa posla vms Gordane Jovanović, Snežane Mladenović, dr Milice Marjanović i osobe koja je najbolji edukator za tip 1 dijabetes, Stele Prgomelje. Svo to iskustvo me je ohrabrilo i dalo podstrek da pristupim pisanju Priručnika i ovog novog izdanja.

Zahvaljujem se farmaceutskim kućama koje mi omogućavaju da se kontinuirano edukujem i inspirišem. Posebno se zahvaljujem farmaceutskoj kompaniji Novo Nordisk d.o.o. sa kojom aktivno sarađujem skoro 30 godina, koja uporno radi na edukaciji zdravstvenih radnika i pacijenata sa dijabetesom i koja je finansijski pomogla u štampanju ovog i prethodnog priručnika.

Teodora Beljić Živković
U Beogradu, 2018.

	strana
1. Dijabetes mellitus tip 2 – rana dijagnoza	11
2. Abdominalna gojaznost, metabolički sindrom i predijabetes	17
3. Šta je insulinska rezistencija	25
4. Sekretija insulina	31
5. Rano otkrivanje dijabetesa	35
6. Gestacijski dijabetes	39
7. Prevenција dijabetes ^a tip 2.....	43
8. Lekovi za prevenciju dijabetesa tip 2.....	49
9. Terapijski ciljevi	55
10. Koraci uvođenja medikamentozne terapije	59
11. Lekovi koji podstiču sekretiju insulina	67
A. Derivati sulfonilureje	67
B. Meglitinidi	71
C. Inkretini	71
i. GLP-1 Receptorski analozi.....	72
ii. DPP-4 inhibitori	75
12. Lekovi koji popravljaju dejstvo insulina	79
A. Bigvanidi	79
B. Tiazolidinedioni.....	82
13. Lekovi koji deluju preko bubrega.....	87
14. Insulin	93
15. Analozi insulina.....	101
15 A. Bolusni insulinski analozi	101
15 B. Bazalni insulinski analozi	102
15 B.1. Mehanizam produženog dejstva bazalnih analoga	105
15 B.2. Efekat bazalnih analoga na telesnu težinu	106
15 B.3. Efekat bazalnih analoga na hipoglikemije	106
15 B.4. Mitogeni efekat bazalnih analoga	106
15 B.5. Kardiovaskularna bezbednost bazalnih analoga	107
16. Biosimilari insulina.....	115
17. Insulinska terapija – kada, kako i prepreke.....	117
18. Uvođenje injektibilne terapije – insulin ili GLP-1RA.....	121
19. Titracija insulinske terapije.....	127
20. Intenziviranje insulinske terapije.....	133
21. Pitanja iz kliničke prakse	135

DIJABETES MELLITUS TIP 2 – RANA DIJAGNOZA

Lekari se danas svakodnevno sreću sa osobama koje imaju dijabetes tip 2. Lečenje ovog stanja više nije rezervisano za interniste. Njime se svakodnevno bave lekari opšte medicine, gerijatri, pedijatri, ginekolozi i anesteziolozi. Dijabetes tip 2 je najčešći oblik dijabetesa. Javlja se obično kod odraslih, ali nije redak u dece i adolescenata. Prema istraživanju zdravstvenog stanja stanovništva Srbije i ne publikovanih podataka Instituta za javno zdravlje Srbije, "Dr Milan Jovanović Batut", prevalenca dijagnostikovanih osoba sa dijabetesom u Srbiji bila je 8.1% 2013. godine. To znači da je od ukupnog broja stanovnika Srbije – oko 7,3 miliona ljudi, njih oko 710.000 znalo da ima šećernu bolest. Međutim, ako se toj broju priključe i oni koji ne znaju da imaju dijabetes, dolazimo do ukupne prevalencije od 12.2%. Prema 8. izdanju Atlasa Internacionalne dijabetološke federacije (IDF) iz 2017. godine, prevalenca dijabetesa u Srbiji je 13.3%, odnosno 858.900 ljudi. Do ovog podatka se dolazi iz prosečne prevalencije dijabetesa u okolnim zemljama, i moguće je da je on viši od realnog. U svakom slučaju, dijabetes je često oboljenje. Ono je četvrti vodeći uzrok umiranja u Srbiji. Na 100.000 stanovnika, 221 dobije tip 2, a 13 tip 1 dijabetes godišnje.

Dijabetes nije samo zdravstveni, već ekonomski i socijalni problem. Pogađa siromašne ljude, one koji žive u gradovima i one čiji je život izložen stresu zbog nemaštine i nezaposlenosti. Ne tiče se samo obolelih i njihovih porodica, već i šire zajednice. Prognoze su takve da će troškovi lečenja dijabetesa porasti toliko da mogu uništiti zdravstveni sistem države. UN

Rezolucijom 20.12.2006. dijabetes je proglašen prvim nezaraznim oboljenjem koje se širi epidemijski. Svakih 10 sekundi 2 osobe saznaju da imaju šećernu bolest, a jedna umre zbog dijabetesa. Svake godine više od 3.8 miliona ljudi umre zbog dijabetesa.

Internacionalni i nacionalni vodiči stvoreni su radi prevencije, rane dijagnoze i pravilnog lečenja dijabetesa tip 2. Dijabetes tip 2 može dugo ostati nedijagnostikovano. Razlog je u nedostatku simptoma. Kada se dijagnostikuje, često su prisutne vaskularne komplikacije. Dijagnoza je laka. Međutim, lakoća postavljanja dijagnoze dovodi do dilema, kako kod pacijenata, tako i kod lekara. Dijagnoza se postavlja na osnovu plazma vrednosti glikemije naše koja je veća ili jednaka 7 mmol/l i koja je kod asimptomatskih osoba dva puta izmerena. U osoba sa simptomima dijabetesa, izmerena vrednost od 11 mmol/l bilo kada tokom dana, potvrđuje dijagnozu. Normalan nivo glikemije je 5.6 mmol/l. Za osobe koje imaju povišen glikemiju naše (5.6 – 7.0 mmol/l) radi se oralni glikoza tolerans test (oGTT) sa 75 gr glikoze. Dijagnoza se od 2009. godine može potvrditi kroz vrednosti glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) koji je jednak ili veći od 6.5%.

Diabetes mellitus je sindrom koji karakteriše hronična hiperglikemija i poremećaj metabolizma ugljenih hidrata, masti i belančevina povezan sa apsolutnim ili relativnim deficitom insulinske sekrecije i/ili delovanja insulina

Nacionalni vodič kliničke prakse, 2012.

Dijabetes mellitus tip 2 je stanje koje karakteriše povišen nivo šećera u krvi. Ono nastaje zbog smanjene sekrecije insulina i rezistencije na dejstvo insulina. Oba poremećaja su prisutna, sa različitim stepenom dominacije. Na kraju, sve se završava sa iscrpljivanjem β ćelija pankreasa. Karakteriše ga povišen nivo šećera u krvi, obično udružen sa povišenim masnoćama i krvnim pritiskom. Prisutne metaboličke promene u dijabetesu tip 2 su takve da postoji stanje koje jako pogoduje nastanku infarkta miokarda. Čak se kaže da je **dijabetes tip 2 ekvivalent infarktu miokarda**, zbog toga što postoji poremećaj u metabolizmu masti, hiperinsulinemija, povećana sklonost ka zgrušavanju krvi, povećana lepljivost eritrocita, poremećaj u funkciji endotela i povišen oksidativni stres. Dijabetes tip 2 može se shvatiti i kao kardiovaskularno oboljenje koje se dijagnostikuje povišenom glikemijom.

Dijabetes tip 2 je izazov 21-og veka. Dijabetes je opomena! Opomena da se preteralo u hrani, ne kretanju i stresu. Da se nije odolelo iskušnjima. Za obolelog - dijabetes je bolest. Šećerna bolest. Za lekara je to stanje koje može da se reši, uz saradnju osobe sa dijabetesom. Zato se kaže da je **dijabetes uslovno zdravo stanje**. Ukoliko je nastao zbog gojaznosti, sa normalizacijom telesne težine može se upotpunosti normalizovati, čak i nestati. Ukoliko se rano dijagnostikuje i pravilno leči, sa ovim stanjem može se proživeti normalan životni vek.

Danas ljudi duže žive. Japan je zemlja sa najstarijom populacijom. Kliničari iz ove zemlje izlazećeg sunca su ustanovili da postoje podtipovi dijabetesa tip 2. Onaj koji se javlja u adolescenata (aT2DM – *adolescent* T2DM), klasični koji se javlja u srednjoj životnoj dobi (mT2DM – *middle aged* T2DM) i dijabetes koji se javlja prvi put u ljudi starih 80 godina (eT2DM – *elderly* T2DM). Dijabetes koji se javlja u starih ljudi se razlikuje od dijabetesa koji se prvi put javlja oko 50 godina, a takođe i od dijabetesa u ljudi koji ga dobili sa 50 godina i uspeli da prežive do 80 godina! Prosečna životna dob pojave eT2DM je 81 godina. Pankreas ovih ljudi teži manje i ima manje ostrvaca. U pankreasnim kanalima postoji obstrukcija i hiperplazija epitela. Ostrvca su fibrozirana sa većim nakupinama amiloida. Zanimljivo je da gustina i volumen amiloida u pankreasu nije korelirao sa telesnom težinom starih ljudi, ali jeste sa nešto povišenim serumskim amilazama. Ovaj, dijabetes starih, ima neke odlike "pankreasnog" dijabetesa, ali je ispoljavanje bolesti različito.

Sve ovo govori da se priča o tip 2 dijabetesu nastavlja i da nas čekaju mnoga nova poglavlja. Japanci su, inače, prvi počeli masovni skrining za adolescentni tip 2 u svim osnovnim školama, zbog zabrinjavajuće pojave gojaznost u mladima!

Kako se postavlja dijagnoza dijabetesa?

Merenjem nivoa šećera u krvi.

To se može uraditi ujutru u Domu zdravlja, nakon 8 sati gladovanja. Tada se vadi krv iz vene i određuje nivo šećera u plazmi. Plazma se dobija centrifugiranjem krvi. Nivo šećera u punoj krvi (koja se npr. uzima od pacijenata većim ubodom, iz prsta, u malu epruveticu) je uvek za 10-15% niža od onog u plazmi.

Šta meri aparat za samokontrolu šećera u krvi?

Ranije su aparati za samokontrolu merili nivo glikoze iz kapilarne, odnosno "pune" krvi. Uočilo se da su te vrednosti niže od onih koje se mere u laboratoriji, koja obično meri nivo šećera u plazmi. To je izazivalo zabunu. Savremeni aparati za samokontrolu su baždareni tako da odmah pretvaraju izmerenu vrednost iz kapilarne krvi u plazma vrednost.

Da li se sa samomeračem može postaviti dijagnoza dijabetesa?

Samomeračem se može otkriti da neko ima dijabetes tip 2.

To se veoma često događa u porodicama gde jedan član ima dijabetes. Često ta osoba insistira da se izmeri šećer gojaznom članu porodice, ili onom koji je stalno pod stresom. Ili se dešava da se izmeri šećer komšiji ili prijatelju. Ako se otkriju povišene vrednosti, osoba se mora uputiti u Dom zdravlja. Dijagnoza dijabetesa tip 2 postavlja se u zdravstvenoj ustanovi.

Kada se kaže da neko ima dijabetes tip 2?

Za postavljanje dijagnoze dijabetesa tip 2 potrebne su dve naše vrednosti plazma glukoze od 7 mmol/l. Međutim, ako osoba ima jasne kliničke simptome dijabetesa dovoljan je rezultat glikemije > 11 mmol/l iz jednog uzorka venske krvi. Dijagnoza se postavlja i iz rezultata oralnog glukoza tolerans testa. Ako je vrednosti glikemija nakon 2 sata 11 mmol/l, ili preko te vrednosti, to je dijabetes tip 2 (Tabela 1).

Koja je vrednost glikemije u našte uslovima "kritična"?

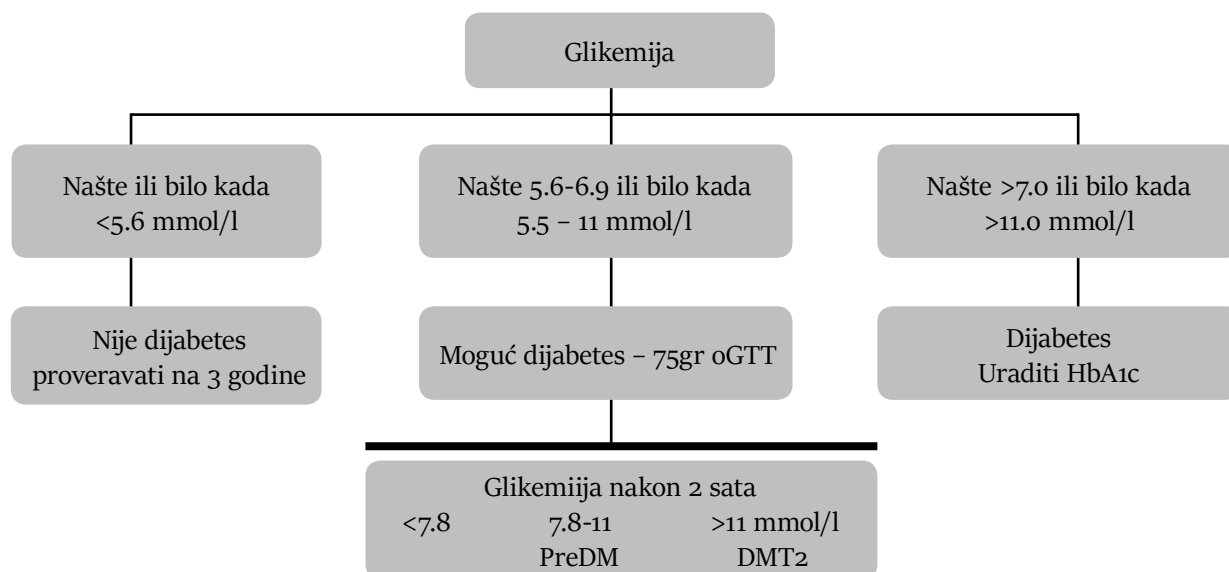
Svaka vrednost glikemije preko 5.6 mmol/l.

Kada se radi oralni glukoza tolerans test (oGTT)?

Radi se kada postoje nekonzistentni rezultati glikemija.

Na primer: Čovek je odlučio da izmeri glikemiju na tuđem samomeraču i glikemija je u 13 časova bila 7.9 mmol/l. Pošto ima jasan rizik za dijabetes, uzeo je samomerač i izmerio glikemiju sutra ujutru. Bila je 5.8 mmol/l. Nije znao da li je to normalno, pa je rešio da ode u Dom zdravlja i da uradi i ostale biohemijske analize. Krv nije vadio više godina. Glikemija je bila 6.5 mmol/l. Lekar ga je poslao da uradi oGTT.

Tabela 1. Nivo glukoze iz venske krvi za dijagnozu dijabetesa, prema kriterijumu Svetske zdravstvene organizacije.



Tumačenje oGTTa

Oralni glukoza tolerans test se izvodi tako što se 75gr glukoze rastvori u 300ml vode. Ispitanik je poslednji put jeo pre 12 sati. Rastvor pije polaki tokom 3 do 5 minuta. Meri se vrednost plazma glukoze pre i 2 sata po ispijanju napitka. Posmatra se vrednost glikemije nakon 2 sata.

- Ako je vrednost 11.0 mmol/l ili preko te vrednosti, to je **dijabetes**
- Ako je vrednosti između 7.8 i 11 mmol/l, to je **intolerancija glukoze**
- Ako je našte vrednosti preko 5.6 mmol/l, a nakon 2 sata ispod 7.8 mmol/l, to je stanje **povišene glikemije našte**.

Šta je glikozilirani hemoglobin?

Glikozilirani hemoglobin (HbA1c ili A1c) je deo hemoglobina iz eritrocita čija je N-terminalna amino grupa glikozilirana.

Nastaje procesom ne enzimske glikozilacije, vezivanja glukoze za N-terminalnu amino grupu hemoglobina. Tokom života eritrocita od 120 dana, hemoglobin je stalno izložen glukozi. Jednom glikoziliran, ostaje takav, afunkcionalan za prenos kiseonika.

Šta predstavlja HbA1c?

To je danas najpopularniji marker metaboličke kontrole dijabetesa, bez kojeg se ne može doneti terapijska odluka.

Da je nivo HbA1c vezan za kontrolu dijabetesa prvi put je ustanovio Dr Samuel Rahbar iz Teherana 1969. godine. Godine 1976. je predloženo da nivo HbA1c bude mera kontrole dijabetesa.

Nivo HbA1c odražava prosečnu koncentraciju glukoze u krvi za period od 4 nedelje do 3 meseca. Na vrednost HbA1c utiču, kako vrednost preprandijalne, tako i postprandijalne glikemije i u direktnoj su korelaciji.

Da li postoji standardizacija HbA1c?

Postoji, ali se još uvek radi na njoj. Postoje 2 standarda i obično se na rezultatima navode oba.

National Glycohemoglobin Standardization Program - NGSP, pošto je po njemu rađena DCCT studija, često se označava kao DCCT. Vrednosti HbA1c se izražavaju kao %.

International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) je druga standardizacija i označava se u mmol/mol. Američka Dijabetološka Asocijacija (ADA), Evropsko udruženje za produčavanje dijabetesa (EASD) i Internacionalna Dijabetološka Federacija (IDF) su odredile da se HbA1c izražava u IFCC merama. Međutim, u kliničkoj praksi još uvek je više u upotrebi DCCT metoda.

Konverzija je sledeća:

$$\text{IFCC mmol/mol} = (\text{DCCT \%} - 2.15) \times 10.929.$$

Tabela 2. Dve referentne metode za HbA1c

DCCT HbA1c %	IFCC HbA1c mmol/mol
4.0	20
5.0	31
6.0	42
6.5	48
7.0	53
7.5	59
8.0	64
8.5	69
9.0	75
9.5	80
10.0	86

Koji je normalan nivo HbA1c?

Za zdrave osobe to je: 4.0 – 5.9%. Prema preporukama Američke asocijacije endokrinologa (AAACE), normalan HbA1c je 4.0 – 5.4%

Za osobe sa dijabetesom ima više tumačenja, ali se, na kraju, IDF, AAACE, ADA i EASD slažu sa:

- <6.5% za mlade od 50 godina, bez komorbiditeta ili
- <7% za mlade od 65 godina, bez komorbiditeta ili
- 7 – 8% za mlade od 65 sa komorbiditetom i za starije od 65 godina sa ili bez komorbiditeta.

Da li postoje varijacije u rezultatima HbA1c?

Da.

Potrebno je ponoviti rezultat koji nije u skladu sa samokontrolama. Postoje razlike u metodama određivanja HbA1c između laboratorija. HbA1c zavisi od godina i rase. On raste sa godinama života. Viši je u osoba crne rase od bele rase, koji su sa istim srednjim prosečnim glikemijama.

Da li rezultati HbA1c mogu biti nepouzdana?

Da.

Rezultati mogu biti nepouzdana u osoba sa sideropenijskom anemijom. U takvom stanju je produžen život eritrocita, pa je HbA1c nerealno viši za čak 1 – 1.5%. Nakon primanja transfuzije krvi, u osoba sa oboljenjem bubrega ili jetre, nakon uzimanja visoke doze vitamina C i u osoba na eritropoetinu, izmerena vrednost može biti nepouzdana. U osoba sa bubrežnom insuficijencijom HbA1c može biti lažno niži, nego što to realno jeste.

Drugi faktori koji utiču na HbA1c su: godine života, pušenje, konzumiranje alkohola, preterani unos masne hrane i etnička pripadnost. Primećeno je da HbA1c od 7% govori za prosečne glikemije od 7.2 – 11.1 mmol/l. Imaćete pacijente u kojih će vrednosti izmerenih glikemija biti jako pristojne, a koji će vam iz godine u godinu donositi HbA1c vrednosti 8.5 – 10%.

Da li HbA1c ima značaj u dijagnozi dijabetesa tip 2?

Ima značaja.

Glikozilirani hemoglobin ili HbA1c ukazuje na prosečnu glikoregulaciju za period od 3 meseca. Mnogo je pouzdaniji u dijagnozi dijabetesa, nego glikemija našte, koja ima dnevne varijacije 12 – 15%.

HbA1c > 6.5 % je dovoljan za dijagnozu dijabetesa. Ovaj način dijagnoze ne važi za decu i trudnice. Ako se koristi HbA1c za dijagnozu dijabetesa, prevalenca dijabetesa bila bi manja nego što realno jeste. Smatra se da bi 19% osoba sa dijabetesom bilo propušteno.

Da li HbA1c ima značaja u dijagnozi predijabetesa?

Ima značaja.

HbA1c 6.0 – 6.5% govori za visok rizik za dijabetes, prema Internacionalnom ekspertskom komitetu (IEC). Ovu vrednost obično imaju osobe sa predijabetesom.

HbA1c 5.7 – 6.4% govori za predijabetes prema Američkoj asocijaciji za dijabetes (ADA). Takvima osobama bi trebalo proveravati HbA1c jednom godišnje.

Da li HbA1c u predijabetesu može ukazati koje su osobe pod rizikom za razvoj vaskularnih komplikacija?

Da.

Podaci izvučeni iz ARIC studije, koja je pratila rizik za aterosklerozu u američkoj populaciji tokom 8 godina, pokazali su da HbA1c u predijabetesu govori ko ima sklonost za razvoj neuropatije, oboljenja bubrega, kardiovaskularnog oboljenja i čak prerane smrti. Ako je HbA1c u predijabetesu:

- 5.7 – 6.0% - rizik za razvoj vaskularnih komplikacija je mali
- 6.1 – 6.4% - rizika za razvoj vaskularnih komplikacija i prerane smrti je veći

Da li postoje drugi glikozilirani markeri?

To su fruktozamin i glikozilirani albumin.

Fruktozamin je generičko ime za plazma ketamine. Pošto je albumin najprisutniji protein seruma, fruktozamin je mera dominantno glikoziliranog albumina. Glikozilirani albumin se može meriti i direktno, posebnim testom. Vrednosti ovih testova nisu vezani za eritrocite, ali jesu za poluzivot proteina. Oba testa su isto toliko dobra u otkrivanju dijabetesa, kao i HbA1c. Takođe, ukazuju na postojanje retinopatije i početne bubrežne slabosti, u stanjima kada tumačenje HbA1c nije verodostojno.

Da li glikozilirani hemoglobin pokazuje kakve su prosečne plazma glikemije?

Da.

Iz glikoziliranog hemoglobina može se izračunati srednja prosečna vrednost glikemija prema formuli:

Srednja prosečna vrednost plazma glukoze (mmol/L) izračunata iz HbA1c = (1.59 x HbA1c) - 2.59

Koja vrednost glikemije tokom dana najbolje korelira sa HbA1c?

Zanimljivo je da se pokazalo da vrednosti glikemije 2 sata posle ručka i pred spavanje koreliraju sa vrednostima HbA1c isto toliko dobro kao dnevni profil glikemije sa 7 merenja. Jutarnja glikemija ne pokazuje korelaciju sa HbA1c.

U tabeli 3. prikazane su prosečne vrednosti plazma glukoza koje odgovaraju vrednostima glikoziliranog hemoglobina.

Svako povećanje HbA_{1c} za 1% govori da se prosečna dnevna plazma glikemija povećala za 2 mmol/l.

Tabela 3. Prosečna vrednosti HbA_{1c} % i odgovarajuća prosečna plazma glukoza u mmol/l i mg/dl

HbA _{1c} (%)	Prosečna plazma glukoza	
	mmol/L	mg/dL
5	5.4 (4.2–6.7)	97 (76–120)
6	7.0 (5.5–8.5)	126 (100–152)
7	8.6 (6.8–10.3)	154 (123–185)
8	10.2 (8.1–12.1)	183 (147–217)
9	11.8 (9.4–13.9)	212 (170–249)
10	13.4 (10.7–15.7)	240 (193–282)
11	14.9 (12.0–17.5)	269 (217–314)
12	16.5 (13.3–19.3)	298 (240–347)

Tabela 4. Pretvaranje vrednosti glukoze izmerene u mmol/l u mg/dl i obrnuto

mmol/L	mg/dl	mmol/L	mg/dl	mmol/L	mg/dl
0.06	1	6.7	120	16.0	288
0.28	5	7.0	126	16.6	300
0.55	10	7.2	130	17.0	306
1.0	18	7.5	135	18.0	325
1.5	27	7.8	140	19.0	342
2.0	36	8.0	145	20.0	360
2.2	40	8.3	150	20.8	375
2.5	45	8.9	160	22.2	400
2.8	50	9.0	162	23.0	414
3.0	54	9.4	170	24.0	432
3.3	60	10.0	180	25.0	450
3.9	70	10.5	190	26.4	475
4.0	72	11.0	196	27.7	500
4.4	80	11.1	200	30.0	540
4.7	85	12.0	216	33.3	600
5.0	90	12.5	225	38.8	700
5.5	100	13.9	250	40.0	720
6.0	106	14.4	260	44.4	800
6.1	110	15.0	270	50.0	900

Šta je hipoglikemija?

Hipoglikemija je izmerena niska vrednosti plazma glikemije <3.9 mmol/l. U fiziološkim uslovima, simptomi hipoglikemije se javljaju kada je plazma glikemija <3.1 mmol/l, odnosno kada je glikemija iz pune krvi <2.8 mmol/l. U osobe koja ima dijabetes, hipoglikemije uzrokovane upotrebom lekova za snižavanje šećera u krvi, posebno se klasifikuju.

Kako se klasifikuju hipoglikemije u osobe sa tip 2 dijabetesom?

Ima više klasifikacija. Ovde je navedena ADA definicija i klasifikacija

Teška hipoglikemija: hipoglikemija takvog stepena da je neophodna pomoć druge osobe koja daje iv 50% rastvor glukoze, glukagon sc. ili ugljenehidrate u tečnom obliku.

Dokumentovana simptomatska hipoglikemija: hipoglikemija koja je registrovana na samomeraču kao plazma vrednosti glukoze <3.9 mmol/l (70 mg/dl) i praćena je tipičnim simptomima hipoglikemije.

Asimptomatska hipoglikemija: epizoda hipoglikemije nije praćena tipičnim simptomima, ali je na aparatu izmerena plazma vrednosti glukoze <3.9 mmol/l.

Verovatna simptomatska hipoglikemija: epizoda hipoglikemije sa tipičnim simptomima, ali nije verifikovana merenjem na samomeraču.

Relativna hipoglikemija: osoba sa dijabetesom tip 2 ima tipične simptome hipoglikemije, a aparat meri vrednosti plazma glukoze >3.9 mmol/l.

Minorna hipoglikemijska epizoda: pacijent ima simptome hipoglikemije, u stanju je da sam sebi pomogne, a aparat meri plazma glukozu <3.1 mmol/l.

Šta je glikemijski prag za odgovor na hipoglikemiju?

To je visina glikemije koja indukuje odgovor hormona na hipoglikemiju.

U zdravih osoba:

- 4.5 mmol/l – smanjenje sekrecije insulina
- 3.6 – 3.9 mmol/l – hipersekrecija glukagona i adrenalina
- 2.8 – 3.0 mmol/l – simptomi vegetativnog nervnog sistema i neuroglipopenije

U osoba sa dijabetesom – glikemijski prag je dinamičan i zavisi od ukupne kontrole dijabetes (HbA_{1c}) i od učestalosti nedavnih hipoglikemija. Glikemijski prag za hipoglikemiju se pomera ka višim vrednostima kod osoba koje dugo imaju lošu kontrolu, obično u T2DM (pa osećaju simptome hipo kada glikemija pad na normalne vrednosti). Suprotno, glikemijski prag se pomera ka nižim vrednostima u strogo kontrolisanih osoba sa, najčešće, T1DM. Tada se često dešava ne prepoznavanje hipoglikemija.

Literatura

22. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut". Rezultati istraživanja zdravlja stanovništva Srbije 2013. godina. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut"; 2014.
23. Registar za dijabetes u Srbiji br.10. Incidencija i mortalitet od dijabetesa u Srbiji, 2015.
24. IDF Diabetes Atlas. Eight edition 2017:116-117.
25. IDF Clinical practise recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. International Diabetes Federation, 2017.
26. Rahbar S, Blumenfeld O, Ranney HM. "Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus". *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1969; 36: 838-843.
27. Sylvain HF, Pokorny ME, English SM, et al. Accuracy of fingerstick glucose values in shock patients. *American Journal of Critical Care* 1995; 4:44-8.
28. DeFronzo RA, Ferrannini E, Zimmet P, et al. *International Textbook of Diabetes Mellitus, 2 Volume Set, 4th Edition*. Wiley-Blackwell, 2015.
29. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse. Dijabetes mellitus, 2012.
30. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:155-157.
31. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1473-1478.
32. Stević R, Beljić Živković T, Erceg P, Milošević D, Despotović N, Davidović M. Oral glucose tolerance test in the assessment of glucose tolerance in the elderly people. *Age and aging* 2007;36:1-3.
33. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. World Health Organization, 2006.
34. The International Expert Committee. International expert committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-1334.
35. Nitin S. HbA1c and factors other than diabetes affecting it. *Sing Med J* 2010;51:616.
36. Beljić Živković T, Marjanović M, Prgomelja S, Soldatović I, Koprivica B, Acković D, Živković R. Diabetes screening of Roma people living in Serbia. *Croat Med J* 2010;51:144-150.
37. AACE Diabetes Care Plan Guidelines. *Endocrine Pract* 2015;21:1-87.
38. Warren B, Pankov JS, Matsushita K et al. Comparative prognostic performance of definitions of prediabetes: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:34-42.
39. Bloomgarden Z, Mende C, Einborn D, Handelsman Y. Diabetes treatment over age 65: Is worse control really better? *J Diabetes* 2017;9:428-430.
40. Xin A, Mizukami H, Inaba W et al. Pancreatic atrophy and islet amyloid deposition in patients with elderly onset type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metabol* 2017; 102:3162-3171.
41. ADA – Standards of medical care in diabetes. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41:S13-S28

ABDOMINALNA GOJAZNOST, METABOLIČKI SINDROM I PREDIJABETES

Epidemija gojaznosti je krivac za epidemiju dijabetesa. Prema istraživanju Instituta za javno zdravlje “Dr Milan Jovanović Batut”, svaka peta osoba u Srbiji je gojazna. Normalnu telesnu težinu ima **40 % osoba u Srbiji, pothranjenih je 3,2 %, predgojazno 35 % i gojazno 21 % stanovništva.** Između gojaznosti i dijabetesa tip 2 postoji nekoliko sindroma ili stanja. To su metabolički sindrom i predijabetes. Oba stanja su reverzibilna. Međutim, oba mogu indukovati pojavu, ne samo dijabetesa, već i kardiovaskularnog oboljenja.

Zajednički imenitelj svih je inflamacija. A inicijalni pokretač procesa je visceralno masno tkivo. Adipociti u visceralnom masnom tkivu imaju brži metabolizam od onih u perifernom masnom tkivu. Iz njih je brža produkcija slobodnih masnih kiselina koji dospevaju u jetru preko portne vene. Slobodne masne kiseline smanjuju efekat insulina u jetri i podstiču glukoneogenezu. Takođe imaju direktno toksično dejstvo na β ćeliju.

Masno tkivo je endokrini organ. U masnom tkivu adipociti, mononukleari i stromalne ćelije sintetišu i sekretuju brojne bioaktivne peptide, nazvane adipokini. Adipokini su citokini, imunomodulatorni agensi, koji učestvuju u signalizaciji između ćelija. Oni ostvaruju efekte unutar masnog tkiva (autokrino dejstvo), u okolini (parakrino) i u udaljenim organima (endokrino dejstvo). Adipokini igraju značajnu ulogu u procesu inflamacije, metabolizma masti i glukoze. U adipokine spadaju: leptin, adiponektin, rezistin, visfatin, interleukin-6 (IL-6), plazminogen aktivator inhibitor

- 1 (PAI-1), tumor nekrosis faktor α (TNF- α). Još nije napravljena tačna razlika između citokina i hormona. Adiponektin, leptin i rezistin se više ubrajaju u adipokine, koji imaju više dejstvo hormona.

Adiponektin ima diurnalni ritam i više se sintetiše u jutarnjim časovima. Sinteza je veća u žena, a inverzno je proporcionalna veličini masnog tkiva. Deluje antiinflamatorno, antiaterogeno i povećava senzitivnost tkiva na insulin.

Nivo leptina je proporcionalan masnom tkivu. Leptin modulira aktivnost T limfocita i imuni odgovor na aterosklerozu. Podstiče angiogenezu delujući na vaskularni endotelijalni faktor rasta (VEGF). Označava količinu energije; sa gladovanjem nivo leptina pada, ali povećano konzumiranje hrane ne povećava nivo leptina. Nizak nivo leptina indukuje polifagiju i inhibiše termogenezu. Prelazi u CNS, proporcionalno plazma koncentraciji i deluje na mediobazalna jedra hipotalamusa. Povećava sitost. Kod gojaznih, postoje veliki nivo cirkulišućeg leptina. Moguće da u njih postoji centralna rezistencija na leptin, kao što postoji periferna rezistencija na insulin.

Inflamacija i nizak nivo adipokina indukuju kardiovaskularno oboljenje u gojaznih. Adiponektin ima antiaterogena svojstva. On usporava formaciju masnih naslaga u arterijama. Inhibiše TNF α i ekspresiju adhezivnih molekula. Takođe, inhibiše ekspresiju receptora na makrofazima, smanjujući nakupljanje oksidisanog LDL holesterola, stvaranje penastih ćelija i migraciju glatkih mišićnih ćelija. Adiponektin ima antidijabetogena svojstva. Povećava oksidaciju

slobodnih masnih kiselina, preuzimanje glukoze u tkiva i smanjuje ekspresiju molekula angažovanih u hepatičkoj glikoneogenezi.

Osobe sa abdominalnom gojaznošću imaju snižen nivo adiponektina i povećane inflamatorne citokine, kao i brojne druge faktore koji su implicirani u nastanku ateroskleroze, dijabetesa i oboljenja bubrega. Sve se više čuje termin CVRM kontinuum – kardiovaskularni, renalni i metabolički kontinuum.

Gojaznost indukuje rezistenciju perifernih tkiva na insulin. Insulinska rezistencija, naročito na nivou masne jetre, kompenzatorno vodi hiperinsulinemiji. Hiperinsulinemija i oksidativni stres objašnjavaju nastanak kardiovaskularnog oboljenja u predijabetesu. Povišena koncentracija cirkulišućeg insulina dovodi do aktivacije simpatičkog nervnog sistema i renin-angiotenzin-aldosteron sistema. Posledica ovoga je vazokonstrikcija i retencija natrijuma. Hiperinsulinemija, takođe dovodi do aktivacije nikotinamid adenin dinucleotid fosfat oksidaze, što indukuje formaciju reaktivnih kiseoničnih radikala.

Svaka hiperglikemija indukuje povećano stvaranje oksidativnih radikala u mitohondrijama. Povećana produkcija oksidativnih radikala ostaje i po normalizaciji glikemije i nivoa lipida. Povećani oksidativni stres aktivira proinflamatorne citokine kao što su interleukin IL-1, IL-6, C reaktivni protein i tumor nekrosis faktor (TNF). Oni dalje smanjuju kontraktilnost miokarda i indukuju progresiju ateroskleroze. Povećan oksidativni stres smanjuje produkciju nitritnog oksida i vazodilataciju.

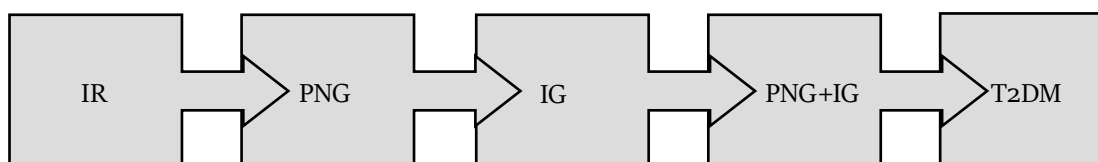
Metaboličke promene nastale pod dejstvom adipokina grupišu se u metabolički sindrom. Predijabetes je sastavni deo metaboličkog sindroma.

Predijabetes je termin novijeg datuma. Definisana je 2002 godine kao stanje koje nosi veliki rizik za dijabetes. U predijabetesu postoji viši nivo šećera u krvi, nego što je normalno. Međutim, taj nivo nije toliko visok da zadovoljava dijagnozu dijabetesa tip 2. Dva stanja spadaju u predijabetes: intolerancija glukoze i povišena glikemija našte.

Intolerancija glukoze je stanje kada postoji povišena glikemija pri opterećenju sa glukozom. Otkriva se oralnim glukozom tolerance testom, kada su vrednosti glikemija u drugom satu 7.8 – 11 mmol/l. Takve osobe mogu da izmere povišen šećer i nakon obilnog obroka ili posle slatkiša. Ne moraju da imaju povišen šećer pri buđenju.

Slika 1. Koraci razvoja dijabetesa tip 2 iz insulinske rezistencije

IR insulinska rezistencija, PNG povišena glikemija našte, IG intolerancija glukoze, T2DM tip 2 dijabetes melitus



Povišena glikemija našte je stanje kada je glikemija na buđenju između 5.6 i 7.0 mmol/l.

Predijabetes ne obuhvata neka druga stanja koja, takođe, nose veliki rizik za razvoja dijabetesa tip 2. To su: gestacijski dijabetes (dijabetes trudnica) i porodična sklonost ka dijabetesu.

Ispitivanja su pokazala da α - i β - ćelijska disfunkcija postoje i nekoliko godina pre nastanka predijabetesa. Manifestuje se smanjenom senzitivnošću na glukozu i smanjenim maksimalnim odgovorom insulina na glukozu. Istovremeno postoji povećano lučenje glukagona. Poremećen odgovor insulina i glukagona na insulinsku rezistenciju je glavni patogenetski mehanizam nastanka predijabetesa i dijabetesa tip 2.

Učestalost metaboličkog sindroma i predijabetesa je u porastu. Češće se nalazi u žena, naročito u period posle menopauze. Predijabetes nosi veliki rizik za nastanak dijabetesa. Osobe koje imaju oba poremećaja, povišenu glikemiju našte i intoleranciju glukoze imaju 5 puta veći rizik za dijabetes tip 2.

Da li postoji razlika između dva stanja koja čine predijabetes, povišene glikemije našte i intolerancije glukoze?

Postoji.

Razlika je u sekreciji insulina iz β ćelija pankreasa i u insulinskoj rezistenciji.

U kojoj meri je razvijena insulinska rezistencija u predijabetesu?

Insulinska rezistencija tkiva je različito ispoljena.

U osoba sa povišenom glikemijom našte postoji insulinska rezistencija na nivou jetre, dok je osetljivost skeletnih mišića na insulin sačuvana.

U intoleranciji glukoze postoji normalna ili nešto smanjena senzitivnost jetre na insulin, dok se insulinska rezistencija manifestuje uglavnom na nivou skeletnih mišića.

Kakav je poremećaj u insulinskoj sekreciji u predijabetesu?

Različit.

U stanju kada postoji povišenja glikemija našte:

- smanjena je prva faza insulinske sekrecije (0 - 10 min) nakon iv. aplikovane glukoze i
- redukovana je rana faza sekrecije insulina (prvih 30 min) nakon oralnog GTT.

Međutim, kasna faza sekrecije insulina (60 – 120 min), nakon oralnog GTT, je očuvana.

U stanjima intolerancije na glukozu postoji poremećaj u ranoj i kasnoj fazi insulinske sekrecije.

Da li je u predijabetesu povišen HbA1c?

Uglavnom jeste.

Većina osoba sa predijabetesom ima HbA1c između 5.5 i 6.5%. Međutim, razlika u vrednostima glikoziliranog hemoglobina između zdravih osoba i onih sa predijabetesom može i da ne postoji.

U predijabetesu postoji hiperinsulinemija. Proliferativni, a ne metabolički, efekat insulina dovodi do razvoja kardiovaskularnih promena.

Kakva je progresija predijabetesa u dijabetes?

Zavisi od poremećaja.

Osobe koje imaju oba poremećaja, povišenu glikemiju našte i glukoznu intoleranciju, imaju 2 puta veći rizik za razvoj dijabetesa, od osoba sa normalnom tolerancijom.

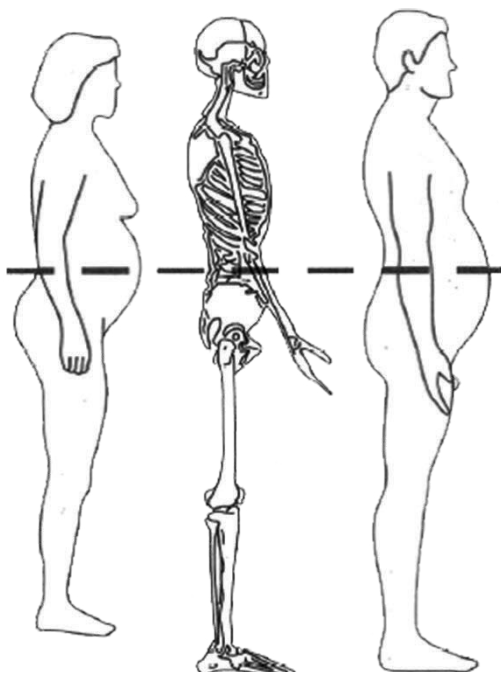
Osobe sa visokom glikemijom našte (6.1 – 6.9 mmol/l) imaju veći rizik da će dobiti dijabetes od osoba sa manje povišenom glikemijom našte (5.6 – 6.0 mmol/l).

Koji je najvažniji faktor koji dovodi do predijabetesa?

Gojaznost.

Postoji visceralna i potkožna gojaznost. Skriveni depoi masti se nalaze u jetri, mišićima, miokardu i drugim organima. Visceralna gojaznost dovodi do predijabetesa.

Prema obliku tela, postoji androidni i ginoidni tip gojaznosti. Androidni je povezan sa predijabetesom.



Slika 2. Mesto merenja obima struka

U gojaznih osobama mišići gube osetljivost na insulin. Glukoza se u većoj količini preuzima u adipocite koji proizvode slobodne masne kiseline i trigliceride. Slobodne masne kiseline stimulišu hepatičku glikoneogenezu, a inhibišu insulinom indikovano preuzimanje glukoze u jetri i stvaranje glikogena.

Kako se procenjuje gojaznost?

Obimom struka.

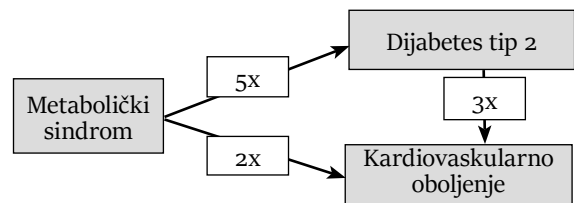
Obim struka je mera abdominalne gojaznosti. Obim struka se meri preko najizbočenijeg dela trbuha ili na sredini između rebranih lukova i gornje ivice karlične kosti. Merenje se vrši na kraju ekspiracije. Normalan obim struka za muškarce je 94 cm, a za žene 80 cm.

Izračunavanjem indeksa telesne mase određuje se da li postoji opšta gojaznost. Izračunavanje odnosa obima struka i kukova se retko koristi.

Da li se predijabetes razlikuje od metaboličkog sindroma?

Da, ali samo u definiciji.

Oba stanja nose 5 puta veći rizik za dijabetes tip 2 i/ili 2 puta veći rizik za kardiovaskularno oboljenje. Predijabetes je u sastavu metaboličkog sindroma.



Šta je metabolički sindrom?

Metabolički sindrom je skup kardiovaskularnih faktora rizika, čija udruženost povećava rizik za kardiovaskularno oboljenje i dijabetes tip 2. Prepoznaje se u 1 od 5 osoba, a učestalost se povećava sa godinama života.

Prvi put je prepoznat 1947. godine, opisan od strane Dr Jean Vague. Dr Gerald Reaven je 1988. godine postavio teoriju da u osnovi poremećaja stoji insulinska rezistencija i nazvao ga je Sindrom X.

Postoje više definicija metaboličkog sindroma.

Svetska zdravstvena organizacija je 1998. godine prva dala definiciju metaboličkog sindroma. Ona uključuje svakoga ko ima dijabetes ili rezistenciju na insulin i dva od sledećih faktora:

- visok odnos između obima struka i obima kuka >0.9 (m), >0.85 (ž) i/ili ITM $>30\text{kg/m}^2$
- visok nivo triglicerida (>1.7 mmol/L) ili nizak nivo HDL holesterola (<0.9 za muškarce, odnosno <1.0 za žene)
- visok krvni pritisak $>160/90$ mmHg i

- povećano izbacivanje albumina urinom (mikroalbuminurija >20mg/min ili albuminurija/kreatinurija 20mg/g.

Ova definicija se danas retko koristi.

Prema ATP III klasifikaciji (The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III report), datoj 2002. godine, metabolički sindrom postoji ako su pozitivna tri faktora rizika od navedenih pet:

- obim struka muškaraca veći od 102 cm, a žena 88 cm
- trigliceridi veći od 1,9 mmol/l
- HDL holesterol manji od 1,1 mmol/l
- glikemija veća od 5,5 mmol/l
- krvni pritisak 135/85 mmHg ili veći

Prema Internacionalnoj Dijabetološkoj Federaciji (2005), metabolički sindrom je stanje kada osoba ima abdominalnu gojaznost i još 2 od navedenih rizik faktora:

Tabela 5. IDF kriterijumi za metabolički sindrom

RIZIK FAKTORI	VREDNOST
Centralna gojaznost	Obim struka
Muškarci	> 94 cm
Žene	> 80 cm
+ Bilo koja 2 rizik faktora:	
Trigliceridi	> 1.7 mmol/l ili na lekovima
HDL-holesterol	
Muškarci	< 1.03 mmol/l ili na lekovima
Žene	< 1.29 mmol/l ili na lekovima
Krvni pritisak	> 130/85 mmHg ili na lekovima
Glukoza našte	5.6 mmol/l ili dijabetes tip 2

Prema najnovijoj definiciji, u kojoj je učestvovalo više udruženja (AHA – Američno udruženje za srce, Svetska fondacija za srce, Internacionalno udruženje za aterosklerozu, Internacionalno udruženje za proučavanje gojaznosti i IDF – Internacionalna dijabetološka federacija), normalan obim struka je određen prema nacionalnoj pripadnosti. Metabolički sindrom postoji ako postoje bilo koja 3 od 5 faktora rizika (povišena glikemija, snižen HDL, povišeni trigliceridi, povišen pritisak i povećan obim struka). Povećan obim struka ne mora biti prisutan.

Koje komponentne metaboličnog sindroma dovede do razvoja KVO?

Hipertenzija i hiperglikemija.

Međutim, komponenta metaboličkog sindroma koja je najčešće zastupljena je hipertrigliceridemija. Povišeni trigliceridi predstavljaju izvestan KV rizik faktor za žene, moguće i za muškarce.

Da li prisustvo pojedinačnih komponenti metaboličkog sindroma više određuju rizik za pojavu infarkta miokarda od prisustva metaboličkog sindroma?

Da.

U INTERHEART studiji u kojoj je učestvovalo oko 30000 ispitanika iz 52 zemlje, ustanovljeno je da prisustvo metaboličkog sindroma ne nosi veći rizik za razvoj infarkta miokarda od prisustva samo dijabetesa ili hipertenzije. Dislipidemija sama po sebi ne nosi veći rizik za infarkt miokarda od metaboličkog sindroma.

Kako nastaje metabolički sindrom?

Tri razloga najčešće dovode do razvoja metaboličkog sindroma:

1. Gojaznost
2. Hroničan stres
3. Pad fizičke kondicije, odnosno, kardiorespiratornog fitnesa

Šta je gore – metabolički sindrom ili gojaznost? Metabolički sindrom.

Abdominalna gojaznost je komponenta metaboličkog sindroma. Mnogi debeli ljudi nemaju metabolički sindrom i osećaju se dosta "fit", odnosno u kondiciji. I opet, mnogi mršavi ljudi imaju metabolički sindrom. Metabolički sindrom je povezan sa visokim KV rizikom i visokim mortalitetom.

Šta je kardiometabolički sindrom?

Kardiometabolički sindrom je relativno novi pojam, nastao 2007 godine.

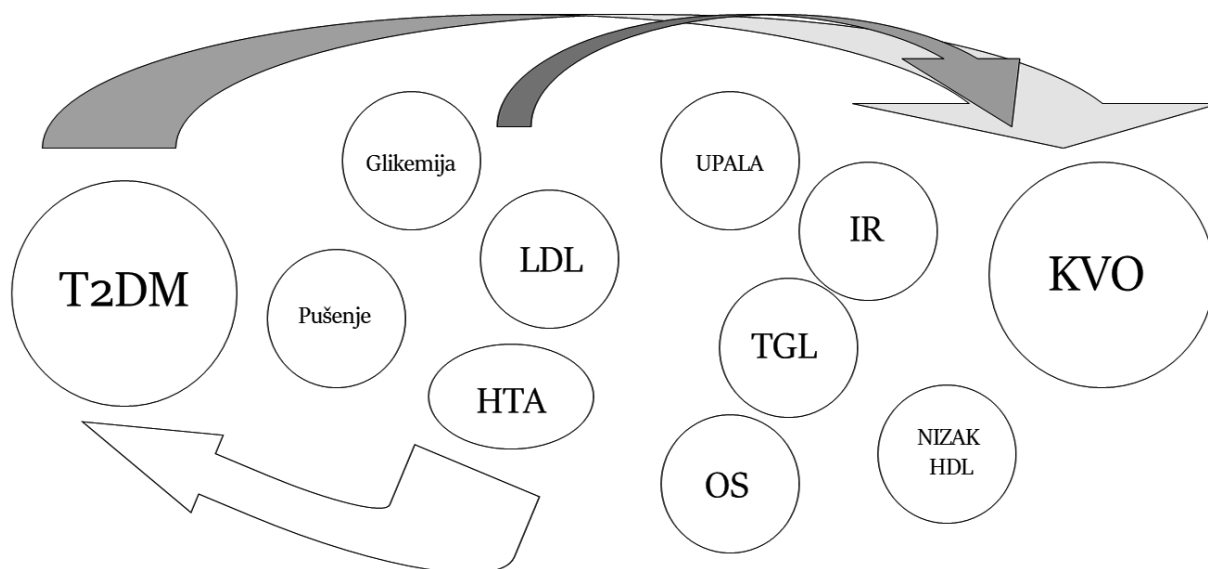
Ovaj sindrom naglašava značaj veze koja postoji između metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih bolesti. Klasičnim faktorima rizika za kardiovaskularno oboljenje (pušenje, stres, gojaznost, loša fizička aktivnost, muški pol, godine), dodati su faktori rizika za metabolički sindrom. Sve faktore bi trebalo analizirati, kada se procenjuje da li osoba ima kardiometabolički rizik.

Na primer.

Kod lekara je došao gojazan čovek sa urađenim biohemijskim analizama. Biohemijske analize su uredne i on je zadovoljan. Misli da je „debeo i zdrav“.

Ovaj čovek ima visceralnu gojaznost, ali nema drugih kriterijuma koji bi definisali metabolički sindrom. Da li to znači da nema kardiovaskularni rizik? Analizom klasičnih rizik faktora, uspostavilo se da on ne izlazi iz kola i da puši. Poruka takvoj osobi je da ima kardiometabolički rizik, a to je teže od kardiovaskularnog rizika, pošto nosi rizik i od dijabetesa. Sada je na izgled, sve uredno. Međutim, trebalo bi da prestane da puši i da se više kreće, da ne bi doživeo infarkt ili šlog. I trebalo bi da smanji kalorijski unos da bi smanjio rizik za pojavu dijabetesa.

Slika 3. Komponente kardiometaboličkog sindroma



(HTA – hipertenzija, HDL – lipoproteini visoke gustine, IR insulinska rezistencija, KVO – kardiovaskularna oboljenja, LDL – lipoproteini male gustine, OS – obim struka, T2DM – dijabetes tip 2, TGL – trigliceridi)

Da li čovek može da bude „fat and fit” – debeo i u kondiciji?

Može, ali ne zauvek.

Za one koji smatraju sebe debelim i u kondiciji, postoji i medicinski termin – metabolički zdrava gojazna osoba. To znači, gojazan bez metaboličkog sindroma. Upravo je MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) studija pratila 6809 ovakvih osoba tokom 12.2 godine. Polovina je na kraju razvila metabolički sindrom.

Znači, ako je vaš pacijent „fat and fit”, on je na pola puta između gojaznosti i kardiovaskularno ugroženog. Njima ne pretili samo infarkt ili šlog. Više im pretili popuštanje srca zbog dijastolne disfunkcije. Treba ih slati na EHO srca – da bi se uverili da im srce „pati od težine”. I takvim ljudima uvek bi trebalo postaviti pitanje – DOKLE?

Da li hroničan stres može da objasni pojavu predijabetesa i kardiometaboličkog sindroma?

Da.

U hroničnom stresu javlja se fenomen “nagrade hranom”.

Akutni stres je povezan sa gubitkom apetita.

Međutim, u hroničnom stresu dolazi do preterane aktivacije hipotalamusno-hipofizne osovine sa lučenjem kortizola. Kortizol smanjuje sitost i podstiče konzumiranje visoko kalorične hrane. Čak i van stresa, ostaje isto stanje. Čovek se bolje oseća ako jede. Kortizol dalje indukuje stvaranje visceralnog masnog tkiva i diferencijaciju preadipocita u adipocit. Iz masnog tkiva se oslobađaju slobodne masne

kiseline koje deluju toksično na β ćeliju i povećavaju insulinsku rezistenciju perifernih tkiva. Iz masnog tkiva se oslobađaju brojni hormoni koji povećavaju kardiovaskularni rizik

Hronični stres, kojim smo svi izloženi, doveo je do toga da je danas u Srbiji svaka peta osoba gojazna.

Na koji način visceralno masno tkivo indukuje pojavu kardiovaskularnog oboljenja?

U masnom tkivu adipociti, mononukleari i stromalne ćelije sintetišu i sekretuju brojne bioaktivne peptide, nazvane adipokini (slika 4). Oni ostvaruju efekte unutar masnog tkiva (autokrino dejstvo), u okolini (parakrino) i u udaljenim organima (endokrino dejstvo). Najvažniji adipokini su adiponektin i leptin.

Abdominalna gojaznost indukuje: aktivaciju simpatičkog nervnog sistema, renin-angiotenzin-alosteron sistema (RAAS), retenciju tečnosti i natrijuma i formaciju reaktivnih kiseoničnih radikala.

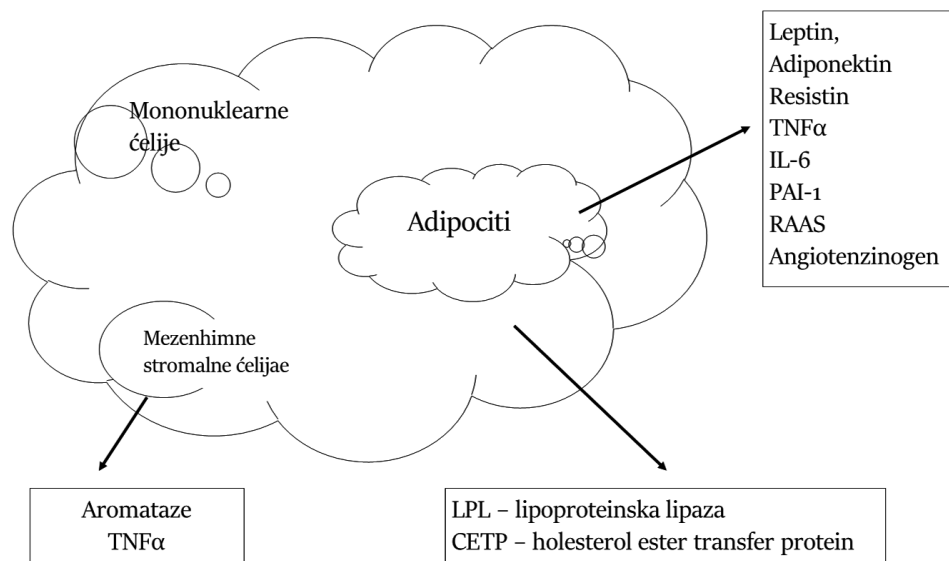
Povećani oksidativni stres aktivira proinflatorne citokine kao što su interleukin (IL)-1, IL-6, C reaktivni protein i tumor nekrosis faktor (TNF α) i smanjuje produkciju nitritnog oksida.

Povećana aktivnost tumor nekrosis faktora alfa (TNF α) i interleukina 6 (IL-6) dovode do insulinske rezistencije tkiva.

Angiotenzinogen dovodi do razvoja hipertenzije.

Plazminogen aktivator inhibitor-1 (PAI-1) smanjuje fibrinolizu.

Slika 3. Masno tkivo kao endokrino žljezda



Koja je najvažnija veza između abdominalne gojaznosti, dijabetesa i kardiovaskularnog oboljenja?

Inflamacija i snižen adiponektin.

Inflamacija sa aktivacijom oksidativnog stresa dovodi do promena na krvnim sudovima.

Adiponektin ima antiaterogena i antidijabetogena svojstva. Osobe sa abdominalnom gojaznošću imaju snižen nivo adiponektina što povećava sklonost ka aterosklerozi i dijabetesu.

Adiponektin ima antiaterogena, antidijabetogena i anti-inflamatorna svojstva.

Da li se razvoj dijabetesa tip 2 može sprečiti kod osoba sa predijabetesom?

Može.

Dokazano je da se dijabetes tip 2 može sprečiti ukoliko se izgubi 5-10% prvobitne telesne težine tokom 2 godine. I ako ima dovoljno fizičke aktivnosti, a to je 7000 – 10000 koraka dnevno.

Da li se kardiovaskularno oboljenje može sprečiti kod osobe sa predijabetesom ili dijabetesom?

Da.

Korisno je zapamtiti *formulu 0-3-5-140-5-3-0*, date u Tabeli 6. Evropsko udruženje kardiologa dalo je preporuke za sprečavanje KV oboljenja 2007. godine. Da bi se sprečila pojava kardiovaskularne bolesti (KVB) potrebno je da osoba ne puši, da pešači 3km dnevno, da ima 5 porcija voća i povrća, da joj sistolni pritisak ne prelazi 140 mmHg, da vrednosti ukpnog holesterola ne prelazi 5 mmol/l, a LDL holesterola 3 mmol/l i da nije gojazna.

Ako se radi o osobi sa predijabetesom ili dijabetesom, ove preporuke bi trebalo "postrožiti", u smi-

slu da se prelaze 5 km dnevno, da sistolni pritisak ne prelazi 135 mmHG, a ukupni holesterol 4.5 mmol/l i da takva osoba ima idealnu telesnu težinu.

Tabela 6. Preporuke Evropskog udruženja kardiologa za sprečavanje kardiovaskularne bolesti

0 - 3 - 5 - 140 - 5 - 3 - 0	
0	Pušenje
3 km	Dnevno
5 porcija	Porcija voća i povrća
140 mmHg	Sistolni pritisak
5 mmol/l	Ukupni holesterol
3 mmol/l	LDL holesterol
0	Gojaznost, dijabetes

Literatura

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-1607.
2. Larsson H, Ahrén B: Islet dysfunction in insulin resistance involves impaired insulin secretion and increased glucagon secretion in postmenopausal women with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2000;23:650-657.
3. Kahn SE: The relative contribution of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;46:3-19.
4. Krassas GE, Kelestimur F, Micić D, Tzotzas T, Konstandinidis T, Bougoulia M, Tsamatis C, Colak R, Jorga J, Kostic Z, Pavlovic M; Balkan Group for the Study of Obesity. Self-reported prevalence of obesity among 20 329 adults from large territories of Greece, Serbia and Turkey. *Hormones (Athens)* 2003;2:49-54.
5. Grundy SM, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005;112:2735-2752.
6. The International Diabetes Federation Consensus worldwide definition of metabolic syndrome. Brussels: IDF, 2005.
7. Vasudevan AR, Ballantyne CM. Cardiometabolic risk assessment: An approach to the prevention of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Clin Cornstone* 2005;7:7-14.
8. Eldor R, Raz I. Lipotoxicity versus adipotoxicity-The deleterious effects of adipose tissue on beta cells in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006;74:S3-8.
9. Diamantopoulou EJ, Andreadis EA et al. Early vascular lesions in subjects with metabolic syndrome and prediabetes. *International Angiology* 2006;25:179-183.
10. Abdul-Ghani MA, Tripathz D, Defronzo RA. Contributions of β cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care* 2006;29:1130-1139.
11. Davis S. Evolving treatments for cardiometabolic syndrome. *Manag Care Med*. 2006;9:17-21.
12. MacDougall, Ormond A. and Burant, Charles F. The Rapidly Expanding Family of Adipokines. *Cell Metabolism* 2007; 6:159-161.
13. Fourth European Guidelines on CVD prevention. *Eur Heart J* 2007;28:1462-1536.
14. Bergman, R.N. et al. Abdominal obesity: role in the pathophysiology of metabolic disease and cardiovascular risk. *Am J Med* 2007;120(2 Suppl 1): S3-8.
15. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-1645.
16. Mente A, Yusuf S et al. Metabolic syndrome and risk of myocardial infarction. A case control study of 26,903 subjects from 52 countries. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2390-2398.
17. Beljić Živković T, Vuksanovic M, Andjelic Jelic M, Stojanovic J, Buric B, Jovic B, Milic N, Vujovic S. Obesity and metabolic syndrome during a menopause transition in Serbian women. *Climacteric* 2011;14:643-648
18. Mongraw-Chaffin M et al. Metabolically healthy obesity, transition to metabolic syndrome and cardiovascular risk. *J Amer Coll Cardiol* 2018;71:1857-1865.

ŠTA JE INSULINSKA REZISTENCIJA?

Insulin ostvaruje svoje dejstvo vezivanjem za insulinski receptor.

Insulinski receptor je glikoprotein sastavljen od dve proteinske subjedinice kodirane od strane istog gena. Veća, α subjedinica smeštena je ekstracelularno i za nju se vezuje insulin. Ona je disulfidnom vezom vezana za manju, β subjedinicu. Nakon vezivanja insulina za α subjedinicu insulinskog receptora, β subjedinica se aktivira autofosforilacijom. Ovako aktivirana β subjedinica započinje fosforilaciju brojnih intracelularnih supstrata. Svaki od ovih supstrata dovodi do aktivacije kinaza, fosfataza i drugih signalnih molekula. Na taj način insulin ostvaruje mitogeno i metaboličko dejstvo.

Insulin učestvuje u regulaciji metabolizma ugljenih hidrata preko fosfatidil-inozitola, dovodeći do ugrađivanja GLUT-4 transportera u ćelijsku membranu, čime molekuli glukoze dospevaju u ćeliju. Tkiva najosetljivija na delovanje insulina su jetra, mišićno i masno tkivo. U jetri, insulin stimuliše glukogenezu, sintezu triglicerida i lipoproteina vrlo niske gustine (VLDL), a inhibiše glikogenolizu, glikoneogenezu i konverziju slobodnih masnih kiselina i aminokiselina u ketonska tela. U mišićima, insulin indukuje glukogenezu i sintezu proteina, a u masnom tkivu deponovanje triglicerida

Insulinska rezistencija (IR) je stanje kada postoji prepreka ili poremećaj u ostvarivanju efekata insulina preko insulinskog receptora. Posledica toga je smanjeno uvođenje glukoze u ćelije, gde se ona može preraditi u energiju, ili skladištiti u vidu glikogena. Povećana koncentracija glukoze u krvi provocira β

ćelije na još veće lučenje insulina. Insulin u normalnoj koncentraciji nije efikasan u snižavanju glukoze u krvi. Zato se izlučuje još više insulina, te postoji hiperinsulinemija, koja obezbeđuje normoglikemiju. Vremenom, ovo stanje prerasta u hiperinsulinemiju i hiperglikemiju.

Insulinska rezistencija se definiše kao stanje u kojem je koncentracija insulina u krvi veća nego što normalno zahteva nivo glukoze u krvi.

Nastanak insulinske rezistencije može biti genetski uslovljen. Međutim, na njeno ispoljavanje većim delom utiču faktori iz našeg života. Hrana je važna u nastanku insulinske rezistencije. Hrana koja je bogata ugljenim hidratima, smanjuje broj insulinskih receptora! Namirnice bogate trans-masnim kiselinama smanjuju vezivanje insulina za receptor. Visok odnos omega-6 prema omega-3 masnim kiselinama, takođe deluje pogubno na osetljivost tkiva na insulin. To je uočeno kod ljudi koji koriste ulje od soje u ishrani. Ono sadrži omega-6 masne kiseline i ne preporučuje se u ishrani ljudi.

Fizička neaktivnost je još važnija od hrane! Ona dovodi do insulinske rezistencije mehanizmima koji nisu dovoljno rasvetljeni. Fizička neaktivnost indukuje proinflatorno stanje sa povećanjem nivoa adipokina i cirkulišućih citokina. To dovodi do disfunkcije endotela sa smanjenom vazodilatacijom i do dislipidemije. Čak i kratkotrajna fizička aktivnost povećava preuzimanje glukoze u mišićno tkivo i smanjuje hepatičku produkciju glukoze. Na nivou masnog tkiva fizička aktivnost povećava skladišće-

nje masnih kiselina, ali i njihovu mobilizaciju radi sagorevanja u energiju.

Alkohol povećava insulinsku rezistenciju. Konzumiranje veće količine alkohola tokom dužeg vremena povećava ukupni kalorijski unos (1gr alkohola = 9 kcal) i dovodi do visceralne gojaznosti. Umerena upotreba alkohola moguće ima kardioprotektivni efekat.

Da li je gojaznost uvek povezana sa insulinskom rezistencijom?

Nije.

Abdominalna gojaznost dovodi do rezistencije perifernih tkiva na insulin, a prejedanje do hiperinsulinemije. Insulin dalje stimuliše centre za glad u hipotalamusu i sledi veći unos hrane i još veće gojenje. To je začarani krug.

Međutim, gojaznost ne dovodi uvek do rezistencije tkiva na insulin. Tek kada je povezana sa smanjenom aktivnošću, javlja se insulinska rezistencija. To može objasniti zašto veoma pokretne i aktivne gojazne osobe nemaju ovaj zdravstveni problem. Ali, kada prestanu sa sportom, sledi niz metaboličkih poremećaja koji može dovesti do infarkta, šloga ili pojave dijabetesa tip 2.

Gojaznost povezana sa nekretanjem dovodi do IR

Kakvu ulogu igra fizička aktivnost u smanjenju insulinske rezistencije?

Veliku i najvažniju!

Brzo hodanje povećava efikasnost insulina za 36% i smanjuje potrebu za insulinom. Takođe, smanjuje naslage masnog tkiva, koji su generator masnih kiselina, pogubnih za β ćelije pankreasa. Svakodnevno treniranje povećava broj transportera za glukozu u ćelijama mišićnog tkiva, te njeno iskorišćavanje za energiju.

30 minuta brzog hoda efikasnije je od dupliranja doze leka ili od 20j insulina

Šta je hiperinsulinemija?

Hiperinsulinemija je stanje kada postoji velika koncentracija insulina u krvi. Taj insulin nije efikasan za važne metaboličke funkcije: sagorevanje glukoze, glukoneogenezu, sintezu belančevina i smanjenje lipolize. Međutim, „hiperinsulinemijski insulin” je veoma efikasan u: povećanju krvnog pritiska, povećanju triglicerida, povećanju agregacije trombocita i podsticanju disfunkcije endotela i vazokonstrikcije, zbog smanjene sinteze nitrit-oksida.

Da li postoje simptomi insulinske rezistencije?

Ne.

Ne postoje jasni simptomi, mada postoje indirektni. Ako čovek obrati pažnju na njih može shvatiti da nešto nije uredno. Osobe sa hiperinsulinemijom uvek imaju potrebu za nečim slatkim. Naročito posle obilnog obroka, kada im se „traži” nešto slatko. Često sasvim dobro opisuju da dobijaju u težini zato što jedu slatkiše, bez kojih ne mogu.

Međutim, većina ljudi nema simptome insulinske rezistencije. Ali zato postoje brojne biohemijske abnormalnosti koje su prikazane u tabeli 7.

Da li postoje fizički znaci insulinske rezistencije?

Da.

Ovi znaci su prisutniji u osoba tamnije puti. Sastoje se iz tamnih zadebljanih delova kože baze vrata, laktova, kolena ili pazušnih jama. Često postoje tamni podočnjaci. Ove promene se zovu Acanthosis nigricans.

Koja oboljenja nastaju zbog insulinske rezistencije?

U svakodnevnom lekarskog komuniciranju – to su oboljenja u sklopu *sindroma insulinske rezistencije*: visceralna gojaznost, predijabetes i T2DM, hipertenzija, dislipidemija, povišen PAI-1, endotelijalna disfunkcija, masna jetra i aterosklerotična kardiovaskularna bolest (ASKVB).

Kako se može dijagnostikovati hiperinsulinemija?

Veoma jednostavno.

Uzima se uzorak krvi za insulin pre doručka, nakon 8 sati gladovanja. Ukoliko je povišen, postoji hiperinsulinemija, zbog preteranog lučenja insulina koji pokušava da zakoči hepaticku glikoneogenezu.

Zatim se pojede standardni doručak, koji sadrži 3 ugljeno-hidratne jedinice (pr. mala kifla i 200ml jogurta) i nakon 2 sata se ponovi merenje. Normalno je da insulin, nakon ovakve stimulacije ugljenim hidratima, poraste 2 puta. Ukoliko su vrednosti više, jasno je da postoji preteran odgovor β ćelija.

Drugi način je da se uradi tročasovni ili petočasovni oralni glukoza toleranse test. Pozitivan je ako se pojave znaci hipoglikemije, praćeni niskim vrednostima glukoze i povišenim insulinom.

Nivo insulina u plazmi određuje se radioimunoesej metodom taloženja sa polietilenglikolom. Referentna vrednost za insulin našte prema ovoj metodi je 5 – 25 mU/l.

Tabela 7. Abnormalnosti vezane za gojaznost i insulinsku rezistenciju

Metabolizam glukoze
- povišena glikemija našte
- intolerancija glukoze
Metabolizam masti
- povišene slobodne masne kiseline i trigliceridi
- povećanje malih gustih LDLa
- smanjenje HDLa
- povećana postprandijalna lipidemija
Metabolizam mokraćne kiseline
- povećanje mokraćne kiseline u serumu
- smanjenje izlučivanje mokraćne kiseline urinom
Hematološke i proinflamatorne promene
- povišen PAI-1
- povišen fibrinogen
- povišen hsCRP, citokini
- snižen adiponektin
- povišen leptin
- povišeni TNF α , IL-6
Hemodinamske i vaskularne promene
- retencija soli putem bubrega
- povišen simpatički tonus
- hipertenzija
- endotelijalna disfunkcija
Hormonske promene
- sindrom policističkih jajnika
- hiperandrogenizam

Kako se može dijagnostikovati insulinska rezistencija?

Izračunavanjem.

HOMA IR indeks insulinske senzitivnosti, izračunava se iz parova istovremeno uzorkovanih plazma vrednosti insulina i glikemija našte, pomoću sledećih formula, u zavisnosti kojom merom se izražava plazma koncentracija insulina:

$$\text{HOMA IR} = \frac{\text{Insulin našte (pmol/l)} \times \text{glikemija našte (mmol/l)}}{135}$$

$$\text{HOMA IR} = \frac{\text{Insulin našte (mU/l)} \times \text{glikemija našte (mmol/l)}}{22,5}$$

Vrednost HOMA IR u zdravih iznosi 1.

Ovaj indeks numerički izražava perifernu i hepaticku insulinsku rezistenciju. HOMA indeks nije kompletna istina! Potrebno ga je interpretirati u svetlu indeksa telesne težine, obima struka i godina života. Sintaza različitih kliničkih faktora je bolja od slepog tumačenja HOMA IR.

Šta je hepaticka insulinska rezistencija?

To je rezistencija na efekte insulina na nivou jetre.

U jetri, insulin koči hepaticku produkciju glukoze. Svako konzumiranje hrane je podsticaj za sekreciju insulina, koji tada koči glikogenolizu u jetri. Između obroka i tokom noći, bazalna sekrecija insulina održava normalan nivo glikemije.

Kada postoji hepaticka insulinska rezistencija, svako uzimanje hrane stimuliše lučenje insulina, koje nije efikasno za zaokči hepaticku produkciju glukoze iz jetre. Ona u izvesnoj meri doprinosi postprandijalnoj hiperglikemiji.

Međutim, još važniji poremećaj događa se tokom noći. Kada postoji hepaticka insulinska rezistencija, bazalna sekrecija insulina je nedovoljna da spreči glukoneogenezu i glikogenolizu u jetri. Zato se čovek budi sa povišenom jutarnjom glikemijom, čak i kada je preskočio večeru.

Šta je periferna insulinska rezistencija?

To je rezistencija na dejstvo insulina na nivou mišićnog i masnog tkiva.

U mišićima, insulin podstiče ulazak glukoze u ćelije i fosforilaciju u glukoza-6-fosfat. Nakon toga, glukoza se metaboliše na 2 načina: glikolizom i oksidacijom sa stvaranjem ugljen-dioksida i vode, ili se skladišti u vidu glikogena.

Oba puta mogu biti pogođena insulinskom rezistencijom. Međutim, u početku obično postoji veća rezistencija za stvaranje glikogena.

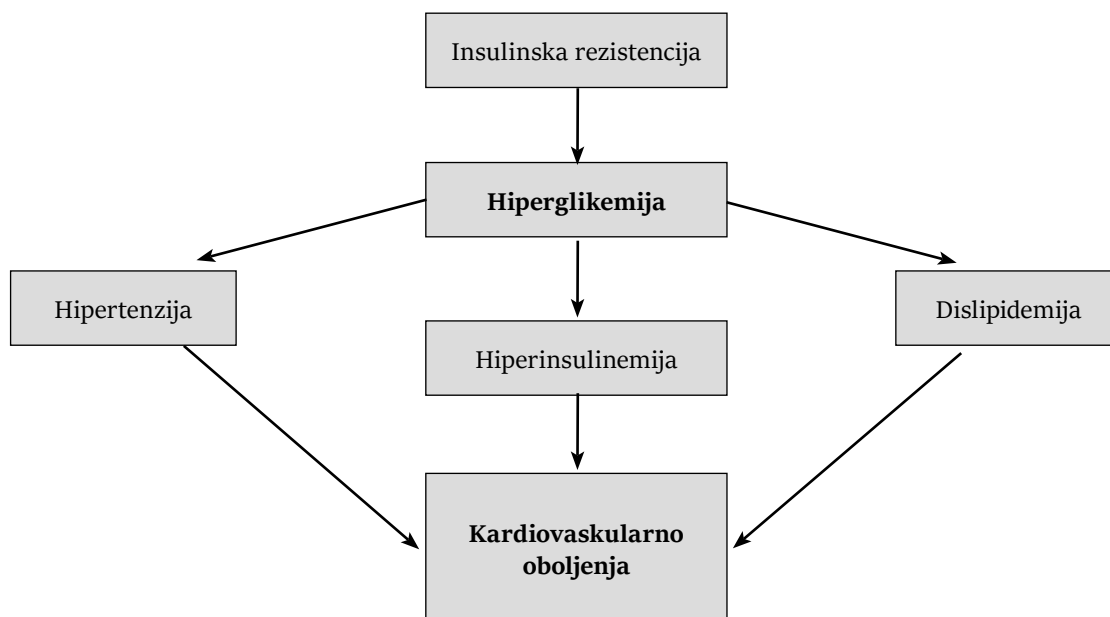
Periferna insulinska rezistencija dovodi do postprandijalne hiperglikemije, pošto se glukoza ne može izmetabolisati.

Da li postoji razlika u senzitivnosti jetre i perifernih tkiva na insulin?

Da.

Metabolizam glukoze u mišićima je manje osetljiv na dejstvo insulina od jetre. Koncentracija insulina koja je potrebna da bi se obezbedila sinteza glikogena u mišićima je 4 – 5 puta viša od koncentracije insulina potrebne za supresiju hepaticke produkcije glukoze. U

Slika 3. *Mogući razvoj kardiovaskularnog oboljenja u osoba sa IR*



praksi to znači da mala doza bazalnog insulina može da zakoči hepatičku produkciju glukoze, ali nije efikasna u podsticanju oksidacije glukoze u mišićima, odnosno u savladavanju postprandijalne hiperglikemije.

Da li postoji odnos između insulinske rezistencije i oksidativnog stresa?

Postoji.

Oksidativni stres je stanje kada postoji povećana produkcija oksidativnih radikala, ili smanjena prirodna antioksidativna zaštita. Povećava se sa starenjem i hiperglikemijom. Dijabetes tip 2 je klasičan primer oboljenja koje je usko povezano sa oksidativnim stresom.

Hiperglikemija indukuje stvaranje oksidativnih radikala u mitohondrijama. Beta ćelije pankreasa su naročito osetljive na oksidativne radikale. Oksidativni stres smanjuje sekreciju insulina iz β ćelija, a može indukovati i njihovu apoptozu.

Oksidativni stres indukuje nastanak insulinske rezistencije. Insulinska rezistencija se pogoršava u stanju oksidativnog stresa.

Šta je važnije u nastanku dijabetesa tip 2, insulinska rezistencija ili funkcija β ćelije pankreasa?

Važnija je β ćelija.

Kada insulinska rezistencija dovede do iscrpljivanja β ćelije, javlja se tip 2 dijabetes. Ako postoji osetljiva β ćelija, to se događa ranije. Ako je β ćelija robustna, možda se tip 2 dijabetes i neće razviti.

Zašto predijabetes predstavlja rizik za kardiovaskularno oboljenja?

Zbog hiperinsulinemije, koja je posledica insulinske

rezistencije, i proliferativnog efekta insulina. Prevelika količina insulina u krvi dovodi do pojave povišenog pritiska, disfunkcije endotela i proliferacije glatke muskulature u zidu krvnog suda. Proliferativni efekti se dopunjuju metaboličkim efektima insulina, dislipidemijom i hiperglikemijom,.

Da li postoji odnos između hiperglikemije i KVO?

Postoji.

Odnos između hiperglikemije i kardiovaskularnog oboljenja je linearan. Za svako povećanje HbA_{1c} za 1%, povećava se rizik za KVO.

Šta je važnije za razvoj KVO – povišena glikemija našte ili povišena postprandijalna glikemija?

Važnija je povišena postprandijalna glikemija.

Čak i kod osoba koje nemaju dijabetes, povećanje glikemije 2 sata nakon obroka na vrednosti 7.8 do 11 mmol/l, povezano je sa duplo većim KV rizikom.

Literatura

1. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
2. Saydah SH, et al. Postchallenge hyperglycaemia and mortality in a national sample of US adults. *Diabetes Care* 2001;24:1397-1402.
3. Rhodes CJ, White MF. Molecular insights into insulin action and secretion. *Eur J of Clin Invest* 2002; 32:3-13.
4. The DECODE Study Group. Gender differences in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly diagnosed diabetes. *Diabetologia* 2003;46:608-17.
5. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-95.
6. Hamburg HM, et al. Physical inactivity rapidly induces insulin resistance and microvascular dysfunction in healthy volunteers. *Atheroscler Throm Vasc Biol* 2007;27:2650-6.
7. Riserus U, Ingelsson E. Alcohol intake, insulin resistance, and abdominal obesity in elderly men. *Obesity Research* 2007;15:1766-73.
8. Rizzo NS, Ruiz JR, Oja L, Veidebaum T, Sjöström M. Associations between physical activity, body fat and insulin resistance (homeostasis model assessment) in adolescents; the European Youth Heart Study. *Am J Clin Nutrition* 2008;87:586-92.
9. Hoehn KL, Salmon AB, Hohnen-Behrens C, Turner N, Hoy AJ, Maghzal GJ, Stocker R, Van Remmen H, et al. Insulin resistance is a cellular antioxidant defense mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009;106:17787-92.
10. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2015;6:456-480.
11. Hurre S, Hsu H W. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. *Biomedical Journal* 2017;40:257-262.

Insulin je hormone koji se sastoji iz 51 aminokiseline. Sintetiše se, čuva i sekretuje u obliku heksamera u β ćelijama pankreasa. Beta ćelije čine 60 – 80% svih ćelija ostrvaca pankreasa. Postoje oko milion ostrvaca, koji čine ukupno svega 1% tkiva pankreasa. Insulin reguliše, zajedno sa drugim hormonima, nivo šećera u krvi. Šećera u krvi ima veoma malo. U 5 litara krvi normalno ima samo 5 grama glukoze.

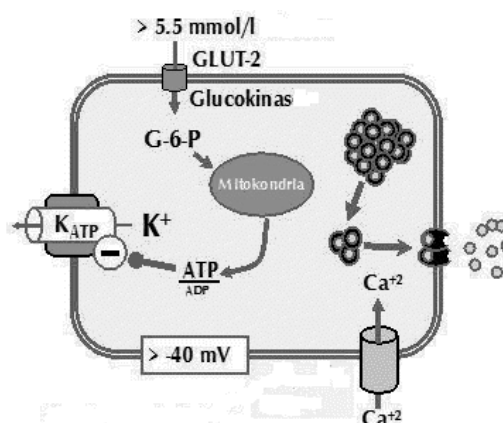
Insulin se sintetiše kao preproinsulin u endoplazmatskom retikulumu β ćelija. Preproinsulin se odvaja u proinsulin, koji se potom transportuje u Goldžijev aparat. Tu se stvaraju sekretorne granule. Proinsulin se razlaže u insulin i c-peptid u sekretornim granulama. Spajanjem sekretornih granula sa ćelijskom membranom nastaje sekrecija insulina, c-peptida i proinsulina. Da bi ovo bilo moguće, potreban je influks kalcijuma i dovoljan nivo LDL holesterola.

Postoje 2 grupe sekretornih granula u β ćelijama. Jedna grupa granula služi kao bazen insulina koji je stalno na raspolaganju. Brzo se degranulišu, što odgovara prvoj fazi insulinske sekrecije. Druga grupa granula čini "rezervni bazen". Ovaj bazen se sporije prazni, što odgovara drugoj fazi insulinske sekrecije. Prva faza insulinske sekrecije traje 10 minuta, a druga 2 sata.

Glukoza je najveći stimulator sekrecije insulina. U β ćeliji, glukoza je prihvaćena glukoznim transporterom, GLUT 2. Sledi fosforilacija glukoze, što dovodi do povećanja ATPa. Povišen ATP inaktivira kalijumske kanale, depolarizira β ćelijsku membranu i dovodi do otvaranja kalcijumskih kanala. Ulazak kalcijum-

skih jona u β ćeliju dovodi do egzocitoze granula sa insulinom (slika 6). Ovaj mehanizam je važan za razumevanje dejstva preparata sulfonilureje.

U manjoj meri insulinsku sekreciju podstiču amino-kiseline, masne kiseline i ketoni. Hormoni iz tankog creva (inkretin hormoni), glukagon iz α ćelija i somatostatin iz δ ćelija ostrvaca pankreasa, takođe, utiču na sekreciju insulina. Nervni sistem ima izvesnu ulogu u insulinskoj sekreciji. Acetil-holin i adrenalin koji deluje na β receptore stimuliše lučenje insulina. Adrenergička stimulacija α receptora koči sekreciju insulina.



Slika 6. Sekrecija insulina pri povišenoj glikemiji

Pre dijagnoze i adekvatnog lečenja dijabetesa tip 2, β ćelije je duže vreme sekretovala veću količinu insulina da bi kompenzovala insulinsku rezistenciju i hroničnu hiperglikemiju. To vremenom dovodi do njenog iscrpljivanja. Nije poznat poluzivot β ćeli-

je. Zna se da apoptozom odumire i da se zamenjuje amiloidom. Apoptozu provociraju povišena koncentracija glukoze u krvi (glukotoksični efekat), slobodnih masnih kiselina (lipotoksični efekat na β ćeliju) i oksidativni stres. Beta ćelija ima mali antioksidativni kapacitet i veoma je podložna oštećenju oksidativnim radikalima. Što je veći oksidativni stres to je kraći život β ćelije. Kiseonični radikali oštećuju aktivnost K (ATP) kanala indukujući sekretornu disfunkcija. U trenutku dijagnoze tip 2 dijabetesa, ostalo je najviše 50% normalne funkcije β ćelija. Masa β ćelija je smanjenja, kao i masa ostrvaca. Broj sekretornih granula u β ćeliji je smanjen.

Postoje više poremećaja u insulinskoj sekreciji u dijabetesu tip 2. Prva faza sekrecije insulina u potpunosti nedostaje. Druga faza je usporena i nedovoljna. Postoji i poremećaj u pulsatilnoj sekreciji insulina. Pulsatilni oblik sekrecije insulina veoma je važan za akciju insulina u jetri i mišićima. U T2 dijabetesu, peroralna glukoza ne dovodi o povećanja insulinskog pulsa. Vremenom ovaj poremećaj dovodi do insulinske rezistencije na nivou jetre.

Još jedan poremećaj postoji u T2DM, a to je poremećaj u sekreciji glukagona. Glukagon je peptidni hormon sa 29 amino kiselina. Otkriven je 1923. godine, a raspored aminokiselina 1957. godine. Sintetiše se i sekretuje iz α ćelija koje su smeštene po periferiji ostrvaca. Stimulus za sekreciju glukagona je nizak nivo glukoze, povišene aminokiseline i belančevine. Inhibiciju sekrecije glukagona vrše povišena glikemija, insulin, somatostatin i glukagonu sličan peptid -1 (GLP-1).

U zdravih osoba, povišen nivo glukoze smanjuje sekreciju glukagona. U osoba sa dijabetesom tip 2, povišena glikemija ne zaustavlja sekreciju glukagona. Glukagon nastavlja da stimuliše hepatičku glikoneogenezu i glikogenolizu. Povišen glukagon i nedostatak prandijalne supresije glukagona dovodi do povišene glikemije našte i postprandijalne glikemije. Supresija prandijalnog glukagona se gubi čak i u ljudi koji imaju predijabetes.

Kakva može biti sekrecija insulina?

Postoji bazalna insulinska sekrecija i hranom stimulirana sekrecija insulina iz β ćelije.

Šta je bazalna insulinska sekrecija?

To je sekrecija insulina između obroka i tokom noći.

Bazalna insulinska sekrecija je pulsatilna. Sekrecija insulina je u rasponu 0.5-1j/č. Ona održava našte glikemije i glikemije između obroka u nivou između 3.9-6.1 mmol/l. Bazalna sekrecija se smanjuje od 00-03č. i povećava za 20-30% pred zoru. Njome se suprimira hepatička glikoneogeneza. Ona obezbeđuje 50% dnevne potrebe za insulinom.

Šta je glikemija našte?

To je nivo šećera u krvi koji se meri ujutru, po buđenju i pre doručka. Podrazumeva da je čovek gladiovao 8 sati

Glikemija našte je odraz bazalne insulinske sekrecije. Ukazuje na hepatičku produkciju glukoze. Jetra ima veliki rezervoar šećera u obliku glikogena. Razgradnjom glikogena, stvara se glukoza koja drži normalan nivo šećera u krvi između obroka i tokom noći. Mnogi hormoni deluju na bazalnu sekreciju glukoze iz jetre. Hormon rasta, kortizol, adrenalin, glukagon su neki koji podstiču stvaranje glukoze iz glikogena u jetri. To objašnjava zašto šećer u krvi raste kada se čovek iznervira. U akutnom stresu se luči adrenalin. U hroničnom stresu luči se kortizol.

Glikemija našte je bazalna glikemija i ukazuje na hepatičku produkciju glukoze.

Da li je ista glikemija našte koja se meri u domu zdravlja i kod kuće?

Nije.

Jako je važno, ukoliko čovek želi da sazna kolika mu je "bazalna" glikemija, da izmeri šećer u krvi neposredno po buđenju, još dok je u krevetu. Glikemija "našte" koja se meri u domu zdravlja nije ista kao bazalna glikemija. Dok čovek ustane, ode u dom zdravlja, čeka i nervira se, šećer u krvi se može promeniti, čak iako čovek nije jeo.

Šta meri postprandijalna glikemija?

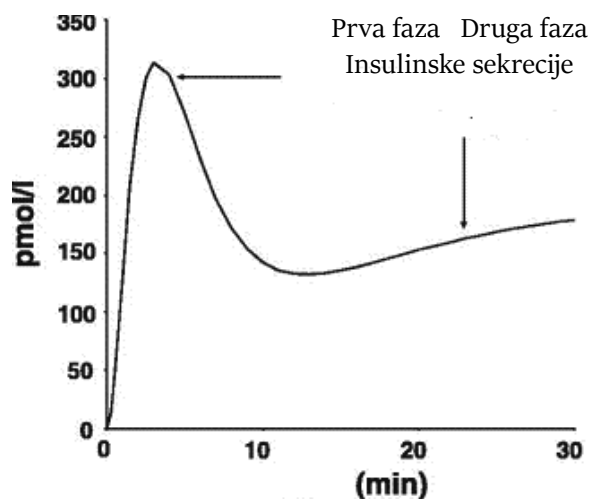
Postprandijalna glikemija ukazuje na adekvatnost druge faze hranom stimulirane insulinske sekrecije. Pod kontrolom je inkretin hormona. Ona održava nivo šećera u krvi između 6.1 do 7.8 mmol/l, 2-3 sata posle obroka. Povišena prandijalna glikemije često postoji u osoba sa kardiovaskularnim oboljenjem, čak i kada je normalna glikemija našte. Postprandijalna glikemija se povećava sa starenjem.

Kako se odvija hranom stimulirana sekrecija insulina iz β ćelije?

Kroz 2 faze.

Prva faza traje 10 minuta, a druga 2 sata.

Šećer u krvi koji nastaje iz hrane, može biti i 20 puta viši od bazalne glikemije, koju obezbeđuje jetra. Svaki skok šećera u krvi podstiče β ćeliju da izluči insulin. Prva faza sekrecije insulina traje 10 minuta. Tada izlučeni puls insulina koči hepatičku produkciju glukoze i služi kao uvod u drugu fazu. Druga faza insulinske sekrecije traje oko 2 sata. Njome insulin podstiče iskorišćavanje ugljenih hidrata unetih iz hrane.



Slika 7. Prva i druga faza insulinske sekrecije

Da li se poremećaji u sekreciji insulina mogu otkriti i pre dijagnoze tip 2 dijabetesa?

Da.

Ako osoba ima metabolički sindrom, može se uraditi OGTT sa merenjem insulinemije našte i nakon 2 sata. Tada se vidi disproporcija u izlučenom insulinu (hipersekreција insulina) da bi se održala normalna glikemija. U toj fazi može se započeti prevencija dijabetesa.

Određivanje nivoa insulina, proinsulina i izračunavanje odnosa proinsulin:insulin može ukazati da li će zdrava osoba dobiti dijabetes. Povišen nivo insulina, proinsulina i povišen odnos proinsulin:insulin ukazuje na visok rizik za razvoj dijabetesa.

Naravno, postoje i druga komplikovanija klinička ispitivanja – euglikemijski hiperinsulinemijski klamp.

Da li se sekretorna slabost β ćelije održava i po adekvatnom lečenju?

Da.

United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) je pratila 5000 osoba sa dijabetesom u velikoj Britaniji periodu od 20 godina po dijagnozi. Cilj studije bio je da se ispita u kojoj meri se mogu smanjiti komplikacije dijabetesa ako se održava stroga metabolička kontrola. Ispitanici su bili samo na dijeti ili im se odmah uvodila terapija u vidu derivata sulfonilureje, metformina ili insulina. Oni koji su bili na oralnim preparatima, primali su insulin kada nisu mogli da postignu dobru kontrolu dijabetesa na maksimalnoj dozi leka.

Ova velika studija je promenila terapijski pristup dijabetesu tip 2. Pokazala je da 53% osoba zahteva insulin nakon 6 godina trajanja dijabetesa tip 2. Inicirala je ranu insulinizaciju u tip 2 dijabetesu.

Da li se sekretorna funkcija β ćelije može ustanoviti?

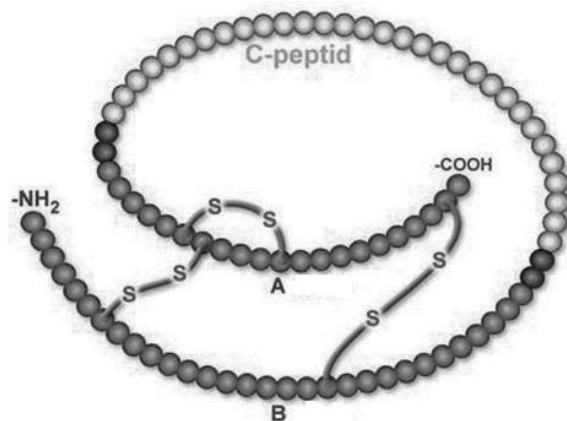
Može, ali ništa nije pouzdano.

Sekretorna funkcija β ćelije ne može se proceniti prema nivou insulina. Insulin se sekretuje pulsativno, a poluživot izlučenog insulina iznosi 6 do 7 minuta. Bolje je odrediti c-peptid.

Šta je C-peptid?

C-peptid je skraćeni naziv za *connecting peptide* ili vezujući peptid. To je belančevina koja ima 34 amino kiseline i nastaje iz proinsulina. Proinsulin, koga čine c-peptid i insulin, nastaje u endoplazmatskom retikulumu β ćelija, od pre-proinsulina. C-peptid vezuje C-terminalni kraj B lanca sa N-terminalnim krajem A lanca insulina (Slika 7). U Goldžijevom aparatu i u sekretornim granulama, c-peptid se odvaja od proinsulina i ostaje insulin.

C-peptid se sekretuje u granulama zajedno sa insulinom, u podjednakoј količini. Poluživot je 30 – 35 minuta. Ne uklanja se preko jetre, već preko bubreга. Funkcija nije još poznata. U praksi se koristi da bi se utvrdila sekretorna funkcija β ćelije.



Slika 8. Proinsulin koji čine A i B lanac insulina vezani za c-peptid

Kojim testovima se može utvrditi sekretorna funkcija β ćelija?

Test obrokom i glukagonskim testom.

Test obrok se sastoji od 3 ugljeno-hidratne jedinice – mala kifla od 60gr (2 ugljeno hidratne jedinice) i 200 ml jogurta sa 3,2% mlečne masti (1 ugljeno hidratna jedinica). C-peptid se određuje pre i 2 sata posle test obroka. Nivo c-peptida bi trebalo da bude 2 do 3 puta viši posle jela.

Glukagonski test se radi u dnevnoj bolnici, tako što se uzme uzorak krvi za c-peptid. Potom se ubrižga 1mg glukagona iv. Drugi uzorak krvi za c-peptid uzima se nakon 6 minuta. Skok c-peptida, takođe, bi trebalo da bude 2 do 3 puta.

Laboratorijska analiza c-peptida radi se radioimunoesej metodom taloženja sa polietilenglikolom. Referentne vrednosti prema ovoj metodi za C-peptid našte su 0,3 do 0,7 nmol/l, a za postprandijalni C-peptid 0,9 do 1,87 nmol/l. Ograničenost analize ova dva testa je što nizak c-peptid ne može da razgra-

niči da li se radi o glukoznoj intoksikaciji koja može biti reverzibilna ili o trajnoj sekretornoj insuficijenciji β ćelije. Bolji uvid daje izračunavanje HOMA B.

Šta je HOMA B?

To je homeostatski modela za procenu bazalne insulinske sekrecije. Izračunava se iz sledeće formule prema Mathewsu:

$$\text{HOMA \% B} = \frac{\text{Insulin našte (mU/l)} \times 2}{\text{Glikemija našte (mmol/l)} - 3,5}$$

Očekivana vrednost u zdravih iznosi 100%

Da li postoji još neki test koji govori o sekretornoj funkciji β ćelije?

Da, to je određivanje nivoa proinsulina i odnosa proinsulin/insulin.

Šta je proinsulin?

Proinsulin je prekursor insulina koji se sintetiše kao preproinsulin. Nakon odvajanja signalnog peptida od 34 aminokiseline, ostaje proinsulin sa 85 aminokiselina. Proinsulin se sastoji od c-peptida (34 aminokiselina) i insulina (B lanac sa 30 i A lanac sa 21 aminokiselinom).

Proinsulin se nalazi u cirkulaciji. Fiziološka uloga nije jasna. Proinsulin ima 25% aktivnosti insulina. U osoba sa tip 2 dijabetesom, nivo proinsulina može biti povišen.

Kakav je značaj odnosa proinsulin/insulin?

Nije utvrđeno, ali se ovaj odnos koristi u istraživačke svrhe.

Poznato je da je dijabetesu tip 2 odnos proinsulin/insulin povišen. Objašnjava se defektom u proteolitičkom procesu u β ćeliji. Proinsulin stimuliše sekreciju amilina u β ćelijama. Takođe stimuliše formaciju amiloida u ostrvcima pankreasa što umanjuje sekretornu funkciju β ćelija.

Povišen odnos proinsulin/insulin je nađen u gojazne dece i trudnica sa gestacijskim dijabetesom u 3 trimestru i nakon porođaja. Povišen nivo proinsulina i odnos proinsulina/insulina može biti bolji prognostički znak dijabetesa tip 2, od cirkulišućeg insulina.

Šta je Somogy efekat?

To je skok šećera koji nastaje nakon hipoglikemije.

Kada padne šećer u krvi, pod dejstvom kontrainregulatornih hormona (glukagona, adrenalina, kortizola i hormona rasta) dolazi do ubrzane razgradnje glikogena u jetri i mišićima, što podiže nivo šećera u krvi. Ako se hipoglikemija desi tokom noći, čovek može da se budi sa povišenim jutarnjim šećerom.

Visina glikemije i dužina hiperglikemije, nakon hipoglikemije je individualna. Zavisi od toga da li je čovek jeo, šta je jeo, kada je osetio hipoglikemiju i kakva mu je sekrecija kontrainregulatornih hormona.

Naravno, zavisi i od sadržaja glikogena u jetri. Somogy efekat bi trebalo razlikovati od Dawn fenomena, odn. fenomena zore.

Šta je fenomen zore?

Dawn fenomen je skok u nivou šećera u krvi koji nastaje pred buđenje.

Bazalna insulinska sekrecija je najniža u periodu između ponoći i 03 časa. Povećava se za 20 - 30% pred zorom. Nastaje pod dejstvom kortizola i hormona rasta, čija se sekrecija u ranim jutarnjim časovima, od 3 do 5 časova, povećava. U nekih osoba sa tip 1 dijabetesom, fenomen zore je toliko izražen da su jutarnje glikemije između 15 i 20 mmol/l. Nikakvom večernjom dozom insulina se taj problem ne može rešiti. Osobe sa izraženim fenomenom zore su kandidati za insulinsku pumpu.

Literatura

1. Faber OK, Binder C. C-peptide response to glucagon. A test for residual beta cell function in diabetes mellitus. *Diabetes* 1977;26:605-10.
2. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
3. Rorsman P, Renström E: Insulin granule dynamics in pancreatic beta cells. *Diabetologia* 2003;46:1029-45.
4. Ahrén B, Larsson H: Impaired glucose tolerance (IGT) is associated with reduced insulin-induced suppression of glucagon concentrations. *Diabetologia* 2001;44:1998-2003.
5. Prahlan AD, Manson JE, et al. Insulin, proinsulin, proinsulin:insulin ratio, and the risk of developing type 2 diabetes mellitus in women. *A J Med* 2003;114:438-444.
6. Wallace T, Jonathan CL, Matthews D. Use and abuse of HOMA Modeling. *Diab Care* 2004;27:1487-95.
7. Henquin JC: Pathways in β-cell stimulus-secretion coupling as targets for therapeutic insulin secretagogues. *Diabetes* 2004;53: S48-S58.
8. Ahrén B, Pratley RE, Soubt M, Dunning BE, Foley JE: Clinical measures of islet function: usefulness to characterize defects in diabetes. *Curr Diab Rev* 2008; 4:129-145.
9. Munshi M, Hayes M, Sternthal A, Ayres D. Use of serum c-peptide level to simplify diabetes treatment regimens in older adults. *The Amer J Med* 2009;122:395-97.
10. Ahren Bo. β- and α- cell dysfunction in subjects developing impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2009; 58:726-31.
11. Koprivica B, Beljić Živković T, Ille T. Značaj test obroka u proceni uvođenja insulina u lečenje dijabetes mellitusa tip 2. *Srp Arh Celok Lek* 2009;137:490-6.
12. Drews G, Krippeit-Drews P, Dufer M. Oxidative stress and beta-cell dysfunction. *Plugers Arch* 2010;460:703-18.
13. Amara FE, Meleis ME, Seif MA et al. Study of pro-insulin level and its role in a cohort of women with gestational diabetes in Alexandria, Egypt. *Journal of Diabetology* 2011;1:3.
14. Fu Z, Gibert ER, Liu D. Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes. *Curr Diabetes Rev* 2013; 9:25-53.

RANO OTKRIVANJE DIJABETESA

Dramatično povećanje novootkrivenih osoba sa dijabetesom tip 2 je preraslo u veliki zdravstveni problem ovog veka. Imati dijabetes znači imati smanjen kvalitet života i perspektivu skraćenog života. Ranije je pojava dijabetesa tip 2 bila vezana za stariju životnu dob, međutim, danas se ovaj oblik dijabetesa javlja i u mladih od 30 godina. Pogađa radno zaposlene, a često se otkriva u trudnoći.

Jako je važno blagovremeno ispitati da li osoba ima povišen nivo šećera u krvi. To se ne radi kod svih zdravih ljudi, već kod onih koji imaju rizik za dijabetes tip 2. Testiranje nivoa šećera u krvi radi se:

- Ako osoba više pije vode, više mokri, primećuje da gubi u težini, primećuje da nema snagu za uobičajene poslove, da ima grčeve u nogama, svrab po koži ili vaginalnu monilijazu

- Jednom godišnje svim osobama starijim od 45 godina koji:

- znaju za porodičnu predispoziciju za dijabetes tip 2
- imaju povišen pritisak $\geq 140/90$ mmHg
- imaju dislipidemiju sa trigliceridima > 2.82 i/ili HDL-holesterolom < 0.9 mmol/l u krvi
- imaju obim struka veći od 92cm za muškarce ili 80cm za žene
- koji su imali kardiovaskularni događaj

Takođe, treba znati kada se radi analiza glikemije sledećim grupacijama ljudi:

- zdravim osobama starijim od 45 godina bez faktora rizika za dijabetes - glikemiju proveravati jednom u 3 godine

- ženama koje su imale gestacijski dijabetes - svake 3 godine
- gojaznim ženama koje imaju sindrom policističnih jajnika - svake godine
- svim osobama koje su ušle u bolnicu
- svim osobama koje su došle na elektivnu koronarografiju

Postoje upitnici za procenu rizika za dijabetes. Najčešće se koristi upitnik Finske Dijabetološke Asocijacije, FINDRISK. On procenjuje kakav rizik za pojavu dijabetesa tip 2 ima osoba u narednom periodu od 10 godina. Bodovi od odgovora na 7 jednostavnih pitanja se sabiraju (Tabela 8). Na kraju se procenjuje rizik, prema ukupnom broju bodova. Ukoliko osoba ima rizik za dijabetes, potrebno je da uradi plazma glikemiju. Ako je rizik visok i veoma visok, ponoviti glikemiju svake godine. Svaka povišena glikemija našte zahteva da se uradi oralni glukozna tolerans test. Ako postoji gojaznost i povišen rizik, korisno bi bilo smrštati. Ukoliko je rizik umeren, raditi glikemiju našte jednom u 3 godine.

Findrisk upitnik je proveren u mnogim zemljama. U Grčkoj je proverena efikasnost upitnika tako što je 869 osoba koje je popunilo upitnik radilo i oGTT. Dijabetes je prvi put otkriven u 10.8% ljudi, povišena glikemija našte u 9.8%, a intolerancija glukoze u 12.6% ispitanika. Findrisk se koristi u Srbiji, ali nije ispitan na sličan način.

Drugim biohemijskim i genetskim markerima ispitivana je tačnost Findrisk upitnika u otkrivanju osoba sa dijabetesom. Na 7232 osoba muškog pola iz

Finske, upitnik je dopunjen oGTT sa analizom glikemije i insulinemije u 0, 30 i 120 minuti, analizom adiponektina, SGOTa, triglicerida i HDL-holesterola. Takođe su rađeni genetski markeri. Nađeno je da Findrisk korelira sa insulinskom rezistencijom, manje sa insulinskom sekrecijom. Nivo triglicerida i SGOT pozitivno je korelirao sa insulinskom rezistencijom, dok je korelacija za adiponektin i HDL-holesterol bila inverzna. Genetički markeri su korelirali sa insulinskom sekrecijom, ali ne i sa Findrisk upitnikom i insulinskom rezistencijom.

Tabela 8. FINDRISK upitnik

1. Godine života

1. <45
2. 45-54
3. 55-64

4. Indeks telesne mase

1. <25 kg/m²
2. 25-30 kg/m²
3. >30 kg/m²

4. Obim struka

	Muškarci	Žene
1.	94	80 cm
2.	94-102	80-88 cm
3.	>102	>88 cm

4. Da li vežbate ili se fizički naprežete u kući ili na poslu 30 minuta dnevno?

1. Da
2. Ne

3. Koliko često jedete voće i povrće?

1. Svaki dan
2. Ne baš svaki dan

3. Da li ste ikada koristili antihipertenzive?

1. Ne
2. Da

3. Da li vam je doktor ili drugi zdravstveni radnik ikada rekao da imate povišen šećer u laboratorijskim analizama ili ste imali povišen šećer tokom trudnoće?

1. Ne
2. Da

Rezultat: Rizik za nastanak dijabetesa u narednom periodu od 10 godina:

Broj poena:

- <7: Mali: 1 u 100
- 7-11: Rizik postoji: 1 u 25
- 12-14: Rizik je umeren: 1 u 6
- 15-20: Rizik je visok: 1 u 3
- >20: Rizik je veoma visok: 1 u 2

ADA ima svoj Diabetes Risk Test (Tabela 9). Ima 7 pitanja. Ako se na upitniku dobije 5 ili više bodova,

potrebno je otići kod lekara i proveriti postojanje dijabetesa.

Tabela 9. Diabetes rizik test koji preporučuje Američka Dijabetološka Asocijacija

1. Koliko imate godina?

- a. Manje od 40 (0 bodova)
- b. 40 - 49 godina (1 bod)
- c. 50 - 59 godina (2 boda)
- d. 60 godina i više (3 boda)

2. Da li ste muškarac ili žena?

- a. muškarac (1 bod)
- b. žena (0 boda)

3. Ako ste žena da li ste imali dijabetes u trudnoći?

- a. Da (1 bod)
- b. Ne (0 boda)

4. Da li imate majku, oca, brata ili sestru sa dijabetesom?

- a. Da (1 bod)
- b. Ne (0 boda)

5. Da li imate povišen arterijski pritisak?

- a. Da (1 bod)
- b. Ne (0 boda)

6. Da li ste fizički aktivni?

- a. Da (0 boda)
- b. Ne (1 bod)

7. Da li ste gojazni?

- a. Da, ITM >25 kg/m² (1 bod), ITM >30 kg/m² (2 boda), ITM >35 kg/m² (3 boda)
- b. Ne (0 boda)

Iz perspektive lekara opšte medicine koji radi u veoma zauzetoj ambulanti, šta je najpraktičnije? I to je ispitano na 1737 osoba u Nemačkoj. Ustanovljeno je da je dovoljno uraditi glikemiju našte i merenje arterijskog pritiska svakoj osobi koja dođe kod lekara primarnog nivoa zdravstvene zaštite. U slučaju povišene glikemije našte ili povišenog pritiska, raditi oGTT sa 75 gr glikoze. Na taj način će se ranije otkriti osobe sa intolerancijom glikoze ili dijabetesom tip 2.

Literatura

1. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26:725-731.
2. Nestle M. Preventing childhood diabetes: the need for public health intervention. *Am J Public Health* 2005;95:1497-9.
3. Schwart PEH, Li J, Reimann M, et al. The Finnish Diabetes Risk Score Is Associated with Insulin Resistance and Progression towards Type 2 Diabetes. *J Clin Endo Metab* 2009;94:920-6
4. Wang J, Stancakova A, Kuusisto J, Laakso M. Identification of Undiagnosed Type 2 Diabetic Individuals by the Finnish Diabetes Risk Score and Biochemical and Genetic Markers: A Population-Based Study of 7232 Finnish Men. *J Clin Endo Metab* 2010;95:3858-62.
5. Hische M, Luis-Dominquez O, Pfeiffer AHF, Schwarz PE et al. Decision trees as a simple-to-use and reliable tool to identify individuals with impaired glucose metabolism or type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2010;163:565-71.
6. Makrilakis K, Laitis S, Grammatikou S, Perrea D, et a. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) questionnaire for screening for undiagnosed type 2 diabetes, dysglycaemia and the metabolic syndrome in Greece. *Diab Metab* 2011;37:144-51.
7. Buijsse B, Simmons RK, Griffin SJ, Schultz MB. Risk Assessment Tools for Identifying Individuals at Risk of Developing Type 2 Diabetes. *Epidem Rev* 2011;33:46-62.
8. Jostins L, Barrett JC. Genetic prediction in complex disease. *Hum Mol Genet* 2011;20:R182-8.
9. ADA Standards of medical care in diabetes 2018. *Diabetes Risk Test. Diab Care* 2018;41:S18..

GESTACIJSKI DIJABETES

Gestacijski dijabetes (GDM) je pojava intolerancije na glukozu koja se prvi put javlja u trudnoći. Čak 35 – 60% žena sa GDM mogu dobiti dijabetes tip 2 u sledećih 10 godina. Rano otkrivanje gestacijskog dijabetesa je važno radi smanjenja neonatalnog morbiditeta. Gestacijski dijabetes čini 90% dijabetesa u trudnoći, a smatra se da je 16-20% trudnoća komplikovano gestacijskim dijabetesom. Čak 60% žena sa GDM imaju isto stanje u sledećoj trudnoći.

Osobe sa visokim rizikom za gestacijski dijabetes su: starije od 35 godina, gojazne (indeks telesne mase $>30\text{kg/m}^2$), sa sindromom policističnih jajnika, hipertenzijom, porodičnom predispozicijom za dijabetes, koje su ranije imale gestacijski dijabetes ili su rađale velike bebe $>4\text{kg}$ težine. Fiziološke promene u trudnoći pogoduju nastanku gestacijskog dijabetesa kod osoba sa rizikom. U prvom trimestru trudnoće povećane potrebe i povećana senzitivnost tkiva na insulin dovode do hipertrofije β ćelija i izdašnije insulinske sekrecije. Gladovanje dovodi do brzog iscrpljivanja glikogena u jetri, zbog povećanog iskorišćavanja glukoze od strane fetusa. Hipoglikemije nisu retke. U drugom i trećem trimestru, povećava se insulinska rezistencija perifernih tkiva za 40 – 70%. Insulinska sekrecija se još više povećava da bi glukozu efikasno prešla preko placente do fetusa. Nivo glikemije fetusa je 80% nivoa majke. Moguć je porast glikemije našte i postprandijalno.

Kriterijumi za dijagnozu gestacijskog dijabetesa postavio je pre 40 godina O'Sullivan, na osnovu 3 časovnog oGTTa sa 100gr glukoze. Od tada je u kliničkoj praksi funkcionisalo više različitih testova.

Bazirani su bili na oGTT sa 75 gr glukoze rađenim 20-24 nedelje trudnoće. Merenja glikemija rađena su na 30 minuta tokom 2 sata, a različiti kriterijumi su uzimali različite vrednosti glukoze. Osnovni cilj bio je rano dijagnostikovati gestacijski dijabetes i lečiti ga da bi se sprečila pojava dijabetesa posle trudnoće, kao i morbiditet bebe. Pre objavljivanja rezultata Hapo studije, nije se znalo koliko je svako odstupanje glikemije opasno za plod.

Hapo studija je bila prospektivna epidemiološka studija koja je trajala 10 godina. Za to vreme ispraćeno je 23316 trudnih žena u 15 centara iz 9 zemalja. Svih ženama je rađen oGTT sa 75 gr glukoze 24 – 32 nedelje i svim bebama je iz pupčanika uzet materijal za glikemiju i c-peptid. Cilj ove studije bio je da se ispita rizik od hiperglikemije (koja nije dijabetes) na ishod trudnoće. Ustanovljeno je da svaka hiperglikemija, koja nije dijabetes, dovodi do porasta u težini ploda i hiperinsulinemije sa porasta c-peptida u pupčaniku. Nađeno je linearno povećanje rizika od preeklampsije, prevremenog porođaja, carskog reza, makrozomije, hiperbilirubinemije i distorzije ramena novorođenčeta sa hiperglikemijom. Rizik za nepovoljni ishod trudnoće je direktno zavistan od nivoa glikemije majke tokom 24-28 nedelje trudnoće. Nivo glikemije u majke koji je ranije smatran normalnim pokazao se pogubnim za ishod trudnoće – i za fetus i za majku.

Nakon sagledavanja HAPO rezultata i rezultata dr studija, internacionalna grupa eksperata donela je 2010. godine nove dijagnostičke kriterijume za gestacijski dijabetes.

Tabela 10. Dijagnostički postupci za gestacijski dijabetes (GDM)

ŽENE VISOKOG RIZIKA	ŽENE NISKOG RIZIKA
Godine >35	Godine <25
Gojaznost pre trudnoće ITM>30kg/m ²	Normalna TT pre trudnoće
Dijabetes u porodici	Bez porodične predispozicije
Raniji GDM	Normalna tolerancija na glukozu
Sindrom policističnih jajnika	
Povišen pritisak pre trudnoće	
Ranija beba>4kg	
Ranija beba sa anomalijama	
Prva poseta ginekologu	24 – 28 nedelja: oGTT sa 75gr
- Glikemija našte	
- HbA _{1c}	
- Glikemija bilo kada tokom dana	

Šta je prvi korak u otkrivanju gestacijskog dijabetesa?

U prvoj poseti ginekologu, odrediti da li se radi o osobi visokog rizika za GDM ili je taj rizik mali.

Ako se radi o osobi visokog rizika, odmah se rade plazma glikemija našte, glikozilirani hemoglobin i merenje glikemije bilo kada tokom dana. Već na osnovu tih analiza može se utvrditi da li osoba ima dijabetes tip 2 (a da nije toga bila svesna), gestacijski dijabetes ili joj je normalna tolerancija na glukozu. Takvim osoba se odmah radi oralni glikoza tolerans test sa 75 gr glukoze, ako je potrebno, za potvrđivanje dijagnoze gestacijskog dijabetesa.

Ako se utvrdi da osoba nosi nizak rizik za gestacijski dijabetes, radi se oGTT sa 75 gr glukoze u 24 – 28 nedelji trudnoće (Tabela 10).

Da li to znači da se svim trudnicama danas radi oGTT u 24 – 28 nedelji trudnoće?

DA, to su najnovije preporuke. Razlog je jednostavan

– dijabetes i gojaznost su u usponu zbog savremenog načina života.

Kako se dijagnostikuje GDM na osnovu oGTT sa 75 gr glukoze?

Dovoljno je da 1 vrednost plazma glikemije bude jednaka ili viša od navedenih, pa da trudnica dobije dijagnozu gestacijskog dijabetesa (Tabela 11).

Kako se leči gestacijski dijabetes?

Dijetom metforminom i insulinom.

Ako se otkrije u prvoj poseti ginekologu, na osnovu glikemija našte koje su između 5.4 – 6.9 mmol/l, trudnici se može dati metformin. Nema konsensusa o dužini uzimanja metformina. Neki lekari ostavljaju metformin tokom cele trudnoće, a neki samo u prvom trimestru. Trudnice se mogu lečiti i akarbozom u dozi od 50mg pred svaki obrok. Ukoliko obrok ne sadrži ugljene hidrate, akarboza se može preskočiti.

Ukoliko se dijetom ne postignu terapijski ciljevi (Tabela 12), uvodi se insulin.

Tabela 11. Novi kriterijumi za dijagnozu gestacijskog dijabetesa

	DM tip 2 ne prepoznat pre trudnoće	Gestacijski DM	Normalna tolerancija
PRVA POSETA			
Glikemija našte	➤ 7 mmol/l	5.4 – 6.9 mmol/l	< 5.4 mmol/l
HbA _{1c}	➤ 6.5 %		
Glikemija tokom dana	➤ 11.1 mmol/l		
oGTT 24 – 28 nedelja			
o	➤ 7 mmol/l	➤ 5.1 mmol/l	< 5.0 mmol/l
1 čas		➤ 10.0 mmol/l	< 10.0 mmol/l
2 čas		➤ 8.5 mmol/l.	< 8.5 mmol/l

Tabela 12. Glikemijski ciljevi tokom trudnoće komplikovanoj gestacijskim dijabetesom ili dijabetesom tip 1 ili 2

Merenje	Cilj
Pre obroka	< 5.3 mmol/l
1 sat posle obroka	< 7.8 mmol/l
2 sata posle obroka	< 6.7 mmol/l
HbA _{1c}	< 6.5% do 20 nedelje <5.6% do 20 do 40 nedelje

Zašto su tako nisko postavljeni ciljevi za HbA_{1c}?

Zato što je metabolički obrt ubrzan, pa su HbA_{1c} vrednosti niže nego što realno jeste.

Kada se vrše postpartalne kontrole nakon trudnoće sa GDM?

Skrinig za dijabetes tip 2 vrši se 6 – 12 nedelja nakon porođaja.

Svake treće godine rade se testiranja za rano otkrivanje predijabetes ili dijabetesa. Dijagnostički postupci dati su u tabeli 13.

Tabela 13. Postpartalne kontrole nakon trudnoće komplikovane GDM

Skrinig za DM2	Test
6-12 nedelja postpartalno	2 č. oGTT 75 gr glikoze
Svake 3 godine – celog života	Glikemija našte oGTT 75 gr HbA _{1c} Glikemija bilo kada tokom dana
Testiranje pred sledeću trudnoću	Glikemija našte HbA _{1c} Glikemija tokom dana

Šta sa metforminom nakon porođaja, za vreme dojenja?

Metformin se u sasvim maloj količini nalazi u majčinom mleku. Najbolje je prekinuti primenu za vreme dojenja.

Literatura

- O'Sullivan JB, Mahan C. Criteria for oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278-85.
- Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;115:e290-6
- Shirazian N et al. Comparison of different diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus based on the 75-g oral glucose tolerance test: a cohort study. *Endocr Pract* 2008;14:312-17.
- The HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycaemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991-2002.
- International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-83.
- Lapolla A et al. New International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) recommendations for diagnosing gestational diabetes compared with former criteria: a retrospective study on pregnancy outcome. *Diab Med* 2011;28:1074-77.
- ADA Standards of medical care in diabetes 2018. Gestational diabetes. *Diab Care* 2018;41:S20-S22.

PREVENCIJA DIJABETESA TIP 2

Dijabetes tip 2 je stanje koje se može sprečiti. To je naročito važno za one osobe koje imaju predijabetes. Naravno, svi su zainteresovani za efikasnost, a efikasnost zavisi od upornosti. Velike kliničke studije završene u Finskoj, Švedskoj, Americi, Kini i Indiji (Tabela 14) dokazale su da se pojava dijabetesa može sprečiti u više od polovine osoba sa predijabetesom, promenom stila života.

Tabela 14. Kliničke studije prevencije dijabetesa promenom životnog stila

Klinička studija	Broj učesnika	Trajanje (godine)
Malmö studija (1991)	181	6
Da Qing studija (1997)	575	6
Dijabetes Preventivna Studija u Finskoj (2001)	522	3.2
Diabetes Preventivni Program DPP (2002)	2161	2.8
Indijski Dijabetes Preventivni Program (2006)	531	3

Koliko je potrebno izgubiti u telesnoj težini da bi se sprečila pojava dijabetesa?

Optimalno bi bilo izgubiti 5 - 10% prvobitne TT u periodu od 12-24 meseci. U Finskoj dijabetes preventivnoj studiji (DPS) prosečan gubitak u težini bio je preko 5% od prvobitne telesne težine. To je iznosilo 300gr nedeljno. U DPP su bili strožiji ciljevi; tražilo se od učesnika da izgube 7% od svoje TT za 6 meseci, odnosno da gube 453gr nedeljno. Ni 300 gr, ni 453gr nije lako gubiti nedeljno.

Svako može, bez većih problema, da izgubi 3kg u težini. To je gubitak vode. Dalje je teže. Ako se uloži malo više napora, može se izgubiti i više. Najteži problem leži u održavanju izgubljene težine. A bez toga nema prevencije dijabetesa. Gubitak u telesnoj težini se održava vežbanjem, a ne gladovanjem

Jednostavna poruka

Lekar bi trebalo da definiše cilj!

Ukoliko čovek ima 100kg, a visok je 170cm, treba prvo da izračuna svoju optimalnu težinu. Formula je prosta:

Telesna visina - 100 = Telesna težina

Dozvoljeno je odstupanje od 10%.

Znači, čovek sa visinom od 170cm, idealno bi bilo da ima 70kg. Ako je "jače građe", može da ima i 77kg. Sve preko toga je "višak". U ovom primeru, višak je 23 kg. Ako čovek izgubi 10 % u težini za 12 meseci, to bi značilo da će imati 90kg. Višak i tada postoji, ali je 13kg, a ne 23kg! To je dovoljna razlika da se odloži, ili čak spreči pojava dijabetesa tip 2 u osobe sa predijabetesom. Međutim, sve vreme se mora raditi na povećanju fizičke kondicije.

Samokontrola gubitka u težini

Važno je meriti se redovno. Bez merenja, gubi se motiv.

Danas postoje jeftine vage koje odmah prikazuju telesni sastav, odnosno koliko telesne težine otpada na salo, visceralne masti, kosti i mišiće.

Najbolje je napraviti tabelu za celu godinu sa mesečnim ciljevima. Komentarisati svaki mesec.

Proslaviti kada je cilj dostignut. Zapamtite da je u početku uvek lako. Što vreme odmiče, sve je teže.

Gubitak težine za zdravlje:
5 – 10% za 12 – 24 meseci.
Normalno je gubiti 300gr nedeljno!

Koji je najveći problem kada se donese odluka o gubitku težine?

Najveći problem je u hrani.

Hrane ima u izobilju!. Hrana je jeftina. Jeftina hrana je svuda dostupna. Takva hrana je već pripremljena. Ona se topi u ustima i veoma je ukusna. Ne mora da se žvaće. Zato se i zove brza hrana. Brzo se jede, ali ne zasićuje.

Sveža, kvalitetna hrana (povrće, voće, riba, posna mesa) nije lako dostupna. Mora da se priprema, za šta se obično nema dovoljno vremena.

Drugi problem je obilje dijeta koji garantuju uspeh. Zato je bitno napraviti promene u ishrani, koje će biti trajne.

Šta podrazumeva promena u ishrani?

Podrazumeva:

a. Promenu u sastavu hrane – U Finskoj Dijabetes Preventivnoj Studiji (DPS) ukupna količina masti smanjena je za 30%, dok su zasićene masti smanjene za 10%. Unos vlaknastih materija je povećan na 15gr za svakih 1000kcal. Ovakva ishrana povećava senzitivnost tkiva prema insulinu. Što se tiče unosa ugljenih hidrata, korišćene su namirnice sa niskim

glikemijskim indeksom. Ove namirnice manje podižu šećer u krvi, odnosno dovode do manjeg skoka postprandijalne glikemije.

b. Promena u količini unete hrane. Unos kalorija treba prilagoditi telesnoj težini. Za gojazne osobe, koji žele da izgube u težini, telesna težina u kg se množi sa 18 kcal. Kalorijski unos za normalno uhranjene, koji žele da održe istu težinu, dobija se kada se telesna težina množi sa 25 kcal.

c. Promenu u vrsti hrane. Savetuje se konzumiranje alkalne hrane i to u odnosu 80 : 20 prema kiseloj hrani.

Da li su neke dijete "zdravije" od drugih?

Da.

Efekat dijeta na zdravlje dokazan je životnim iskustvom i kontrolisanim studijama, različite dužine trajanja. Poštovanje posta i mediteranska dijeta su "zdrave" dijete. Ljudi koji se, u načelu, pridržavaju pravila ovih ishrana, imaju manje dobijanje u težini, više snage i bolje metaboličke parametre, tokom života. Vegetarijski način ishrane i DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) dijeta spadaju u zdrave dijete.

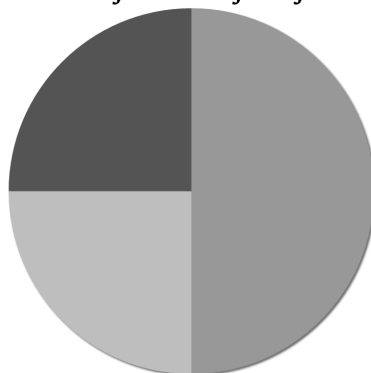
Šta je planiranje prema tanjiru?

Jednostavna metoda za samoposluživanje.

Uobičajeno je da danas 1 obrok bude "glavni", ne zavisno da li je to nekadašnji ručak ili večera. Taj glavni obrok je obično najbogatiji u kalorijama i potrebno ga je pravilno isplanirati (slika 9). Polovina

Slika 9. Raspored namirnica u tanjiru

Planiranje serviranja tanjira



porcije tanjira trebalo bi da zauzima povrće sa manje ugljenih hidrata ili salata. Jednu četvrtinu tanjira zauzimaju namirnice sa većim sadržajem složenih ugljenih hidrata (krompir, pirinač, pasta), a drugu četvrtinu meso, riba, sir, tofu ili slični proizvodi.

Šta je najveći obrok?

To je obrok koji je najbogatiji u ugljenim hidratima. Nekada je glavni obrok najveći obrok, a nekada nije.

Najveći obrok je termin uveden kada se 1 bolus počeo dodavati na bazalni analog. Bolusni insulin bi trebalo da pokrije ugljene hidrate u najvećem obroku. Jako je bitno poznavati računanje ugljeno hidratnih jedinica. Individualna je stvar koliko 1 j bolusa pokriva ugljeno hidratnih jedinica.

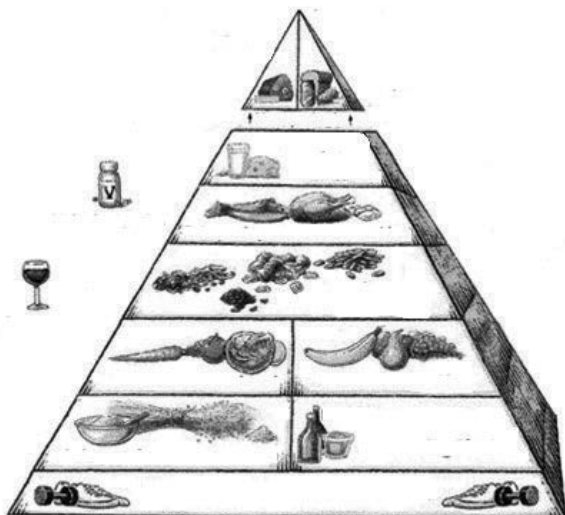
Da li je piramida zdrave ishrane prevaziđena?

Nije, ali je izmenjena (slika 10).

Piramida ishrane i dalje daje najbolje uputstvo koliko čega treba jesti. Obratite pažnju na bazu i vrh piramide! Ono što treba najviše raditi je vežbati i meriti težinu. Ono što najmanje treba raditi je konzumiranje belog hleba, krompira, pirinča, testa, slatkiša i gaziranih, slatkih pića.

Treba konzumirati žitarice punog zrna i biljna ulja. Sveže povrće koristiti bez ograničenja, a sveže voće svesti na 2 porcije dnevno. Orah, semenke, lešnik, badem konzumirati 2 puta dnevno. Riba, posna mesa, jaja od 0 do 2 puta dnevno. Porcija mesa trebalo bi da bude veličine dlana i najmanje moguće debljine. Mleko i mlečne proizvode konzumirati 2 puta dnevno. Savetuje se nadoknada kalcijuma, tabletama. Dijetetski suplementi vitamina i minerala se preporučuju. Alkohol nije zabranjen. Dozvoljena je upotreba 2 alkoholne jedinice za žene i 3 za muškarce, dnevno.

Slika 10. Modifikovana piramida ishrane



Odakle početi?

Od parčeta papira na kojem osoba piše šta je jela prethodnog dana (slika 11). Iznenadenja su velika.

Slika 11: Primer dnevnog jelovnika gojazne osobe

NETAK
 OKO 11 - PUHA
 OKO 17 - PUHA
 ЧУДОТА
 8 - PUHA
 17 - PUHA

Ne treba zaboraviti da:

Ne mršave svi isto:

- 16 nedelja dijeta od 1200 kcal: prosečni gubitak u težini je oko 9 kg; za neke je to samo 6.5 kg, a za druge 16.7 kg.

Ne goje se svi isto:

- Dijeta sa viškom od 1000kcal tokom 8 nedelja: dobitak u težini je od 1.4 kg do 7.2 kg

Zašto ne mršave svi isto?

Zato što ljudi imaju različitu energetske potrošnje u miru.

Kada čovek počne da gubi u težini, aktivise se proopiomelanokortni sistem u mozgu. Ovaj sistem hormona podiže metabolizam tela na viši nivo i povećava energetske potrošnje. Nažalost, ovaj efekat je kratkotrajan. Zato čovek i pored dijeta, ne gubi u težini, pošto mu se energetska potrošnja vratila na bazični nivo.

Gojazni ljudi imaju malu energetske potrošnje. To znači da im je veoma malo kalorija potrebno da bi imali energiju za uobičajene aktivnosti. Zato se gubitak u težini ne može ostvariti bez vežbanja. Redovno kondicioniranje povećava energetske potrošnje.

Da li se obrok može menjati nisko kalorijskim napicima?

Da, ali u saradnji sa dijetetičarom.

Da bi se postigao gubitak u težini koji je >5%, kratkotrajna (3 meseca duga) intervencija sa dijetom veoma niskog kalorijskog unosa (≤800 kcal/dan) i upotrebom "zamena" za obrok, je dozvoljena. Tada se savetuje i intenzivna fizička aktivnost 200-300

Literatura

1. Diabetes Prevention Research Group. Reduction in the evidence of type 2 diabetes with life-style intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
2. Uusitupa M, Lindi V, Louheranta A, Salopuro T, Lindstrom J, Tuomilehto J. Long term improvement in insulin sensitivity by changing lifestyle of people with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2003;52:2532-2538.
3. Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Prevenција tip 2 dijabetesa. 2005.
4. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S et al and Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2006; 49:289-297
5. Li G, Zhang P, Wang J et al. The long term effects of lifestyle interventions to prevent diabetes in China Da Qing Diabetes prevention study: a 20 year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1783-1789.
6. Lindrom J, Schwarz PEH, et al on behalf of the IMAGE study group. Booklet: Take action to prevent diabetes – A Toolkit for the prevention of type 2 diabetes in Europe. 2010.
7. Nathan DM, Barrett-Connor E, Crandall JP et al. Long term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications: the DPP Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:866-875.
8. Jellman C, Yates T, O'Donovan G et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev* 2015;16:942-961.
9. Khera R, Murad MH, Chandar AK et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systemic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;315: 2424-34
10. Maruniuk MD. From pyramids to plates to patterns: perspectives on meal planning. *Diabetes Spectrum* 2017;30:67-70.
11. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G et al. Food groups and risk of all-cause mortality: a systemic review and meta analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2017;105:1462-73.
12. Boucher JL. Mediterranean eating patterns. *Diabetes Spectrum* 2017;30:72-76.
13. Pawlak R. Vegetarian diets in the prevention and management of diabetes and its complications. *Diabetes Spectrum* 2017;30:80-88.
14. Kahan S, Fujioka K. Obesity pharmacotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum* 2017;30:250-257.
15. Baum A, Scarpa J, Bruzelis E et al. Targeting weight loss interventions to reduce cardiovascular complications of type 2 diabetes: a machine learning-based post hoc analysis of heterogeneous treatment effects in the Look AHEAD trial. *Lancet Diab Endocrinol* 2017;5:808-15.
16. Le Roux C, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017;389:1299-409.
17. Bohula EA, Scirica BM, Inzucchi SE et al. Effect of lorcaserin on prevention and remission of type 2 diabetes in overweight and obese patients (CAMELLIA-TIMI 61): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32328-6

LEKOVI ZA PREVENCIJU DIJABETESA TIP 2

Iako su mnoge kliničke studije dokazale da se sa promenom životnog stila, adekvatnom ishranom i rekreacijom može sprečiti pojava dijabetesa tip 2, većini osoba te mere nisu dovoljne. Nakon izvesnog vremena, potrebno je uvesti lekove, naročito u osoba sa predijabetesom. Osnovna uloga lekova je da spreče propadanje β ćelije ostrvaca pankreasa. Metformin, orlistat i akarboza su lekovi čija je efikasnost u sprečavanju dijabetesa dokazana kontrolisanim kliničkim studijama. Princip delovanja ovih lekova je smanjena apsorpcija masti i ugljenih hidrata iz hrane, ili povećanje insulinske senzitivnosti tkiva. Drugi lekovi takođe mogu sprečiti pojavu dijabetesa tip 2, ali imaju više neželjenih efekata. Tiazolidinedioni popravljaju insulinsku senzitivnost masnog i mišićnog tkiva i čuvaju β ćelijsku funkciju. GLP-1 receptorski analozi ispravljaju brojne patogenetske defekte koji se razvijaju u predijabetesu, a koji vode iscrpljivanju β ćelija. Insulin glargin dat u malim dozama u predijabetesu može sprečiti pojavu dijabetesa tip 2.

Od navedenih, najviše se upotrebljava metformin zbog velike efikasnosti, najmanje izraženih neželjenih efekata i najniže cene. Metformin deluje tako što smanjuje aktivni transport glukoze preko mukozne tankog creva, inhibiše glukoneogenezu u jetri, oksidaciju slobodnih masnih kiselina i sintezu lipida. Time snižava glikemiju i lipide u krvi. Metformin smanjuje veličinu adipocita, koncentraciju leptina i glukozne transportere. Tako smanjuje telesnu težinu za prosečno 2.9 kg, približno, za 3 godine. Novija istraživanja pokazuju da metformin podstiče

sekreciju inkretin hormona i pojačava njihovo dejstvo na sekreciju insulina iz β ćelija ostrvaca. Ovo dejstvo metformina kao insulin senzitajzera odvija se preko peroksizom proliferator-aktivisanog receptor α zavisnog puta, a ne preko AMP-aktivisane protein kinaze.

U velikoj američkoj studiji (Diabetes Prevention Programme – DPP) 3234 osoba sa predijabetesom je praćeno 2.8 godina. Metformin je korišćen u dozi od 850 mg 3 puta dnevno i doveo je do pojave dijabetesa u 7.8 od 100 pacijenata tokom godinu dana. Istovremeno je placebo doveo do 11 novih slučajeva dijabetesa, a promena životnog stila do 4.8 slučajeva. U poređenju sa placebom, metformin je smanjio progresiju ka tip 2 dijabetesu u 31% osoba. Metformin ima dobra kardiovaskularna svojstva: smanjuje pritisak i lipide. Najnovija meta analiza koja je uključila 35 kliničkih studija ustanovila je da metformin ne dovodi do pojave kardiovaskularnog događaja. U mlađih osoba, dugotrajna upotreba metformina sprečila je pojavu kardiovaskularnog događaja.

U kliničkoj praksi, kakva bi bila osoba koja bi najbolje profitirala sa metforminom? To bi mogla da bude osoba mlađa od 60 godina sa predijabetesom, normalne telesne težine ili gojazna, sa HbA_{1c} 6.0-6.5% i koja ima porodičnu predispoziciju za kardiovaskularnu bolest. Prema ADA preporukama, metformin je idealan za mlađe od 60 godina, koji su gojazni sa ITM $\geq 35\text{kg/m}^2$ i HbA_{1c} 5.7 – 6.4%. Naravno, metformin je indikovano za sve žene koje su imale gestacijski dijabetes.

Orlistat je reverzibilni blokator gastrointestinalnih lipaza; inhibiše 47 – 91% gastričkih lipaza i 51 – 82% pankreasnih lipaza. Savremena, rafinirana hrana je bogata u mastima i kalorijama. Orlistat blokira razgradnju masti u slobodne masne kiseline i smanjuje njihov upliv u krv za 30%. Nerazgrađeni trigliceridi izbacuju se putem debelog creva, što kod nekih osoba može da izazove ozbiljnu steatoreju. Orlistat je, za sada, jedini lek koji je opstao za lečenje gojaznosti i jedini je lek koji je odobren za upotrebu kod gojazne dece preko 15 godina. Uspešno smanjuje 10% prvobitne težine u prvih godinu dana, kada se primenjuje u optimalnoj dozi od 120mg 3 puta dnevno. Više kliničkih studija dokazalo je da orlistat ne samo da smanjuje telesnu težinu, već snižava nivo insulina, glikemiju našte i odnos LDL/HDL holesterol u gojaznih osoba bez dijabetesa. Takođe, smanjuje nivo TNF α , interleukina-6, c-reaktivnog proteina i leptina, i popravlja insulinsku senzitivnost tkiva. Orlistat deluje i na inkretine. Povećana koncentracija masti u tankom crevu povećava sekreciju GLP-1 koji stimulišu sekreciju insulina, smanjuju glukagon i apetit. Moguće je da je gubitak u telesnoj težini indukovao dejstvom inkretin hormona.

U XENDOS studiji orlistat ili placebo dodati su na program ishrane i rekreacije. Učestvovalo je 3305 ispitanika, a 21% je imalo predijabetes. Sve osobe su bile podvrgnute dijeti (-800 kcal u odnosu na uobičajeni dnevni unos) i rekreaciji. Orlistat je smanjio pojavu dijabetesa u osoba sa predijabetesom za još 50% u odnosu na ono što bi se postiglo promenom životnog stila. Gubitak u težini je bio veći nego na placebo. Orlistat uspešno održava izgubljene kilograme tokom 3 godine u osoba sa metaboličkim sindromom i predijabetesom.

Alfa-glukozidaza inhibitori su kompetitivni inhibitori α -glukozidaze, enzima koji je lociran u četkastom delu ćelija gornje polovine tankog creva. Ovi enzimi razlažu kompleksne ugljene hidrate u monosaharide, koji se potom absorbuju u krv. Alfa-glukozidaza inhibitori, kakav je lek Akarboza, reverzibilno blokiraju enzim na dozno zavistan način, usporavajući varenje ugljenih hidrata i smanjujući skok glukoze u krvi posle obroka. Iz razloga što odlaže razgradnju ugljenih hidrata, lek je izbora za osobe sa idiopatskim hipoglikemijama, ili hipoglikemijama koje su posledica operacije želuca ili damping sindroma. Kada se nerazloženi ugljeni hidrati nađu u debelom crevu, nastaje bakterijska fermentacija koja dovodi do neželjenih efekata leka – nadutosti, flatulencije i dijareja. Akarboza smanjuje rizik od karcinoma kolona, koji je 30% veći u osoba sa dijabetesom u poređenju sa zdravima. U starijih osoba, akarboza može da poveća senzitivnost tkiva prema insulinu, ali ne i sekreciju insulina. Pored akarbo-

ze, ovu grupu lekova spadaju miglitol i vogliboza (20 puta potentnija).

Pioglitazon i rosiglitazon su se dokazali kroz kliničke studije kao efikasni lekovi u sprječavanju pojave tip 2 dijabetesa u osoba sa predijabetesom. U ACT NOW kliničkoj studiji koja je pratila 602 osobe sa predijabetesom tokom 2.4 godina, ustanovljeno je da pioglitazon sprečava 1 slučaj dijabetesa tip 2 u 18 osoba sa predijabetesom. U dozi od 45 mg sprečava pojavu tip 2 dijabetesa kod 72% osoba sa predijabetesom. Rosiglitazon, u DREAM studiji, smanjio je progresiju predijabetesa u dijabetes za 62%.

Liraglutid smanjuje prelaz iz predijabetesa u dijabetes tip 2 za 84-96%! U studiji koja je trajala 20 nedelja, liraglutid je primenjen kod 564 gojazne osobe, od kojih je 31% imalog glukoznu intoleranciju. Gubitak u težini od 5% ostvarilo je 61% učesnika, a 19% je izgubilo 10% težine. Incidenca metaboličkog sindroma je smanjenja za 60%. HbA_{1c} je smanjen za 0.14 – 0.24%.

Ko je kandidati za medikamentoznu terapiju sprečavanja dijabetesa tip 2?

Oni koji imaju oba poremećaja u predijabetesu – povišenu glikemiju našte i glukoznu intoleranciju. Kandidati su i oni koji imaju samo 1 poremećaj u okviru predijabetesa, ali imaju druge rizik faktore za dijabetes tip 2 (gojaznost, povišen pritisak, PCOS, kardiovaskularni događaj).

Kojim osobama se daje metformin u cilju sprečavanja dijabetesa?

Daje se osobama sa predijabetesom koje su pokušale da promene stil života, a koje i dalje imaju HbA_{1c} 6.0 – 6.5%. Metformin bi stabilizovao telesnu težinu i popravio lipidni profil.

Kako deluje metformin?

Metformin deluje kao agens koji povećava insulinsku senzitivnost tkiva sa izdašnjim preuzimanje glukoze u ćelije jetre, mišića i masnog tkiva. Na nivou jetre smanjuje produkciju glukoze i održava normalnim našte glikemije. Metformin ne deluje na β ćelije pankreasa i ne dovodi do hipoglikemije.

Koja je optimalna doza metformina za prevenciju dijabetesa?

Zavisi od godina života i telesne težine.

Osobe starije od 60 godina uvek mogu početi sa 500 mg posle večere ili pred spavanje. Može se povećati na 850mg. Osobe mlađe od 60 godina mogu da koriste 850 mg uveče. Ta doza može da se poveća na 2 ili 3 x 850 mg. U DPP doza je bila 3 x 850 mg.

Sa pojavom XR oblika metformina, sve češće se koriste 2 tbl metformina XR od 750mg, uveče posle večere.

Da li je isto uzimati 3 x 850mg ili 2 tbl XR 750mg posle večere?

To je individualno.

Neke osobe primećuju da uzimanje metformina kraćeg delovanja, bilo u dozi od 500mg ili 850mg, više smanjuje apetit. To im pomaže da manje jedu u toku dana. Opisuju to kao osećaj mučnine pri pomisli na hranu. Druge osobe ne podnose kratki metformin, koji deluje do 8 sati, zbog dijareje, pa preferiraju XR oblik metformina. Treće osobe su priznale da više vole da popiju 1 tbl XR oblika, bilo da je 1000mg ili 750mg ujutru, a drugu uveče – zbog efekta na apetit. Nema tu jasnih smernica i najbolje je da čovek sam odluči šta mu najviše prija.

Zašto neke osobe sa predijabetesom na metforminu imaju osećaj hipoglikemije?

Zbog hiperinsulinemije.

Osnovni poremećaj u predijabetesu je smanjena insulinska senzitivnost tkiva. Ovo stanje se kompenzuje povećanom sekrecijom insulina, tako da postoji hiperinsulinemija. To može da provocira glad, naročito ako su veće pauze između jela ili posle fizičke aktivnosti. Metformin smanjuje hiperinsulinemiju, povećanjem iskoristljivosti glukoze.

Ako postoje simptomi hipoglikemije u osobe sa metforminom, trebalo bi preduzeti sledeće mere:

- Izbaciti proste ugljene hidrate koji u najvećoj meri stimulišu sekreciju insulina
- Uvesti češće, ali manje obroke. Manji obrok, naročito ako je mešani (npr. složeni ugljeni hidrati i belančevine) manje provocira sekreciju insulina.
- Obavezna rekreacija ili brzo šetanje. To smanjuje težinu i rezistenciju tkiva na insulin.
- Smanjiti dozu metformina na najmanju, 500 mg pred spavanje.

Koliko dugo se koristi metformin u cilju prevencije dijabetesa?

Nema pravila. Što duže to bolje.

Metformin je najduže korišćen lek za dijabetes. Pokazalo se da je bezbedan, da ima dobra kardiovaskularna svojstva i da smanjuje pojavu tumora u osoba sa dijabetesom. Najbolje je prihvatiti metformin kao doživotnog saputnika. Čak i osobe koje su pre upotrebe metformina imale HbA_{1c} 6 – 6.5%, pa su uspele da redukuju telesnu težinu za 5 – 10% i smanjile HbA_{1c} na 5.6%, ako imaju dijabetes u porodici, mogu nastaviti da uzimaju metformin u najmanjoj dozi – 500 mg pred spavanje.

Šta je orlistat?

Orlistat je lek za lečenje gojaznosti.

Deluje tako što inhibiše želudačne i crevne lipaze i smanjuje absorpciju masti iz hrane. Sprečava hi-

drolizu triglicerida u masne kiseline. U dnevnoj dozi od 3 puta 120 mg, smanjuje absorpciju 30% skrivenih masti iz hrane. Uz kontrolisanu dijetu, dovodi do 3 – 4 kg većeg gubitka u težini od placeba. Tokom godinu dana, više od 50% osoba izgubi 5% svoje prvobitne težine, a 25% gubi i 10% svoje telesne težine. Nakon prestanka uzimanja orlistata, mnoge osobe povrate oko 35% izgubljene težine.

Koliko je orlistat efikasan u gubitku telesne težine u odnosu na druge lekove?

U poređenju sa placebom, orlistat dovodi do gubitka 2.9 kg.

Kolika je efikasnost orlistata u sprečavanju dijabetesa?

Dosta dobra.

Skandinavska studija (XENDOS) je pratila 3305 gojaznih ispitanika tokom 4 godina. Našla je kumulativnu incidencu dijabetesa od 9% na placebo i 6.2% na orlistatu. Orlistatom lečeni pacijenti su smanjili rizik za nastanak dijabetesa za 37%. Takođe je postignuto značajno smanjenje arterijskog pritiska i lipida.

Kojim osobama se savetuje orlistat?

Svim gojaznim osobama sa rizikom za dijabetes.

Neželjeni efekti leka i cena su glavni ograničavajući faktori. U neželjene efekte spadaju flatulencija, steatoreja i nekontrolisane stolice. Ovi efekti su naročito izraženi u početku, kada se savetuje smanjeni unos masne hrane. Kontraindikovano je u osoba sa holecistektomijom, malabsorpcijom i kod trudnica i dojilja. Pošto smanjuje absorpciju vitamina A, D, E, K i beta karotena, savetuje se uzimanje suplemenata pred spavanje.

Da li se orlistat može kombinovati sa metforminom?

Da, to obično rade gojazni sa tip 2 dijabetesom. Trebalo bi biti obazriv.

Sve je u redu, ako ne postoji hronična dijareja, npr. uzrokovana orlistatom. U tom slučaju može doći do prerrenalnog popuštanja bubrega i opasnosti od laktične acidoze, naročito kod starijih osoba. Time što smanjuje resorpciju masti, orlistat može povećati apsorpciju metformina.

Šta je akarboza?

To je lek za lečenje dijabetesa tip 2.

Deluje tako što inhibiše α glikozidaze u crevima i smanjuje razlaganje oligo i disaharida i absorpciju glikoze. Uzima se neposredno pre svakog obroka po 25 - 100mg. Smanjuje samo postprandijalne glikemije. Nije se pokazala jako efikasnim lekom pošto smanjuje HbA_{1c} za 0.5%.

Kolika je efikasnost akarboze u prevenciji dijabetesa?

Nije velika.

STOP-NIDDM studija je ustanovila da akarboza može da smanji relativni rizik za razvoj dijabetesa u gojaznih osoba sa ITM 25 – 40 kg/m² i predijabetesom. Smanjenje rizika bilo je 25% za 3.3 godina. Oko 30% pacijenata ima značajne neželjene efekte u vidu flatulencije i dijareja, što ograničava širu primenu.

Da li se akarboza može koristiti za lečenje gestacijskog dijabetesa?

Može da se koristi.

Potrebno je napomenuti trudnicama kakve neželjene efekte izaziva. Obično se daje 50mg pred obroke. Uspeva da normalizuje glikemije pre obroka i postprandijalne glikemije. Nema nepovoljne efekte na ishod trudnoće ili fetus.

Da li akarboza menja dejstvo drugih lekova?

Uglavnom ne.

Ne menja profil aktivnosti α -lipoiinske kiseline. Ovo je najčešća nedoumica, pošto se oba leka uzimaju pre jela u jutarnjim časovima.

Može da poveća dejstvo varfarina, te je potrebna kontrola protrombinskog vremena. Pošto povećava motilitet creva, može da smanji efekatolestiramina, koji se upotrebljava u terapiji dislipidemija.

Da li se akarboza koristi za lečenje dijabetesa?

Da, naročito u azijskim zemljama. U Evropi se koriste sve manje, zbog neželjenih gastrointestinalnih efekata, a i zbog postojanja novih lekova.

Može se kombinovati sa SU i/ili metforminom. Ne menja aktivnost SU, ali može da smanji resorpciju metformina. Može se kombinovati i sa insulinom, mada ne doprinosi dodatnom smanjenju HbA_{1c} u osoba na bazal-bolusnoj terapiji. U kombinaciji sa drugim lekovima, može doprineti pojavi hipoglikemija. Inače, kao monoterapija za dijabetes, ne izaziva hipoglikemije.

Koji drugi lekovi mogu da spreče pojavu dijabetesa?

Mnogi lekovi mnogu da smanje nivo glikemije, neki i da ga normalizuju, ali manji broj može da spreči pojavu dijabetesa. U ovu grupu spadaju statini, ace-inhibitori i sartani. Ramipril u HOPE studiji, kaptopril u CAPP studiji i lisinopril u ALLHAT studiji, smanjili su pojavu dijabetesa, delujući kao insulin senzitivizatori. Pravastatin je u WOSCOP studiji smanjio incidenciju dijabetesa tip 2.

Da li se zaista radi o sprečavanju dijabetesa ili maskiranju dijabetesa?

Ne može se utvrditi.

Poznato je da od početne insuficijencije β ćelija do pojave dijabetesa prolazi i do 10 godina. Moguće

je da lekovi smanjuju nivo glikemije našte do onih nivoa koji ne zadovoljavaju kriterijume za dijagnozu predijabetesa ili dijabetesa. Nije poznato da li ispravljaju ili usporavaju patogenetske mehanizme tipične za dijabetes tip 2.

Zašto se tiazolidinedioni ne savetuju više u prevenciji dijabetesa tip 2 u osoba sa predijabetesom?

Zbog neželjenih efekata i cene.

U ACT NOW studiji, pioglitazon je korišćen u dozi od 45mg. Ova doza je dovela do edema i dobijanja u težini. Ova dva neželjena efekta, kao i cena pioglitazona, su glavni razlog zašto mnogi vodiči ne preporučuju pioglitazon u sprečavanju dijabetesa, iako je mnogo efikasniji od metformina u tom pogledu. Doza pioglitazona od 30mg manje izaziva edeme i može se koristiti u cilju prevencije dijabetesa.

Na koji način GLP-1 receptorski analozi mogu sprečiti pojavu dijabetesa tip 2?

Ispravljanjem patogenetskih poremećaja u predijabetesu.

U osoba sa glukoznom intolerancijom ukupni odgovor GLP-1 na mešani obrok je smanjen. Takođe, postoji β ćelijska rezistencija na GLP-1. GLP-1 RA ispravljaju ove defekte. Imaju direktan efekat na β ćelije. Stimulišu insulin gen transkripciju i sintezu granula sa proinsulinom. Takođe, povećavaju glukozni transporter 2 i ekspresiju glukokinaza, čime popravljaju senzitivnost β ćelije na glukozu. Na taj način održavaju vitalnost β ćelija.

Da li postoji idealna kombinacija lekova za sprečavanje dijabetesa tip 2?

Ako se posmatra dobitak, ne samo u sprečavanju dijabetesa tip 2, već i u redukciji KV oboljenja, dobitna kombinacije je:

- niska doza pioglitazona (15 - 30mg) + metformina (500 - 1000 mg) ili
- liraglutid 1.8 mg + metformin 1000mg ili
- liraglutid 1.8 mg + pioglitazon 15 mg.

Ima li smisla davati insulin glargin u prevenciji tip 2 dijabetesa?

Ne.

To je pokazala ORIGIN studija. Ispitala je da li se kardiovaskularni benefit može dobiti uvođenjem insulina glargin u veoma ranim fazama dijabetesa tip 2, čak i u predijabetesu, u osoba koje su imale KV događaj ili koje su imale više KV rizik faktora. U studiju je uključeno 12537 ispitanika starijih od 50 godina, od kojih je 82% imalo dijabetes kratkog trajanja, 6% je bilo sa novootkrivenim dijabetesom, a 12% sa predijabetesom. Ispitanici su dobijali insulin glargin, titriran do jutarnje glikemije 5.3 mmol/l ili

kapsulu omega-3-masnih kiselina. Nakon 6,2 godina ustanovljeno je da rano uvođenje insulina glargin osobama sa visokim KV rizikom ne donosi kardiovaskularni benefit, ali da nije ni štetno. Sprečilo je pojavu dijabetesa u onih sa predijabetesom, sa KV neutralnošću, i pored hipoglikemija i povećanja u telesnoj težini. Prosečna doza insulina glargin bila je 0.4j/kg TT. Efekat na sprečavanje dijabetesa ostao je i u periodu praćenja, 2.5 godina nakon isključivanja glargina (ORIGINALE studija).

Literatura

1. Sjorstrom L, Rissanen A, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *Lancet* 1998;352:167-172.
2. Zarate A, Ochia R, et al. Effectiveness of acarbose in the control of glucose tolerance worsening in pregnancy. *J Gynecol Obstet Mex* 2000;68:42-5.
3. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus. Evidence for a Protective Treatment Effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study *Circulation* 2001;103:357-62.
4. Laube H. Acarbose: an update of its therapeutic use in diabetes treatment. *Clin Drug Invest* 2002;22:141-156.
5. Scheen AJ, Lefebvre PJ. Potential pharmacokinetics interference between alpha-glucosidase inhibitors and other oral antidiabetic agents. *Diab Care* 2002;25:247-8.
6. Chiasson J, Josse R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2072-2077.
7. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Programme research group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
8. ALL-HAT Collaborative research group. The antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial. *JAMA* 2002;288:2981-97.
9. Torgerson SJ, Hauptman J, Boldrin NM, Sjostrom S. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) Study. *Diabetes Care* 2004;27:155-161.
10. Damci T, Yalin S, Balci H, et al. Orlistat augments postprandial increases in Glucagon-like Peptide 1 in obese type 2 diabetic patients. *Diab Care* 2004;27:1077-80.
11. Padwal R, Majumdar SR, Johnson JA, Varney J, McAlister FA. A systemic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:736-744.
12. Hastreiter Lj, Micić D. Lečenje metaboličkog sindroma. *Srp arh celok lekar* 2006;134:550-7.
13. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1096-1105.
14. Richelsen B, Tonstad S, Rossner S, et al. Effect of Orlistat on weight regain and cardiovascular risk factors following a very-low-energy diet in abdominally obese patients. *Diab Care* 2007;30:27-32.
15. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L et al NN8022-1807 Study Group. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009 374:1606-1616.
16. Zinman B, Harris SB, Neuman J, Gerstein HC et al. Low-dose combination therapy with rosiglitazone and metformin to prevent type 2 diabetes mellitus (CANOE trial): a double-blind randomised controlled study. *Lancet* 2010; 376:103-111
17. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011; 364:1104-1115.
18. DeFronzo RA, Abdul-Ghani MA. Preservation of β cell function: The key to diabetes prevention. *JCEM* 2011;96:2354-66.
19. Cho YM, Kieffer TJ. New aspects of an old drug: metformin as glucagon like peptide -1 (GLP-1) enhancer and sensitiser. *Diabetologia* 2011;54:219-222.
20. ORIGIN trial investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367:319-328.
21. Wu T, Sony S, Bound MJ et al. Mechanism of increase in plasma intact GLP-1 by metformin in type 2 diabetes: Stimulation of GLP-1 secretion or reduction in plasma DPP-4 activity? *Diab Res Clin Prac* 2014;106:e3-e6.
22. Hanefeld M, Monnier L, Schnell O, Owens D. Early Treatment with Basal Insulin Glargine in People with Type 2 Diabetes: Lessons from ORIGIN and Other Cardiovascular Trials. *Diabetes Ther* 2016;7:187-201.
23. Origin trial investigators. Cardiovascular and Other Outcomes Postintervention With Insulin Glargine and Omega-3 Fatty Acids (ORIGINALE). *Diab Care* 2016;39:709-716.

TERAPIJSKI CILJEVI

Terapijski ciljevi u dijabetesu su u stalnoj promeni. Rezultat su velikih, dugotrajnih i skupih kliničkih studija koje su pratile preživljavanje osoba sa dijabetesom. Danas se govori o individualizaciji terapijskih ciljeva. Terapijski ciljevi su stroži za mlađe, uslovno zdrave osobe, svesne da je šećerna bolest tip 2 progresivno oboljenje, i koje žele da prožive normalan životni vek. Stroži su za osobe sa kraćim trajanjem dijabetesa. Starije osobe mogu dobro da žive i sa malo labavijim terapijskim ciljevima.

Ciljevi mogu biti klinički, ali mogu biti i ekonomski. Dijabetes je socijalni problem. Ekonomski terapijski ciljevi su takvi ciljevi koji dovode do uštede para u zdravstvu! Prenatalna nega, rano otkrivanje gestacijskog dijabetesa i dijabetesa tip 2 dovode do uštede. Manje košta edukacija, samokontrola, kao i lečenje hiperglikemije, hipertenzije i dislipidemije, od lečenja komplikacija dijabetesa. Ekonomski terapijski ciljevi bili bi: HbA1c <9%, arterijski pritisak <160/90 mmHg, LDL <3,2 mmol/l i nega stopala. Ovo se čini jako visokim, ali mnogi ljudi čak ni to ne postižu.

Više svetskih, dijabetoloških i kardioloških asocijacija je formulisalo terapijske ciljeve dijabetesa (Tabela 17): Američka dijabetološka asocijacija (ADA), Internacionalna dijabetološka federacija (IDF), Evropsko udruženje za proučavanje dijabetesa (EASD), Nacionalnog instituta za zdravlje i kliničku ispravnost Velike Britanije (NICE) i Američka asocijacija kliničkih endokrinologa (AACE). Svi su usmereni na postizanje takvih metaboličkih uslova koje će smanjiti razvoj komplikacija. Pri tome se uvek gleda i na bezbednost. Smatra je da je vrednost HbA1c <6,5% dosta rizična za starije osobe, pošto povećava rizik od neprepoznavanja hipoglikemija.

Terapijski ciljevi za kontrolu glikemije u osoba sa dijabetesom prema Nacionalnom vodiču dobre kliničke prakse iz 2012. :

Glikemija našte: <7 mmol/l

Glikemija postprandijalno: <9 mmol/l

HbA1c: <7%

Međutim, postoji i napomena:

U tipu 2 dijabetesa poželjna je stroža kontrola glikemije sa ciljnim vrednostima HbA1C <6,5% za

Tabela 17. Terapijski ciljevi za glikemiju našte, postprandijalnu glikemiju i glikozilirani hemoglobin

	ADA	IDF	NICE	AACE
Glikemija našte mmol/l	4.4-7.2	<7.0		<6.0
Postprandijalna glikemija mmol/l	<10	<10.0		<7.8
HbA1c %	6.5-8.5	7-8	6.5 - 7.0	<6.5

ADA Američka dijabetološka asocijacija, IDF Internacionalna dijabetološka federacija, AACE Američka asocijacija kliničkih endokrinologa

pacijente sa kraćim trajanjem dijabetesa, bez KV oboljenja i kod kojih je moguće postići ciljne vrednosti bez hipoglikemija.

Manje strogi ciljevi u postizanju ciljnih glikemija i HbA_{1c} između 7,5 i 8,0% primenjivi su za pacijente koji imaju limitirani životni vek, ozbiljan komorbiditet, KV oboljenje ili koji ne prepoznaju hipoglikemije.

U tipu 1 dijabetesa, može se tolerisati postprandijalna glikemija <10 mmol/l, ukoliko se ne može postići postprandijalna glikemija prema navedenim kriterijumima bez hipoglikemijskih epizoda.

HbA_{1c} > 7% opominje da je potrebna terapijska promena

Individualizacija je čarobna reč koja može pomiriti nekadašnje i sadašnje preporuke, kao i kliničku praksu. Na lekaru je da odredi terapijske ciljeve, prema svom kliničkom iskustvu i sledećim faktorima: trajanju dijabetesa, očekivanoj dužini života, komorbiditetu, vaskularnim komplikacijama, saradnji pacijenta i ekonomskim mogućnostima.

Dobra klinička procena je najbolji terapijski algoritam

Lako upamtljivi "prosečni" terapijski ciljevi za svakodnevnu praksu:

HbA_{1c} < 7%

Glikemija pre jela: 4.4 – 7.2 mmol/l

Maksimalna postprandijalna hiperglikemija: 10 mmol/l

Koliko nisko može da bude HbA_{1c}?

<6.5%

Ovoj vrednosti mogu da teže osobe sa kraćim trajanjem dijabetesa. Takve osobe imaju izvesnu sekreciju β ćelije, što znači da lakše postižu ciljni HbA_{1c} uz pomoć dijeta, rekreacije, manje doze lekova ili insulina. Pri tome nemaju hipoglikemije. Ovoj vrednosti HbA_{1c} mogu težiti mlađe osobe i osobe bez kardiovaskularne bolesti.

Ciljnu vrednost HbA_{1c} određuje lekar.

Ona može biti <6.5, <7 ili <7.5%.

Zašto neke osobe ne uspevaju da dostignu ciljne vrednosti?

Moguće je da postoji nedovoljna prilježnost.

Dijabetes zahteva saradnju i dogovor. Uvek je potrebno razmotriti:

Nepridržavanje titraciji. Osoba ne misli da bi trebalo da poveća insulinsku terapiju onoliko koliko joj je rečeno. Neki misle da nije dobro da primaju mnogo jedinica insulina.

Strah od neželjenih efekata, obično je to od iznadanog pada šećera. Potrebno je razgovarati zašto se osoba boji hipoglikemije, da li prepoznae simptome, kako sebi pomaže i da li misli da hipoglikemija nosi još neku dodatnu opasnost po srce ili mozak, pa je se zato pribojava.

Neprihvatanje uzimanje kombinacije više lekova (polifarmacija). Potrebno je dati kratko uputstvo o dejstvu svakog leka. Svakog zastraši preozbiljno uputstvo napisano uz bočicu leka, koje je često nerazumljivo.

Da li je opasno da HbA_{1c} bude ispod 6.5%?

Zavisu.

Potrebno je proveriti da li pacijent ima hipoglikemije, koje nije prijavio. A možda postoji neprepoznavanje hipoglikemija. Problem neprepoznavanja hipoglikemija zavisi od dužine trajanja dijabetesa, ali i od suviše strogih ciljeva koje je pacijent sebi nametnuo. Ovo važi za osobe koje nemaju endogenu sekreciju β ćelije, pa su u potpunosti zavisne od insulina koji primaju. Kod njih, jako dobra kontrola dijabetesa ostavlja kratko vreme za prepoznavanje simptoma i znakova hipoglikemije. Ukoliko takve osobe imaju stalno glikemiju oko 5 – 6 mmol/l, pa se izlože teškoj fizičkoj aktivnosti, a da nisu jeli, za kratko vreme šećer pada na vrednosti oko 3.5 mmol/l. Neko za tako kratko vreme može da odreguje, a neko ne. Ako pak osoba ima glikemije oko 7 – 9 mmol/l, pad šećera će potrajati dovoljno dugo da ga osoba može prepoznati i intervenisati.

Nosi li dugo prisutan HbA_{1c} <6.5% dodatnu opasnost?

Ne postoji jasan stav.

Tri velike kliničke studije (VADT, ADVANCE i ACCORD) su ispitivale da li postoji razlika u razvoju i ishodu vaskularnih komplikacija dijabetesa ukoliko se primenjuje klasična ili intenzivirana terapija dijabetesa. Sa intenzivnom terapijom uvek se postizao značajno bolji HbA_{1c} (6.9% u VADT, 6.5% u ADVANCE i 6.4% u ACCORD studiji). Svaka studija je imala preko 10000 ispitanika. VADT studija, trajanja 5.6 godina, nije našla da postoji značajna razlika u vaskularnim komplikacijama između standardne grupe sa HbA_{1c} od 8.4% i grupe na intenzivnoj terapiji. Međutim, ako se sa lečenjem počne ranije, niža vrednost HbA_{1c} dovodi do boljeg ishoda. U ADVANCE studiji, koja je trajala 5 godina, osobe na standardnoj terapiji su imale HbA_{1c} od 7.3%. U osoba na intenziviranoj terapiji, bilo je potrebno 36 meseci postepenog intenziviranja gliklazida i insulina da bi se postiglo smanjenje HbA_{1c} od 7% do 6.5%. To smanjenje nije značajno sprečilo pojavu makrovaskularnog događaja, ali je smanjilo incidenciju mikrovaskularnih komplikacija. Međutim, ACCORD

studija je izazvala najveće polemike. Nađeno je da su ispitanici sa HbA1c 6.4% imali manje makrovaskularnih komplikacija u odnosu na osobe na standardnoj terapiji sa HbA1c od 7.5%. Međutim, te iste osobe su imale veću smrtnost, te je studija prekinuta nakon 3.5 godina. Dodatnom analizom je ustanovljeno da je veća smrtnost bila povezana sa gojaznošću.

Da li je HbA1c pouzdan biomarker?

Jeste. Precizan je pokazatelj kontrole dijabetesa u proteklih 3 meseca. Ne može se izmanipulisati. Ukazuje na opasnost razvoja vaskularnih komplikacija.

Međutim, odnos nije ravnomeran 33:33:33% već 10:30:60% što se tiče efekta glikozilacije hemoglobina tokom prvog, drugog tj trećeg meseca. Znači, poslednjih mesec dana nosi natpolovičnu većinu efekta na procenat glikozilacije A1c frakcije hemoglobina.

Da li postoje drugi novi biomarkeri kontrole dijabetesa?

Postoje – to su fruktozamin i 1,5-anhidroglucitol. To su "kratki" biomarkeri, koji ukazuju za kontrolu dijabetesa tokom 2 – 3 nedelje.

Šta je fruktozamin?

Fruktozamin je marker kontrole dijabetesa za period 2 - 3 nedelje.

Nastaje vezivanjem glukoze za ukupne proteine plazme. Metabolizam proteina je oko 14 dana. Nivo fruktozamina ne zavisi od hemoglobina i anemije. Idealan je idealan za kontrolu trudnoće osoba sa tip 1 dijabetesom, kada je potrebno češće donositi terapijske odluke. Mogao bi da se koristi kod osoba sa anemijom. Danas se retko koristi pošto nisu definisane referentne vrednosti. Može se izračunati iz HbA1c.

$$\text{Fruktozamin } \mu\text{mol} = (\text{HbA1c} - 1.61) \times 58.82.$$

Ima dokaza da fruktozamin može ukazati na pojavu dijabetesa u ljudi koji su imali predijabetes. Takođe, fruktozamin je dobar indikator mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa.

Tabela 18. Tabelarni prikaz odnosa HbA1c i fruktozamina

Fruktozamin μmol	HbA1c %
200	5
258	6
288	6.5
317	7
346	7.5
375	8
435	9
494	10

Šta je 1,5 AG?

Drugi zamiljiv marker je 1,5-anhidroglucitol (1,5 AG). Koristi se za utvrđivanje varijabilnosti glikemija kod osoba sa dijabetesom koje imaju normalan HbA1c. Nalazi se u svakoj hrani. Ne metaboliše se i izlučuje se putem bubrega. Reapsorbuje se u proksimalnim tubulima bubrega, u količini koja održava 1,5 AG u konstantnoj koncentraciji u krvi. Dok je glikemija <10 mmol/l, nivo 1,5 AG je normalan. Ako je glikemija povišena, pa se javlja glikozurija, nivo 1,5 AG u krvi pada, zbog smanjene reapsorpcije. Kada se glikemija normalizuje, 1,5 AG se vraća na normalu. Komercijalno određivanje 1,5 AG radi se pomoću GlykoMark testa. Odobren je za testiranje u Evropi, Americi i Izraelu. Osobe koje imaju dijabetes i koje sumnjaju da su im vrednosti glikemija jako nestabilne, mogu da se testiraju. Postoji i tabela za preračunavanje prosečne vrednosti glikemije na osnovu vrednosti 1,5 AG. Može se koristiti i kod osoba sa predijabetesom. Ukoliko su vrednosti ispod 10 mcg/ml, potrebno je pojačati dijetu i fizičku aktivnost.

Tabela 19. Tabelarni prikaz odnosa 1,5 AG i prosečne glikemije

1,5 AG mcg/ml	Plazma glikemija mmol/l
>12	<10
10	10.3
8	10.5
6	11.1
4	12.5
<2	16.0

Šta je glikozilirani albumin?

To je još jedan "kratki" pokazatelj kontrole dijabetesa. Nastaje vezivanjem glukoze za albumin. Dobar je pokazatelj kontrole dijabetesa u osoba sa komplikacijama, naročito dijabetesnom nefropatijom.

Terapijski cilj vezan za telesnu težinu

Indeks telesne mase <25 kg/m²

Ako postoji gojaznost: smanjenje težine za 10%

Obim struka za muškarce: <92cm

Obim struka za žene: <80 cm

Terapijski ciljevi za lipide

Ukupni holesterol: <4.5 mmol/l

LDL holesterol: <1.4 mmol/l (ako postoji progresivno aterosklerotično kardiovaskularno oboljenje – ASKVO, pr pacijent je imao infarkt i nije mogao da se stavi stent zbog difuznih okluzivnih promena na koronarnim krvnim sudovima), <1.8 mmol/l (ASKVO u dijabetesu ili ako postoji hronično popuštanje bu-

brega st 3 i 4) i <2.6 mmol/l za bilo koju osobu sa dijabetesom bez ASKVO

HDL >1.15 mmol/l za muškarce i >1.29 mmol/l za žene

Trigliceridi <1.7 mmol/l

Non HDL <2.0 mmol/l (progresivno ASKVO), <2.6 mmol/l (ASKVO u dijabetesu) i <3.4 mmol/l u dijabetesu bez ASKVO. Non HDL-holesterol se izračunava kada se od ukupnog holesterola oduzme HDL holesterol.

Apo B <0.8 g/l ako postoji ASKVO i <1.0 g/l, ako je osoba bez KV oboljenja.

Terapijski cilj za arterijski pritisak

<140/90 mmHg – nakon mnogo polemika i promena, ADA je ove godine donela ovu vrednost. Mnogi doktori se drže vrednosti od 130/80 mmHg.

<125/75 mmHg ako postoji oboljenje bubrega ili proteinurija >1gr/24 č.

Terapijski cilj vezan za pušenje

Obaveza je svakog ko ima dijabetes da ne puši.

Terapijski cilj vezan za fizičku aktivnost

>30 – 45 minuta dnevno brzog hoda ili 3 km dnevno ili 10 000 koraka

Terapijski ciljevi vezani za ishranu

Unos soli: <6 g dnevno

Zasićene masti: <10% ukupnog kalorijskog unosa

Trans-masne kiseline: <2% ukupnog kalorijskog unosa

Polinezasićene n-6 omega masne kiseline: 4-8% ukupnog kalorijskog unosa

Polinezasićene n-3 omega masne kiseline: 2 gr dnevno

Kontrole:

HbA1c jednom u 3 (ako osoba nema dobru kontrolu dijabetesa) ili 6 meseci (ako postoji dobra kontrola dijabetesa)

Albuminurija: godišnje

Lipidi u krvi: godišnje, osim ako su povišeni

Pregled stopala: godišnje, osim ako postoji rizik za dijabetesno stopalo

Pregled očnog dna: godišnje, osim ako postoji retinopatija

Merenje pritiska: svakodnevno

Merenje težine: nedeljno

Literatura

1. Delpierre G, Collard F, Fortpied J and Van Sschaftingen E. Fructosamine 3-kinase is involved in an intracellular deglycation pathway in human erythrocytes. *Biochim J* 2002;365:801-8.
2. Buse JB, Freeman JL, Edelman SV, Jovanovic L, McGill JB. Serum 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark™): a short-term glycemic marker. *Diabetes Technol Ther* 2003; 5: 355-63
3. Third Joint Task Force of the European and other societies. European guidelines on cardiovascular disease prevention. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2003;10(Suppl 1):S1-S78.
4. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-2572.
5. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-2559.
6. Fox CS, Pencina MJ, Wilson PWF, et al. Lifetime risk of cardiovascular disease among individuals with and without diabetes stratified by obesity status in the Framingham heart study. *Diabetes Care.* 2008;31:1582-1584.
7. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al; for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129-139.
8. Nacionalni vodič za terapiju lipidskih poremećaja, 2011. <http://www.azus.gov.rs/>
9. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse: Diabetes mellitus, 2012.
10. Selvin E, Rawlings AM, Grams M et al. Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Lancet Diab Endocrinol* 2014;2:279-88.
11. IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care, 2017.
12. Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline NG28, published 2015, updated 2017.
13. AACE/ACE Comprehensive type 2 diabetes management algorithm, 2018
14. ADA. Standards of medical care in diabetes, *Diab Care* 2018;41:S1-S15

KORACI UVOĐENJA MEDIKAMENTOZNE TERAPIJE

ADA i EASD su 2012. dale zajednički algoritam za lečenje dijabetesa tip 2, koji je do danas imao manje promene. Promena je bila u smislu dodavanja SGLT2-inhibitora, 2015 godine. Ovaj algoritam je prihvatio i naš Nacionalni vodič, 2012 godine.

Algoritam se bitno razlikovao od prvog ADA/EASD algoritma iz 2006 godine (Tabela 20) u broju lekova koji se danas koriste u lečenju dijabetesa tip 2 i terapijskim koracima. Algoritam ADA/EASD iz 2015, prikazan je u Tabeli 21.

Tabela 20. ADA/EASD preporuke (2006) za lečenje dijabetesa tip 2

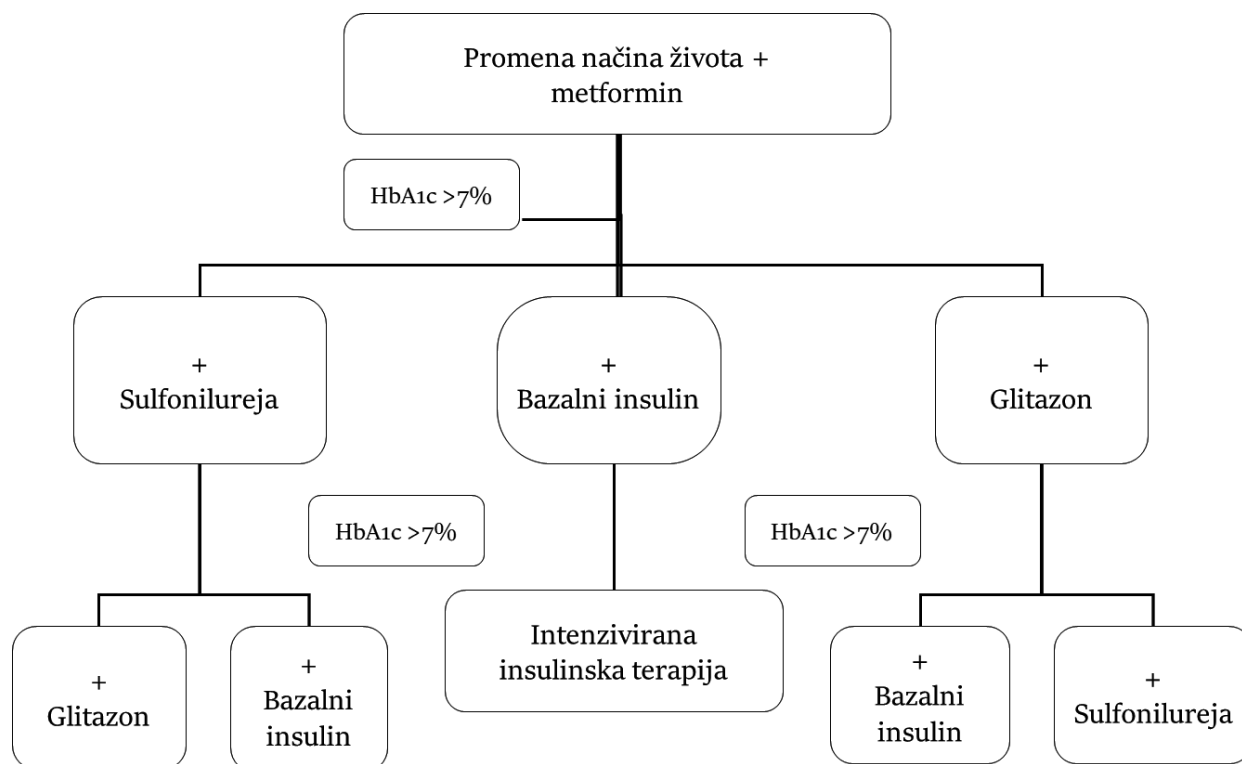
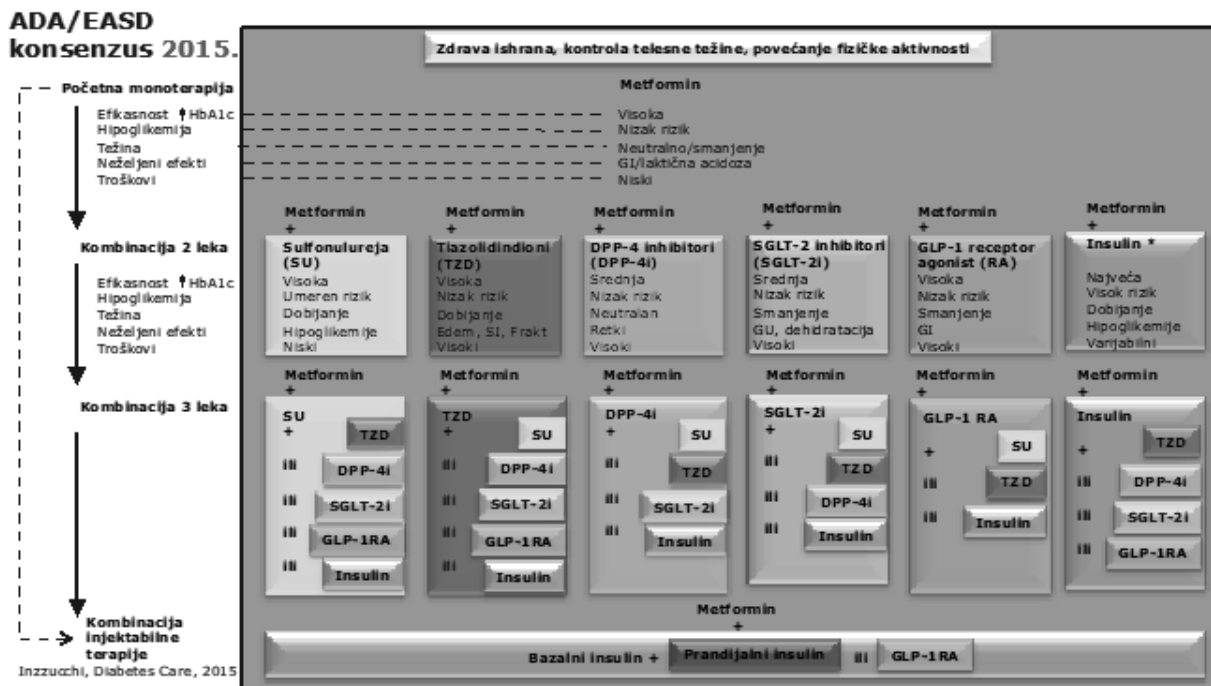


Tabela 21. ADA/EASD algoritam iz 2015 za lečenje dijabetesa tip 2



Za mnoge lekare, ovaj algoritam je još uvek najprihvatljiviji u praksi, pošto su u njemu svi lekovi koji se prepisuju na recept. U skraćenoj verziji, ako pacijent nije dobro regulisan na metforminu, dodaje mu se derivat sulfonilureje. Ako se ni tada ne postigne HbA1c >7%, dodaje se pioglitazon. Ako je na trojnoj kombinaciji HbA1c >7%, uvodi se insulin. Naravno, svi lekari savetuju "nove" lekove koji su iz algoritma 2015.

Algoritam služi da olakša lečenje i da pojednostavi terapijske odluke. Prema algoritmu 2015, postoji 6 opcija za kombinaciju 2 leka i 31 opcija za kombinaciju 3 leka. Nije lako dati smernice za lečenje dijabetesa tip 2, oboljenja koje ima toliko mnogo patogenetskih poremećaja i terapijskih izbora. Za lekara je najteže odabrati pravi lek nakon uvođenja metformina.

ADA standards of care je 2017 prvi put imenovala 2 leka koja smanjuju smrtnost u dijabetesu – empagliflozin i liraglutid. Početkom 2018 dala je smernice za lečenja novootkrivenih sa dijabetesom, i početne korake za odabir terapije (Tabela 22).

U osoba sa T2DM + ASKVB, lekovi iz grupe SGLT2 i GLP-1RA sa dokazanim kardiovaskularnim prednostima, savetuju se u lečenju hiperglikemije

Prvi korak je kada se postavi dijagnoza dijabetesa tip 2. Potrebno je odrediti HbA1c. Lečenje zavisi od visine HbA1c, već na tom prvom koraku.

Ako je:

- HbA1c <9% - Monoterapija: primeniti metformin i promeniti životni stil.

- HbA1c ≥9% - Dvojna terapija: razmotriti lečenje sa metforminom i još jednim lekom i
- HbA1c ≥10% razmotriti kombinovanu injecktabilnu terapiju sa metforminom. Šta to znači? To znači insulin ili GLP-1RA.

Potom je potrebno odrediti ciljni HbA1c. To će zavistiti od godina pacijenta, komorbiditeta i procenjene dužine života. Za mlađe osobe ciljni HbA1c može biti ≤6,5%. Za starije osobe sa komorbiditetom i ograničenim životnim vekom, ciljni HbA1c može biti između 7 i 7,5%.

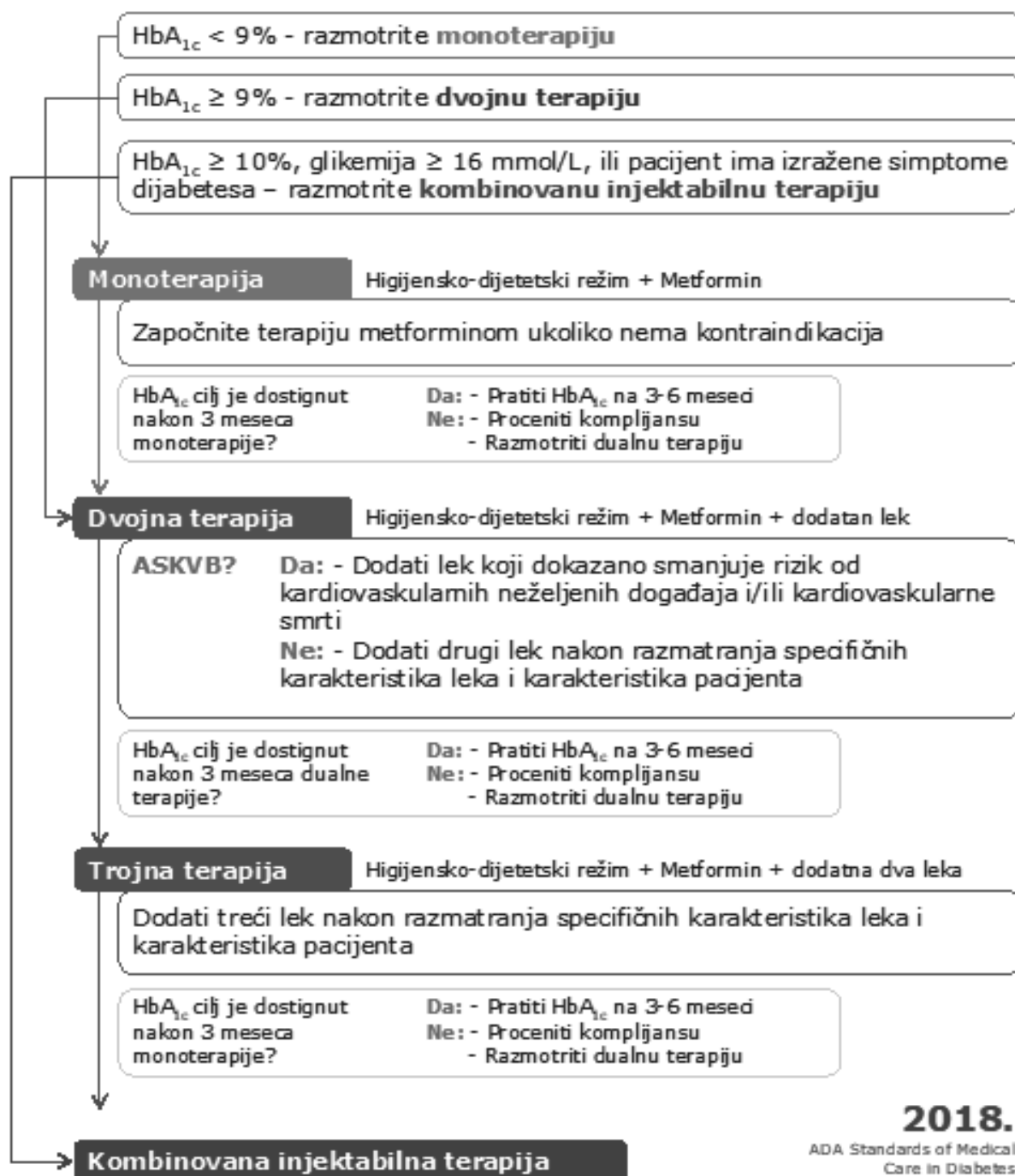
Drugi korak zavisi iz ugla gledanja. Za nekog je drugi korak dodavanje drugog leka nakon terapijskog neuspeha monoterapije sa metforminom. Za drugog, drugi korak znači dodavanje trećeg leka, ako je HbA1c ≥7%, na dvojnjoj terapiji. Nezavisno od ugla gledanja i trenutka, drugi korak počinje pitanjem – **Da li vaš pacijent zna za kardiovaskularnu bolest (KVB) ili ne?**

- Ako je odgovor DA – to otvara još jedno pitanje: Da li je eGFR iznad ili ispod 45 ml/min? Preporuka je da drugi lek bude onaj koji ima dokazane kardiovaskularne prednosti i koji može smanjiti pojavu KV događaja (infarkt, šlog, amputacija). Izbor je između SGLT2 inhibitora i nekih GLP-1 RA. Upotreba SGLT2 inhibitora je uslovljena bubrežnom funkcijom.
- Ako je odgovor NE – izbor lekova je neograničen. Zavisice od sklonosti ka hipoglikemijama, dobijanju u težini, cene, eGFR i komorbiditeta. U igri su: derivati sulfonilureje (SU), meglitinidi, tiazolidindioni, DPP-4 inhibitori, GLP-1 receptorski analozi,

Tabela 22. Antihyperglikemijska terapija kod odraslih sa dijabetesom tip 2

Antihyperglikemijska terapija kod odraslih sa dijabetesom tip 2

Nakon dijagnoze inicirajte promenu higijensko-dijetetskog režima, postavite ciljnu vrednost A1c i započnite farmakološku terapiju baziranu na trenutnoj vrednosti A1c:



2018.

ADA Standards of Medical Care in Diabetes

*ASKVB - aterosklerotska kardiovaskularna bolest

SGLT2 inhibitori i insulin. Algoritam kaže da ovde treba razmotriti specifična dejstva svakog leka i specifične karakteristike svakog pacijenta. Znači, individualizacija! Preporuka je, sa svim poštovanjem individualizacije, da se ne koriste lekovi koji izazivaju hipoglikemije i dobijanje u težini. Znači, savetuju se DPP-4 inhibitori, GLP-1 RA i SGLT2 inhibitori. Međutim, to su skupi lekovi. Zbog niske cene nisu izbačeni derivati SU.

Treći korak podrazumeva terapijski neuspeh dvojne terapije i uvođenje trojne terapije. Međutim, sve zavisi od početne terapije u momentu dijagnoze, odnosno početnog HbA1c. Ovaj treći korak može da znači:

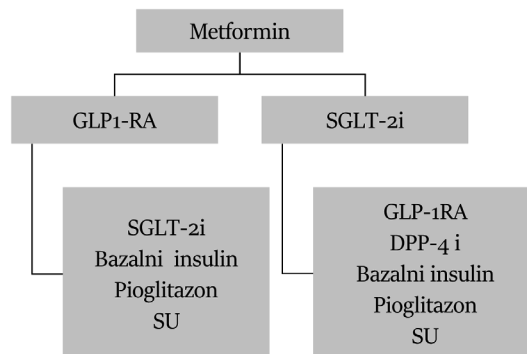
- Za pacijenta čiji je HbA1c bio <10% u momentu dijagnoze, i koji je sada na dvojnoj terapiji, na trećem koraku se razmišlja o injektibilnoj terapiji. Preporučuju se GLP-1RA, zbog KV bezbednosti, i povoljnog efekta na redukciju telesne težine. Međutim, to su skupi lekovi i većina zdravstvenih osiguranja imaju uslove za njihovo korišćenje. Za većinu pacijenata, jedina injektibilna opcija je insulin.
- Naravno, trojna terapija podrazumeva i kombinaciju 3 leka koji nisu injektibilni. Najčešće trojne kombinacije, u našoj praksi, su: metformin + derivat SU + pioglitazon ili SGLT2 inhibitor.
- Za pacijenta čiji je HbA1c bio >10% u momentu dijagnoze i koji je ostao na bazalnom insulinu i metforminu, na trećem koraku se razmišlja o intenziviranju insulinske terapije.

Najnoviji ADA/EASD algoritam od oktobra 2018, je još više razložio shemu koja je ADA dala početkom godine u Standards of care. To je šareni algoritam, koji u osnovi ima 6 pitanja. Dok je algoritam iz 2012 godine najviše pažnje poklanjao efikasnosti, tolerabilnosti i bezbednosti lečenja, algoritam iz 2018 je usmeren još i na produženje života. Pitanja koja je potrebno postaviti svakom pacijentu:

1. Da li ste imali moždani ili srčani udar, da li su vam stavili stent ili ste imali by-pass hirurgiju, ili ste imali amputaciju? Pod ovim se podrazumeva da pacijent ima aterosklerotičnu kardiovaskularnu bolest (ASKVB)
2. Da li ste imali popuštanje srca?
3. Da li znate za bolest bubrega?
4. Da li ste imali hipoglikemije?
5. Da li želite, ili su vam rekli da morate, da izgubite u težini?
6. Kakvi su troškovi lečenja?

U osoba sa T2DM + ASKVB, lekovi iz grupe SGLT2 i GLP-1RA sa dokazanim kardiovaskularnim prednostima, savetuju se u lečenju hiperglikemije

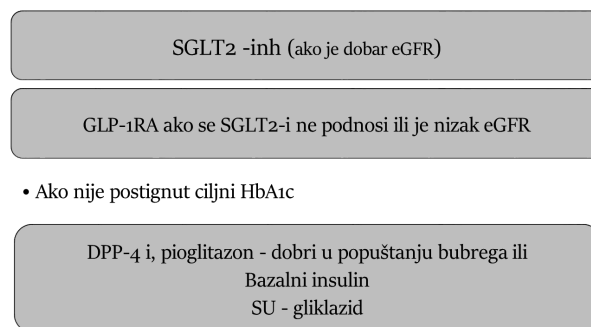
Tabela 23. Terapijske opcije za osobu sa T2DM i ASKVB



Ako HbA1c nije postignut, na kombinaciji metformina sa GLP-1RA ili SGLT2 inhibitorom, oba leka se mogu kombinovati (GLP-1RA + SGLT2i + metformin). Ako je kombinacija preskupa ili se neki od njih ne podnose, na postojeću dvojnju terapiju mogu se dodati: bazalni insulin, pioglitazon ili derivat SU. Od derivata SU, savetuju se samo glimepirid i gliklazid MR. DPP-4 inhibitor se može dodati na SGLT-2 inhibitor, ali ne na GLP-1RA. Pri tome, trebalo bi imati na umu da nemaju svi GLP-1RA podjednako dobro KV zaštitno dejstvo. Isto važi za SGLT-2 inhibitore.

KV zaštitno dejstvo:
Liraglutid > Semaglutid > Eksenatid XR
Empagliflozin > Kanagliflozin
KV neutralno dejstvo:
Insulin degludek, insulin glargin
Pioglitazon u niskoj dozi:
dobri CV i KV efekti

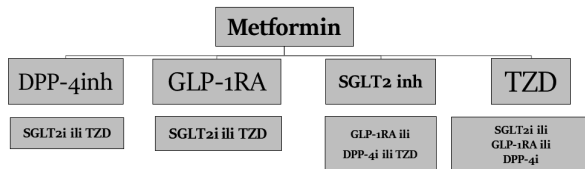
Tabela 24. Terapijske opcije za osobu sa T2DM i popuštanjem srca ili bubrega



Saksagliptin i pioglitazon bi trebalo sa oprezom koristiti u osoba koje su imale popuštanje srca. Međutim, pokazali su se odličnim u stanju popuštanja bubrega.

TZD – nije potrebno smanjenje doze u hroničnoj bubrežnoj insuf.
 Saksagliptin – smanjenje doze ako je eGFR <30ml/min
 Gliklazid – uvek najniža doza u popuštanju bubrega

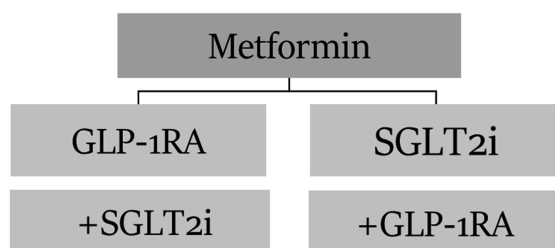
Tabela 25. Terapijske opcije ako osoba sa T2DM ima rizik za hipoglikemije



Ako osoba ima rizik od hipoglikemija, derivati sulfonilureje se ne savetuju, prema novom 2018 algoritmu. Praktično, svi lekovi u tabeli 25 su “novi” lekovi. Jedino se pioglitazon može dobiti na recept. Upravo zbog toga, u praksi se SU i dalje koristi, ali u najmanjoj dozi. Isto važi za glinide.

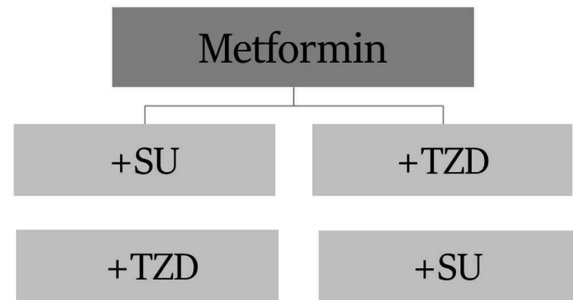
Ako je osoba gojazna i ima tip 2 dijabetes, terapijski izbor je između metformina i GLP-1RA i metformina i SGLT-2 inhibitora. Ako se ne postigne ciljani HbA1c, moguća je trojna kombinacija metformina + GLP-1RA + SGLT-2 inhibitora (Tabela 26). Ako se GLP-1RA ne podnosi, zbog perzistentnih digestivnih neželjenih efekata (koji su prolaznog karaktera, po pravilu), može se u kombinaciju metformina i SGLT-2 inhibitora dodati DPP-4 inhibitor. U pogledu dejstva na redukciju telesne težine, najveći efekat ima semaglutid, pa liraglutid. Potom slede dulaglutid, eksenatid XR i liksisenatid.

Tabela 26. Terapijske opcije u gojaznih osoba sa T2DM



Šta ako gojazna osoba sa T2DM nema sredstava za skupe “nove” lekove? Onda može da koristi derivate SU koji najmanje podižu težinu, pr glimerid ili gliklazid MR, i to u najmanjoj dozi. Ustanovljeno je i da doza pioglitazona od 15 mg, takođe, ne podiže težinu. Bazalni insulini manje dovode do porasta u težini, od premiks insulina. Najmanji porast u težini je sa insulinom detemir.

Tabela 27. Terapijske opcije za osobe sa T2DM koje ne mogu da podnesu troškove lečenja novim lekovima



Ako se na trojnoj terapiji metformina + pioglitazona + derivata SU ne postigne ciljani HbA1c, uvodi se bazalni insulin. Za osobe koje nemaju socijalno osiguranje, NPH insulin manje košta od insulinskih analoga.

Kako se započinje lečenje metforminom?

Lečenje se počinje uvek sa 500 mg metformina pred spavanje. Osobi se kaže da meri jutarnje glikemije.

Ukoliko posle 2 nedelje jutarnje glikemije nisu između 6 – 7 mmol/l, doza se povećava na 2 puta 500 mg (posle doručka i posle večere ili pred spavanje). Ponovo se mere jutarnje glikemije, i ako nisu prihvatljive, doza se svake 2 nedelje povećava za 500 mg do optimalnih 2 gr. Čovek može maksimalno da uzima po 1000 mg metformina posle svakog glavnog obroka. Danas postoji metformin produženog dejstva (XR oblik) – daje se posle večere.

Kada se radi glikozilirani hemoglobin?

Glikozilirani hemoglobin se radi posle 3 meseca stabilne terapije metforminom. Ukoliko je on <7% (ili druge dogovorene vrednosti HbA1c), nastavlja se sa istom terapijom.

Ponovna kontrola HbA1c je za 3 ili 6 meseci, prema proceni lekara.

Ukoliko je HbA1c viši od dogovorene ciljne vrednosti, dodaje se novi lek.

Savremeno lečenje dijabetesa podrazumeva brzu promenu terapije i kombinovanje lekova.

Koji je glavni princip pri kombinovanju lekova za dijabetes tip 2?

Kombinovati one lekove koji ispravljaju različite patogenetske poremećaje u tip 2 dijabetesu.

Koja kombinacija nije opravdana?

Nije opravdano kombinovati DPP-4 inhibitore i GLP-1RA, pošto imaju slična dejstva, a efekti nisu aditivni.

Da li postoji kombinacija lekova koja „usporeva” prirodni progresivni tok dijabetesa tip 2?

Na tome je radio Ralph De Fronzo, tvorac „patogenetskog okteta u dijabetesu”. Pacijenti su naročito zainteresovani za ovu kombinaciju i ne pitaju za cenu. De Fronzo je koristio pioglitazon + eksenatid + metformin. Ukoliko pacijent nije za injektibilni lek, verovatno bi se isti rezultati postigli sa sitagliptinom, umesto eksenatidom. Vredi pokušati.

Da li postoje lekovi koji nisu ušli u ADA/EASD 2018 algoritam?

Da.

To su meglitinidi (repaglinid), α -glukozidaza inhibitori (akarboza) i amilin mimetici (pramlintid).

Koji su važni praktični detalji vezani za upotrebu derivata SU, prema ADA/EASD 2018 algoritmu?

Skreće se pažnja na sledeće činjenice:

1. Preparati SU koji se preporučuju su gliklazid i glimepirid. Ovi preparati se smatraju kardiovaskularno neutralnim. Ne savetuje se upotreba glibenklamida, mada se ona ne isključuje, zbog efikasnosti i male cene. Glibenklamid u većoj meri izaziva hipoglikemije. U osobi sa koronarnom bolešću glibenklamid može smanjiti refleksno širenje koronarnih krvnih sudova (ishemijsko prekondicioniranje).
2. Skraćuje se dužina upotrebe SU.
3. Ne preporučuje se maksimalna doza bilo kog preparata SU, naročito ako se SU kombinuje sa insulinom ili drugim lekom (tiazolidindionom, DPP-4 inhibitorom, GLP-1RA i SGLT2 inhibitorom).
4. Kada se kombinuje sa insulinom, SU je odobrena u kombinaciji samo sa bazalnim insulinom. Uključivanje bolusa ili premiks insulina, znači obustavljanje SU.
5. Ukoliko je osoba alergična na sulfa preparate, ima neredovne obroke ili ima hipoglikemije na SU, može da koristi brze sekretagoge – meglitinide.

Kada je najoptimalnije uvesti TZD (pioglitazon), prema ADA/EASD 2018 algoritmu?

Pioglitazon se uvodi nakon neuspeha lečenja metforminom. Može se kombinovati sa bilo kojim drugim antihyperglikemijskim lekom. Treba zapamtiti sledeće:

- Pioglitazon se savetuje osobama koje imaju dijabetes i masnu jetru.
- Pioglitazon se može dodati u kombinaciju metformina i SU ili drugog agensa, ako nije postignuta dobra kontrola dijabetesa, a pretpostavlja se da bi insulin verovatno doveo do hipoglikemije i povećanja telesne težine.

- TZD se ne daju osobama koje su imale popuštanje srca ili prelom kosti.
- Pioglitazon se uvodi u lečenje osoba na visokim dozama insulina, da bi se popravila senzitivnost perifernih tkiva prema insulinu i smanjila ukupna dnevna doza insulina
- U osoba sa bubrežnom insuficijencijom, pioglitazon se može davati sve do dijalize.

Gde je mesto DPP-4 inhibitora, prema ADA/EASD 2018 algoritmu?

Postoji više razloga za uvođenje DPP-4 inhibitora:

- DPP-4 inhibitori se mogu dodati na metformin ili se mogu koristiti kao jedina terapija ako osoba ne podnosi metformin
- DPP-4 inhibitori su manje efikasni od derivata SU, ali su racionalniji prema β ćeliji. Njihova upotreba je rezervisana za rane faze dijabetesa, kada je funkcija β ćelije očuvana.
- Osoba koristi metformin i SU i nije dobro regulisana. Međutim, lekar je procenio da bi uvođenje insulina bilo neadekvatno zbog posla, socijalnih ili rekreacionih problema vezanih za hipoglikemije. Tada se DPP-4 inhibitor može uvesti kao treća terapijska opcija, zbog inhibicije glukagona i usporenja pražnjenja želuca.
- Linagliptin se daje u svim fazama bubrežne insuficijencije. Svi ostali DPP-4 inhibitori zahtevaju smanjenje doze zavisno od eGFR.

Da li se mogu kombinovati 4 leka za dijabetes?

Zavisi kako se računa.

Ima fiksnih kombinacija 2 leka, kako oralnih, tako i injektibilnih. Čovek koristi 3 leka – a u suštini to su 4 leka: primer: metformin + pioglitazon + Xultophy (liraglutid + insulin degludek). Ili, čovek je na bazal bolus režimu insulinske terapije (to računa kao 2 leka), uz metformin i dodaje mu se SGLT2 inhibitor, ili pioglitazon ili GLP-1 RA, da bi se smanjila ukupna dnevna doza insulina.

Kako se uvodi injektibilna terapija nakon neuspeha oralne antihyperglikemijske terapije, prema ADA/EASD 2018 algoritmu?

Novi algoritam daje prednost GLP-1RA, pošto su se pokazali isto tako efikasni u snižavanju HbA1c, kao bazalni ili premiks insulini. Ne dovode do porasta u telesnoj težini i do hipoglikemija. To su prednosti GLP-1RA. Mane su visoka cena i gastro neželjeni efekti. Novi algoritam daje preporuke za postepeno uvođenje GLP-1RA. Tek ako se ne postigne ciljni HbA1c sa GLP-1RA, uvodi se insulin. Ovo se razlikuje od preporuka ADA Standards of Care sa početka 2018. Pošto su veliki troškovi GLP-1RA, mnogi lekari će primenjivati ADA preporuke od 2018. Nema tu

velikih razlika, ako se prati dalje algoritam ADA/EASD, nakon uvođenja insulina.

Savetuje se bazalni insulin u dozi od 10 j/dan ili 0.1 - 0.2 j/kgTT/dan. Obično se počinje sa dozom oko 20 - 22 časa, ako se daje NPH insulin. Međutim, ako je dozvoljen početak lečenja sa insulinskim analogom, vreme aplikacije ne mora da bude večernje. Starijim osobama se NPH insulin često daje u jutarnjim časovima, da bi se olakšala edukacija.

Potom sledi samopodešavanje ili "titracija". Ukoliko se ne postižu ciljane jutarnje glikemije, doza bazalnog insulina se povećava za 10% ili 2 j svakih 7 - 14 dana.

Ukoliko se dogodi neobjašnjivi pad glikemije, naročito tokom noći, smanjiti dozu bazalnog insulina za 2 ili 4 j.

Koji su terapijski izbori ako se sa bazalnom insulinskom terapijom ne ostvari ciljni HbA_{1c}, prema ADA/EASD 2018 algoritmu?

Postoje 2 opcije:

- Dodavanje 1 doze bolusa pred najveći obrok
- Dodavanje GLP-1 RA za savladavanje postprandijalnih glikemija, ako se sa ovom terapijom već nije probalo

Kako se aplikuje bolusni insulin pred najveći obrok?

Lako. Samo je potrebno da čovek ima 1 najveći obrok. Najveći obrok je onaj koji ima najviše ugljenih hidrata.

Ovaj vid terapije se zove "bazal 1 plus".

Počinje se sa 4 j, ili 0.1 j/kg TT bolusnog insulina. Bolusni insulin može biti i 10% doze bazalnog insulina.

Samopodešavanje: 1 - 2 j jednom nedeljno dok se ne postigne ciljna glikemija pred sledeći obrok, ili ciljna postprandijalna glikemija 2 sata nakon obroka. Dogovoriti se sa pacijentom šta mu je lakše ili logičnije.

U slučaju neobjašnjivog pada šećera, smanjiti dozu za 2 ili 4 j.

Koji su terapijski izbori ako se sa bazalnom 1+ bolus insulinskom terapijom ne ostvari ciljni HbA_{1c}, prema ADA/EASD 2018 algoritmu?

Postoje 2 opcije:

- Dodavanje druge doze bolusa pred drugi najveći obrok
- Prevođenje na 2 doze premiksa

Kada se dodaju drugi bolusi?

Zavisi od HbA_{1c} i ciljnih glikemija.

Ako je pacijent disciplinovan i ne uvodi promene u način ishrane, Bazal 1 Plus režim insulinske terapije garantuje smanjenje HbA_{1c} u ciljne okvire. Na

ovom principu su bazirane koformulacije insulina. One sadrže brzi bolusni analog i dugotrajni insulinski analog (Ryzodeg - insulin aspart kombinovan sa insulinom degludek) u jednom penu. Koformulacije insulina upravo imitiraju bazal 1+ terapiju.

HbA_{1c} se proverava na 3 - 6 meseci. Ako se ne održava ciljni HbA_{1c}, uvodi se drugi, a potom i treći bolus. Princip uvođenja i samopodešavanja drugog i trećeg bolusa je isti kao sa prvim.

Kako se uvode premiks insulini?

U 2 doze, obično.

Ukupna dnevna doza bazalnog insulina se deli u 2/3 pre doručka i 1/3 pre večere (za humane bifazne insuline) ili je podela 1/2 doze pre doručka i 1/2 doze pre večere (za insulinske premiks analoge).

Samopodešavanje: jutarnja doza premiksa se podešava prema glikemiji pred večeru, a večernja doza premiksa prema ciljnoj jutarnjoj glikemiji. Doza se povećava za 2 j ili 10% jednom u dve nedelje. U slučaju neobjašnjive hipoglikemije, doza se smanjuje za 2 j.

HbA_{1c} se radi za 3 meseca da bi se ustanovilo da li je "računica" bila dobra.

Šta se radi ako se ne postigne dobra kontrola na 2 doze premiksa?

Intenzivira se terapija sa još jednom dozom za ručak. Pre ručka se može primati još jedan premiks analoga ili bolusni analog. Upotreba HM premiks insulina u 3 doze nije dozvoljena.

Šta se radi ako se ne postigne dobra kontrola na bazal bolus terapiji?

To je teško!

Može da se doda GLP-1 RA, ili pioglitazon, ili da se uvedu 3 doze premiksa.

Literatura

1. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse, Diabetes mellitus, 2012
2. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1963-1972.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
4. NICE. Type 2 diabetes. National clinical guidelines for management in primary and secondary care. 2008.
5. Rodbard HW, et al. AACE/ACE Consensus panel for type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endo Prac* 2009;15:540-560.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline. 2010:56.

7. Retens AT. Diabetes: individualized therapy for diabetes mellitus – just a promise? *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:426-7.
8. Smith RJ, Nathan DM, et al. Individualizing therapies in type 2 diabetes mellitus based on patient characteristics: what we know and what we need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1566-1574.
9. Pozzilli P, Leslie RD, et al. The A1c and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach. *Diab Metab Res Rev* 2010;26:239-44.
10. Diabetes Australia and The Royal Australian College for general practitioners. Diabetes management in general practice. Guidelines for type 2 diabetes. 2011.
11. www.idf.org
12. Inzucchi S, Bergenstal R, Buse J, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters A, Tsapas A, Wender R, Matthews D. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: A patient centered approach. *Diabetes Care* 2012; 35: 1364-1379.
13. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, Adams J, Cerosime E, DeFreonzo RA. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17:268-75
14. ADA Standards of Medical Care in Diabetes. Pharmacologic approaches to glycemic control. *Diab Care* 2017;40:S64-S75.
15. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes. Pharmacologic approaches to glycemic control *Diabetes Care* 2018;41:S73-S86.
16. Davies J M, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5 i *Diab Care* 2018 doi.org/10.2337/dci18-0033

LEKOVI KOJI PODSTIČU SEKRECIJU INSULINA

Derivati sulfonilureje (SU) i meglitinidi pripadaju grupi oralnih antihiperglikemijskih sredstava koji se zovu insulinski sekretagozi. Oni povećavaju sekreciju insulina iz β ćelija pankreasa. Pod uticajem derivata sulfonilureje, β ćelija je pod hroničnom stimulacijom. Meglitinidi deluju kraće. U sekretagoge spadaju i sasvim novi lekovi koji se zovu inkretini. Oni pojačavaju dejstvo crevnih (inkretin) hormona koji se izlučuju fiziološki, pod dejstvom hrane. U inkretine spadaju inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), analozi glukagonu sličnog peptida 1 (GLP-1) i analozi amilina. Inkretini pojačavaju fiziološki model sekrecije insulina, inhibišući sekreciju glukagona, usporavajući pasazu želuca i pojačavajući sitost.

A. Derivati sulfonilureje

Iako su u upotrebi su od 50-tih godina prošlog veka, korišćenje ovih lekova i dalje izaziva diskusiju. Biohemijskom modifikacijom jedra sulfonične kise-

line sa urejom, dovelo je do proizvodnje ovih lekova. Prva generacija ovih lekova, u koju su spadali tolbutamid i hlorpropamid, više nije u upotrebi. Njihovo dugotrajno i veoma potentno dejstvo je dovelo do produženih hipoglikemija, naročito u starijih osoba i do povećanja u telesnoj težini. U drugu generaciju spadaju glibenklamid (Daonil, Glibenklamid, Maninil), gliklazid (Predian, Glioral, Diaprel, Diaprel MR), glipizid (Glucotrol XL), glikvidon (Beglynor), gluburid (Micronase, DiaBeta) i glimepirid (Amaryl, Limeral) - Tabela 28. Danas se najviše upotrebljavaju glimepirid i gliklazid zbog neutralnog kardiovaskularnog efekta.

Sulfonilureja se u potpunosti resorbuje nakon oralne upotrebe. Apsorpcija ne zavisi od hrane. Većina derivata se ne akumulira u cirkulaciji. U potpunosti se metabolizuju u jetri oksidativnom transformacijom – hepatičnim citohrom P450 2C9 izoenzimima. Metaboliti se izlučuju urinom. Metaboliti imaju izvesni hipoglikemijski efekat.

Tabela 28. Derivati sulfonilureje

Lek	Doza (mg)	Metabolizam i izlučivanje	Poluživot (sati)	Komentar
Glibenklamid	2.5 - 15	Preko jetre - 50% urinom	5 - 8	Povećava hipo-glikemije
Gliklazid	40 - 320	Preko jetre - 5% urinom	8 - 11	KV bezbedan?
Glipizid	2.5 - 40	Preko jetre - 10% urinom	2 - 4	Malo podataka
Glikvidon	30 - 180	Preko jetre - 95% putem žuči	1 - 4	Može u incip. bubrežnoj ins.
Glimepirid	1 - 6	Preko jetre - 60% urinom	5 - 8	KB bezbedan?

Tabela 29. Sulfonilureja receptori (SUR).

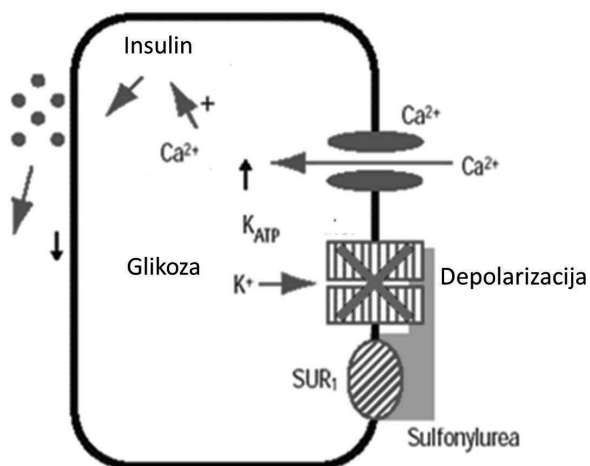
Tkivo	K - ATP kanal	Terapijski odgovor
β ćelija pankreasa - SUR1	Zatvaranje kanala	Povećana sekrecija insulina
Kardiomiocit - SUR2	Otvaranje kanala	Inotropno dejstvo
Glatki mišić krvnog suda - SUR2, 3	Otvaranje kanala	Vazokonstrikcija

Derivati SU podstiču drugu fazu insulinske sekrecije. Takođe povećavaju osetljivost β ćelija na glikozu i druge neglikozne stimulse. Derivati sulfonilureje smanjuju hepatičnu ekstrakciju insulina u krvi i pojačavaju održavanje povišenog nivoa insulina u cirkulaciji. Nakon 6-10 nedelja dnevna sekrecija insulina se povećava za 25%.

Receptori za sulfonilureju se nalaze u mnogim tkivima (Tabela 29).

Oni su deo ATP-zavisnog kalijumskog kanala. Nalazi se u β ćelijama (SUR-1), kardiomiocitima i skeletnim mišićima (SUR-2) i adipocitima i glatkim mišićima (SUR-3). Vezivanjem za SUR-1, svaki derivat SU dovodi do zatvaranja ATP-zavisnog kalijumskog kanala, što uzrokuje nakupljanje kalijuma unutar ćelije. Posledica toga je depolarizacija membrane β ćelije i ulazak jona kalcijuma u ćeliju. Kalcijum pospešuje egzocitozu insulina iz granula (Slika 12).

Slika 12. Pankreasna β ćelija i dejstvo sulfonilureje



Osnovna razlika u različitim derivatima SU je u afinitetu vezivanja, selektivnosti i reverzibilnosti vezivanja za pojedine SU receptore. Glibenklamid, glipizid i meglitinidi neselektivno se vezuju za sve SU receptore, pa i za SUR2 i SUR3. Posledica toga je povećana kontraktilnost kardiomiocita i vazokonstrikcija. Glimepirid i gliklazid se selektivno vezuju sa SUR1, a ne vezuju se za SUR2 i SUR3. Time ne remete ishemijsko prekondicioniranje i bezbedno se mogu davati osobama sa koronarnom bolešću.

Ishemijsko prekondicioniranje se komplikovan termin i može se razumeti kao "kondicioniranje" tkiva za ishemiju. To je fiziološka pojava kojom miokard "stiće kondiciju" za ishemiju, čime se sprečava veće ishemijsko oštećenje. Kratkotrajne hipoksije dovode do otvaranja K+ATP kanala. Posledica toga je inhibicija depolarizacije kardiomiocita i glatkih mišića sa inhibicijom ulaska kalcijuma. Ishemijsko prekondicioniranje se može shvatiti kao dejstvo kalcijumskih antagonista. Vazodilatacija i smanjena kontraktilnost kardiomiocita, koja nastaje tokom manjih hipoksemija, smanjuju rizik od infarkta.

Iako se u najnovijem algoritmu ADA/EASD iz 2018, značaj SU marginalizuje, njihova upotreba je veoma raširena zbog visoke efikasnosti u normalizaciji glikemije i niskoj ceni. Mogu se racionalno kombinovati sa praktično svim lekovima za lečenje dijabetesa. Rezultati velikih randomizovanih studija, UKPDS i ADVANCE, potvrdili su mikrovaskularni benefit derivata SU u smislu smanjenja incidence nefropatije i retinopatije, bez povećanja ukupnog mortaliteta. Kombinacija SU i pioglitazona (TOSCA. IT studija) takođe je potvrdila KV bezbednost SU

Da li se derivati SU mogu upotrebljavati kao monoterapija?

Mogu, ali samo kod ljudi koji ne podnose metformin i koji ne mogu da podnesu trošak novih lekova.

Dobar terapijski odgovor na monoterapiju SU imaju osobe sa umereno povišenim HbA1c, očuvanom endogenom sekrecijom insulina (merenom kroz c-peptid) i koje nemaju prisutna insularna antitela (antitela protiv antigena na površini ostrvca - Islet AT) ili antitela na dekarboksilazu glutaminske kiseline (GAD antitela).

Zašto se derivati SU ne daju kod izrazito povišenog HbA1c?

Zato što nemaju efekta.

Kada je u novoootkrivenom dijabetesu HbA1c < 10%, znači da je dugo vreme bila prisutna povišena glikemija. Povišenu glikemiju bi trebalo shvatiti kao oksidativni stres. Beta ćelija je naročito osetljiva na oštećenje oksidativnim radikalima, pošto ne poseduje izdašnu antioksidativnu zaštitu. Stoga je dugotrajna hiperglikemija - glikotoksična. Izaziva oštećenje oksidativnim radikalima i apopto-

zu β ćelije. Na isti način deluju povišeni lipidi u serumu – lipotoksično na β ćeliju.

Da li derivati sulfonilureje deluju na insulin-sku rezistenciju?

Da, ali ne svi i ne u tolikoj meri kao metformin ili pioglitazon.

Glimepirid povećava senzitivnost tkiva na insulin tako što povećava glikozne transportere u mišićnom i masnom tkivu. U jetri stimuliše sintezu glikogena i inhibiše glikoneogenezu. Glimepirid na nivou adipocita povećava nivo adiponektina i smanjuje TNF- α . Na nivou endotela povećava oslobađanje nitritnog oksida i smanjuje plazminogen aktivator inhibitor 1 (PAI-1).

I pored toga što ima efekta na insulin-sku rezistenciju, glimepirid se kombinuje sa metforminom. Time se poboljšava efikasnost leka i smanjuje dobijanje u telesnoj težini.

Koliko se sniženje HbA_{1c} može očekivati sa upotrebom derivata sulfonilureje?

Očekivano sniženje je 1-2%. Pravilo važi i za druge lekove – što je početno viši HbA_{1c}, veće je i njegovo smanjenje. Najveća efikasnost se postiže u početku. Međutim, nakon 2-3 godine primećuje se sve slabije delovanje leka. To se zove fenomen izmicanja.

Kako se ogleda "racionalnost" u dejstvu sulfonilureje?

"Racionalnost" u slučaju SU označava najmanju sekreciju insulina koja dovodi do normalizacije nivoa glikoze. Na duže staze, "racionalni" derivati SU štede sekretornu rezervu β ćelija.

Nisu svi derivati sulfonilureje podjednako racionalni. Odnos povećanja plazma insulina prema sniženju nivoa glikoze iznosi: 0.03 za glimepirid, 0.07 za gliklazid, 0.11 za glipizid i 0.16 za glibenklamid. Glimepirid u najmanjoj meri stimuliše sekreciju insulina za efikasno sniženje glikemije

Koji su najčešći neželjeni efekti sulfonilureje?

Hipoglikemija i dobijanje u telesnoj težini.

Koji derivati sulfonilureje mogu izazvati hipoglikemiju?

Svi derivati sulfonilureje mogu izazvati hipoglikemiju.

Stoga se pri lečenju uvek počinje sa najmanjom dozom. Doza leka se mesečno povećava, dok se ne postigne optimalna jutarnja glikemija između 4 i 6 mmol/l. Racionalna upotreba SU ipak manje dovodi do hipoglikemija od insulina.

Koji su provokirajući faktori za nastanak hipoglikemije na SU?

Starija životna dob, smanjena funkcija bubrega, puštanje srca, upotreba alkohola i lekova koji dislo-

ciraju SU od plazma vezujućih proteina (salicilati, sulfonamidi).

Da li je neki derivat sulfonilureje bezbedniji u pogledu izazivanja hipoglikemije?

Jesu, glimepirid i gliklazid MR.

Glimepirid izaziva manje hipoglikemija tokom fizičke aktivnosti.

Tokom fizičke aktivnosti, glimepirid smanjuje sekreciju insulina i povećava iskorišćavanje glikoze u mišićnom i masnom tkivu.

Kako se leči hipoglikemija nastala pod dejstvom sulfonilureje?

Uzimanjem prostih ugljenih hidrata, slatkog soka, a zatim obroka sa složenim ugljenim hidratima.

Hipoglikemijska koma se leči intravenskom aplikacijom 50% glikoze.

Glukagon je kontraindikovano! Sve osobe koje koriste SU imaju izvesnu rezervu endokrinog pankreasa. Glukagon podiže glikemiju, što može stimulisati SU stimulisanu sekreciju insulina i produbiti hipoglikemiju.

Kako se može sprečiti dobijanje u telesnoj težini u osoba na SU?

Upotrebom najmanje doze i kombinacijom sa metforminom ili SGLT2 inhibitorom.

Glimepirid ima dvostruki efekat, na sekreciju insulina i na senzitivnost tkiva prema insulinu. Ovim lekom, uz odgovarajuću dijetu i fizičku aktivnost, može se postepeno izgubiti u težini. Prosečan gubitak iznosi 3kg za godinu dana.

Sa kojim lekovima se mogu derivati sulfonilureje kombinovati?

Sa svim.

Najčešće se kombinuje sa metforminom. To je najjeftinija kombinacija. Kombinuje se i sa SGLT2 inhibitorima, tiazolidendionima, NPH insulinom i bazalnim insulinskim analogima. Brojne su 2 u 1 komercijalne kombinacije sa SU i biće ih još puno:

Duetact: pioglitazone – glimepirid: 30mg + 2mg i 30mg + 4mg

Glukovans: 500mg metformina i 2.5mg ili 5mg glibenklamida.

Kako stoji kombinacija SU sa metforminom, u odnosu na kombinaciju drugih lekova sa metforminom?

U poređenju sa pioglitazonom, SU dodata na metformin pokazuje dobru, skoro sličnu efikasnost i manje dobijanje u težini.

U poređenju sa DPP-4inh, SU dodata na metformin pokazuje bolju efikasnost, ali i veće dobijanje u TT i više hipoglikemija.

U poređenju sa SGLT-2inh, SU dodata na metformin pokazuje istu efikasnost, ali sa više hipoglikemija i dobijanja u težini.

Najveća razlika između kombinacije GLP-1RA i metformina prema kombinaciji SU i metformina je u ceni.

Šta se dobija kombinacijom derivata sulfonilureje i bazalnog insulina?

Smanjenje doze insulina i bolje postprandijalne glikemije.

Ova kombinacije je moguća samo u osoba koje imaju sekretornu rezervu β ćelija (pozitivan c-peptid). Obično se SU kombinuje sa bazalnim insulinom ili insulinskim analogom. Ukoliko se insulin kombinuje sa glimepiridom, doza insulina se može smanjiti za 37%, zbog ekstrapankreasnog efekta glimepirida.

Koliko dugo traje povoljan terapijski odgovor na derivate sulfonilureje?

Ne traje dugo.

Glibenklamid se akumulira u β ćeliji i može indukovati apoptozu, što vremenom smanjuje insulinski odgovor. Tako se objašnjava sve slabiji terapijski odgovor nakon dugotrajnog uzimanja sulfonilureje. Akumulacija u β ćeliji objašnjava dugotrajne hipoglikemije na glibenklamidu.

Da li derivati sulfonilureje imaju kardiovaskularne efekte?

Da.

Derivati sulfonilureje koji se neselektivno vezuju za SUR smanjuju ishemijsko prekonicioniranje. Osim toga, samim tim što indukuju porast težine i razvoj abdominalne gojaznosti, povećava rizik od infarkta miokarda.

Da li derivati SU mogu da smanje ishemijsko prekonicioniranje?

Da – glibenklamid, glikvidon, gluburid i glipizid.

Glimepirid i gliklazid ne smanjuju ishemijsko kondicioniranje. Ovi lekovi se mogu primenjivati u osoba sa koronarnom bolešću.

Meglitinidi smanjuju ishemijsko kondicioniranje.

Da li derivati sulfonilureje imaju efekte na lipide?

Nijedan od derivata nema efekta na trigliceride, lipoproteine i holesterol.

U slučaju da postoji smanjena funkcija bubrega, da li se derivati sulfonilureje mogu primenjivati?

Ne. Hipoglikemije su tada realnost.

U slučaju smanjene bubrežne funkcije, poluživot metabolita SU je produžen, što može dovesti do hipoglikemija. Glikvidon je jedini derivat SU koji se u

potpunosti izlučuje putem žučnih puteva. Mogu se koristiti gliklazid MR i glimepirid u najmanjoj dozi.

Koji derivat SU je najoptimalniji za starije ljude?

Glimepirid i Gliklazid MR. Stariji ljudi često imaju smanjenu funkciju bubrega i ishemijsku bolest srca. U oba ova stanja, bezbedno je dati 1 mg glimepirida i do 60mg gliklazida MR.

Da li se Gliklazid razlikuje od drugih derivata SU?

Da.

On smanjuje fibrinolizu, adheziju monocita za endotel i agregaciju trombocita. Takođe, ima antioksidativna svojstva, smanjuje markere endotelne inflamacije i sprečava hiperglikemijom indukovanu endotelijalnu apoptozu. Ovi antioksidativni efekti nisu ispoljeni samo na nivou endotela, već i na nivou β ćelija pankreasa.

Povećanje u telesnoj težini na Gliklazidu MR je minimalno.

Da li se SU može koristiti za lečenje gestacijskog dijabetesa?

Može, ali se ne savetuje. Pošto izazivaju hroničnu stimulaciju β ćelija mogu izazvati hipoglikemije i makrosomiju fetusa.

Da li se SU može koristiti za lečenje adolescenata sa tip 2 dijabetesom?

Može, ali nema dovoljno podataka u kom pravcu ta terapije ide, što se tiče progresivnog toka dijabetesa. Zbog toga se ne preporučuje.

Kako se alkohol i SU podnose?

Ne baš dobro.

SU inhibiše enzimsku degradaciju alkohola. To može uzrokovati vazomotornu reakciju sa crvenilom lica, tahikardijom glavoboljom i vrtoglavicom. Osim toga umereno regularno konzumiranje alkohola može dovesti do nižih glikemija i gubitka osećaja za hipoglikemiju.

Sa kojim često korišćenim lekovima SU ima interakciju?

Klaritromicin inhibiše CYP3A4 što produžava dejstvo SU i može indukovati ozbiljnu hipoglikemiju. Doksiciklin, bezafibrat i naproksen takođe smanjuju metabolizan SU. Veće doze salicilata, sulfonamidski antibiotici, beta adrenergički blokatori, kumarini i mono-aminooksidaza inhibitori mogu povećati koncentraciju slobodne SU u krvi kompetitivnim vezivanjem za albumine u plazmi. To indukuje hipoglikemije.

Ima lekova koji smanjuju efekat SU, pa se doza SU tada obično povećava. To su tiazidni diuretici, kortikosteroidi, l-tiroksin, estrogeni preparati, ni-

kotinska kiselina, simpatikomimetici i izonijazid. Po njihovom ukidanju, pacijenti bi trebalo da obrate pažnju na hipoglikemije.

B. Meglitinidi

Meglitinidi su non-sulfonilureja insulinski sekretagozi. Dejstvo ostvaruju preko receptora koji se nalaze u membrani β ćelija, a koji se razlikuje od receptora za sulfonilureju. Njihov receptor nije vezan za kalijumske kanale. U Srbiji je registrovan repaglinid (Glukoglinid). FDA odobrenje dobio je decembra 2007. godine. U svetu postoji i nateglinid.

Repaglinid deluje brže i kraće od bilo kog derivata sulfonilureje. Brzo i kratko se absorbuje, u jetri se metaboliše preko citohroma CYP3A4 i izlučuje se u potpunosti putem žuči. Poluživot ovog leka je 60 minuta. Koristi se samo uz obrok. Omogućava preskakanje obroka pošto kratkotrajno stimuliše β ćeliju. Idealan je za regulaciju postprandijalne hiperglikemije.

Koja je početna doza repaglinida?

Početna doza je 0.5mg po obroku, ukoliko osoba nije koristila druge lekove. Ako se prelazi sa drugog oralnog antihiperglikemijskog sredstva, početna doza je 1mg. Efekat leka se ispituje kroz vrednost postprandijalne glikemije. Doza se povećava nza 1-2 nedelje do maksimalnih 4mg uz pojedinačni obrok. Maksimalna dnevna doza je 16mg.

Da li repaglinid može indukovati hipoglikemiju?

Može, ako je primenjena veća doza leka u odnosu na unete ugljene hidrate iz obroka. Hipoglikemija se tada dešava neposredno posle obroka. Obzirom da dejstvo ovog leka ne traje duže od 3 sata, hipoglikemija nakon tog perioda je veoma retka. U osoba koje koriste repaglinid, učine nisu potrebne.

Koliko se snižava HbA_{1c} na repaglinidu?

0.9% do 1.3%. Efekat repaglinida kao monoterapije na sniženje glikoziliranog hemoglobina je skoro isti kao efekat metformina.

Da li se repaglinid može kombinovati sa metforminom, insulinom i insulinskim analogima?

Da. Repaglinid se ne mora davati uz svaki obrok, već uz najveći obrok, odnosno onaj koji ima najviše ugljenih hidrata. Idealan je da gojazne koji žele da smršaju. Njima se daje puna doza metformina, ili bazalnog insulina, i najmanja doza repaglinida uz jedan, dva ili tri obroka. Efikasnost repaglinida se ispituje kroz vrednosti glikemija 2 sata posle obroka. Kombinacija sa repaglinidom je način da se izbegnu učine i hipoglikemije.

Da li repaglinid ima efekte na lipide?

Ne.

Da li se repaglinid može koristiti u osoba sa bubrežnom insuficijencijom?

Može.

Savetuje se smanjenje doze na 0.5 mg pred svaki obrok. Repaglinid je pogodan za starije osobe koje često imaju umerenu bubrežnu insuficijenciju.

C. Inkretini

Osovina digestivni trakt – endokrini pankreas - mozak, značajno utiče na pojavu dijabetesa tip 2. Poremećaj u inkretinskoj osovini, važan u nastanku dijabetesa tip 2, dovodi do:

- bržeg pražnjenje želuca sa bržim lučenjem enzima za varenje unešene hrane
- smanjenog osećaja sitosti
- hipersekrecije glukagona, odnosno produžene sekrecije glukagona posle obroka
- smanjenog lučenja GLP-1.

Inkretini, glukagonu slični peptid-1 (GLP-1) i glukoza zavisni insulinotropni polipeptid (GIP), su crevni hormoni koji se oslobađaju pri konzumiranju hrane. Oni pojačavaju sekreciju insulina, glukoza zavisnim mehanizmom, preko GLP-1 i GIP receptora. Glukoza zavisni insulinotropni polipeptid se oslobađa iz intestinalnih K ćelija, koje su uglavnom locirane u jejunumu. Glukagonu slični peptid - 1 oslobađa se iz intestinalnih glukoza osetljivih enteroendokrinih L ćelija, lociranih u duodenumu, ileumu i kolonu. Efekat ovih crevnih hormona je veoma kratak. Bivaju razloženi dipeptidil peptidazom 4, enzimom koji se nalazi u mnogim ćelijama i koji je implikovano u nastanku inflamacije i insulinske rezistencije. "Inkretinski efekat" objašnjava veće lučenje insulina nakon oralno unete glukoze, nego nakon iv aplikovane glukoze, upravo zbog lučenja inkretin hormona. U zdravih osoba, inkretinskim efekatom se objašnjava 70% normalnog fiziološkog insulinskog odgovora.

U osoba sa dijabetesom T2 inkretinski efekat je veoma oslabljen.

Najvažnije uloge GLP-1 su inhibicija sekrecije glukagona i stimulacija glukoza zavisne sekrecije insulina. GLP-1 stimuliše egzocitozu sekretornih granula sa insulinom i povećava amplitudu insulinskog pulsa. Istovremeno stimuliše sintezu novih molekula insulina. Ovaj efekat ostvaruje preko receptora koji je vezan za G protein i koji stimuliše adenilciklazu i povećava ciklični adenzin-3, 5-monofosfat (cAMP) u β ćeliji. Stimulacijom cAMP, povećava se ulazak jona kalcijuma u ćeliju i egzocitoza granula

Tabela 30. *Efekti GLP-1 i HM insulina na pojedine poremećaje u T2 dijabetesu*

	GLP-1	T2 dijabetes	HM Insulin
Masa β ćelija	↑	↓	↑
Apoptoza β ćelija	↓	↑	↓
Sekretorne granule sa insulinom	↑	↓	↑
Sekrecija insulina	↑	↓	↑
Sekrecija glukagona	↓	↑	↓
Hepatička produkcija glukoze	↓	↑	↓
Periferno iskorišćavanje glukoze	↑	↓	↑

sa insulinom. Efekat je zavistan od nivoa glikemije; povišena glikemija povećava ekspresiju glukoznog transportera 2 (GLUT-2) i glukokinaznog gena u β ćelijama. GLP-1 povećava broj funkcionalno aktivnih β ćelija i smanjuje njihovu apoptozu.

Efekat na glukagon je veoma važan! Ustanovljeno je da osobe sa tip 2 dijabetesom imaju povišenu glikemiju tokom cele noći i da nemaju fenomen zore (Dawn fenomen, u tip 1 dijabetesu). Endogena produkcija glukoze tokom noći, postoji ne samo zbog insulinske rezistencije na nivou jetre i ne mogućnosti insulina i metformina da to zakoče, već zbog stalne stimulacije glukagonom. Glukagon podstiče glukoneogenezu i glikogenolizu. Jedini lekovi koji mogu ovo zakočiti su lekovi koji podražavaju GLP-1. Nije poznato da li se inhibitorni efekat GLP-1 na glukagon ostvaruje direktno, preko α ćelija, ili indirektno preko stimulacije sekrecije somatostatina iz δ ćelija ostrvaca, što koči sekreciju glukagona. Preko receptora u mozgu, a stimulacijom vagusa, GLP-1 smanjuje lučenja želudačne kiseline i usporava pražnjenje želuca što daje osećaj sitosti.

GIP je otkrivan 1970 godine, a GLP-1 desetak godina kasnije. Međutim, u lečenju dijabetesa tip 2, više je iskorišćen GLP-1 od GIPa, zbog slabog insulinotropnog dejstva GIPa. Ima dve grupe lekova koji podržavaju dejstvo GLP-1, ispravljajući važne poremećaje

u dijabetesu tip 2. U prvu grupu spadaju dipeptidil peptidaza 4 inhibitori (DPP-4i). To su oralni lekovi koji inaktiviraju dejstvo enzima koji razgrađuje crevne hormone, a time pojačavaju dejstvo endogenih inkretina. Druga grupa su GLP-1 receptorski analozi (GLP-1 RA), injektibilni lekovi strukturalno slični GLP-1, otporniji na razgradnju DPP-4. Ove dve grupe lekova nemaju sinergističan efekat i ne mogu se kombinovati. Efekat GLP-1, HM insulina i poremećene sekrecije insulina u T2 dijabetesu prikazan je u tabeli 30. Efekti lekova se odnose na ranije faze tip 2 dijabetesa, kada β ćelija nije u potpunosti iscrpljena. Vidi se da nema razlike u dejstvu između GLP-1 i insulina.

Ci. GLP-1 receptorski analozi

GLP-1 receptorski analozi su u kliničkoj upotrebi od 2005 godine. Popravljaju prvu i drugu fazu insulinske sekrecije, a smanjuju sekreciju glukagona, samo kada je nivo glikemije povišen. Time smanjuju rizik od hipoglikemija. Veoma su efikasni u snižavanju HbA_{1c}, telesne težine (minimizuju povećanje u težini kada se kombinuju sa derivatima SU ili insulinom), apetita i glukozne varijabilnosti. Postoje GLP-1 RA kratkog i dugog dejstva (Tabela 31). Nemaju svi GLP-1 receptorski analozi isti "klasni" kardiovaskularni efekat.

Tabela 31. *GLP-1 receptorski analozi. Farmakokinetički profil i aplikacija*

	T _{1/2} - poluvreme trajanja dejstva	Učestalost davanja	Davanje zavisno od obroka
Kratkotrajni GLP-1 receptorski analozi			
Eksenatid (5 mcg - 10 mcg)	2.4 sata	2 x dnevno	Da, 1 sat pre jela
Liksisenatid (10 mcg - 20 mcg)	3 sata	1 x dnevno	Da, 1 sat pre jela
Liraglutid (0.6 - 1.2 - 1.8 mg)	12.6 sati	1 x dnevno	Ne
Dugotrajni GLP-1 receptorski analozi			
Dulaglutid (0.75 mg - 1.5 mg)	4 dana	1 x nedeljno	Ne
Semaglutid (0.5 mg - 1 mg)	7 dana	1 x nedeljno	Ne
Eksenatid XR (2 mg)	7 dana	1 x nedeljno	Ne
Albiglutid (30 mg - 50 mg)	7 dana	1 x nedeljno	Ne

Eksenatid (Byetta, AstraZeneca) je sintetska forma exendina-4. Eksenid-4 je peptid od 39 amino-kiseline, dobijen iz pljuvačke guštera (Gila monster) čiji je raspored aminokiselina 53% identičan sa GLP-1. Vezuje se za GLP-1 receptor. Zamena glicina za alanin u poziciji 2 čini ga otpornim na DPP-4 i produžava mu poluživot. Exenatid se daje u vidu subkutanih injekcija, u dozi od 5 mcg ili 10 mcg, 60 minuta pre prepodnevnog i 60 minuta pre popodnevnog obroka. Uvek se lečenje započinje sa dozom od 5 mcg, pa se nakon 1 meseca povećava na 10 mcg. Time se smanjuju neželjeni efekti (gađenje, mučnina). Maksimalna koncentracija u krvi postiže se za 2.1 sat nakon primene i traje oko 10 sati. Efekat nije zavistan od mesta injekcije. Izlučuje se putem bubrega. Kontraindikovano je za klirens kreatinina <30 ml/min. U umerenoj bubrežnoj insuficijenciji (klirens kreatinina 30 – 50 ml/min), dnevna doza ne bi trebalo da bude veća od 10 mcg. Odobren je za lečenje od strane FDA 2005. godine. Registrovan je nedeljni eksenatid (**Bydureon, 2mg suspenzija**).

Eksenatid u dozi od 5 mcg, smanjuje HbA_{1c} za 0.42%, a u dozi od 10 mcg za 0.75%. Prosečno smanjenje telesne težine je 1.1 do 3 kg.

Da li se dodatna kardiovaskularna zaštita dobija sa eksenatidom, ispitivala je EXSCEL studija. Uključila je 14752 osobe sa visokim kardiovaskularnim rizikom. Ustanovljeno je da Bydureon u dozi od 2 mg nedeljno smanjuje incidencu kardiovaskularnih događaja, ali ne statistički značajnije od placeba.

Liksisenatid (Lyxumia, Sanofi) je kratkotrajni GLP-1 RA koji se koristi u dozama od 10 mcg i 20 mcg sk jednom dnevno. Daje se unutar sat vremena pre prvog dnevnog ili večernjeg obroka. Dobio je FDA odobrenje za upotrebu 28. jula 2016. godine. U Americi se nalazi pod zaštićenim imenom **Adlyxin**. Ima 2 pena za aplikaciju liksisenatida. Prvi ima 14 doza 10 mcg leka, zelene je boje i koristi se u početku, u periodu navikavanja na lek. Drugi ima isto 14 doza, ali 20 mcg leka. On je crvene boje. Nije potrebno prilagođavati dozu za starije osobe, one sa oboljenjem jetre i one sa bubrežnom insuficijencijom do eGFR 50 ml/min. Onima sa eGFR 30 - 50 ml/min, preporučuje se doza od 10 mcg.

Prosečno smanjenje HbA_{1c} na dozi od 20 mcg iznosi 0.6 – 0.9%. Istovremeno, promena u telesnoj težini može biti +0.3 do -2.7 kg.

ELIXA, kardiovaskularna bezbednosna studija sa liksisenatidom, je uključila 6068 osoba sa tip 2 dijabetesom i kardiovaskularnim događajem. Trajala je 2.1 godine. Pokazala je KV neutralnost. Odnosno, značajni kardiovaskularni benefit ne postiže sa ovim kratkotrajnim GLP-1 receptorskim analogom.

Registrovana je koformulacija insulina glargin i liksisenatida (IGlarLixi) pod imenom **Suliqua**

100/33, Sanofi-Aventis. FDA odobrenje dobila je 21. novembra 2016. 1 jedinica IGLarLixi sadrži 1 j insulina glargin i 0.33 mcg liksisenatida. Početna doza za osobe na ukupnoj dnevnoj dozi insulina od ≥ 30j je 30 jedinica. Ukoliko osoba koristi manje od 30j insulina dnevno, početna doza je 15 jedinica. Koristi se jednom dnevno, 1 sat pre jutarnjeg obroka. Titrira se jednom nedeljno sa korekcijama od 2 – 4 jedinice. Maksimalna dnevna doza je 60 jedinica i ona sadrži 60j insulina glargin i 20 mcg liksisenatida.

Liraglutid (Victoza, Novo Nordisk) je kratkotrajni GLP -1 receptorski analog sa dejstvom od 24 sata. Homologija u rasporedu aminokiselina sa prirodnim GLP-1 je 97%. Produženo dejstvo obezbeđuje dodatak C16 masne kiseline (palmitinska kiselina) koja se preko glutaminske kiseline vezuje za lizin u poziciji 26. Lizin je zamenjen argininom u poziciji 34. Veza sa masnom kiselinom omogućava reverzibilno vezivanje za albumine u potkožnom tkivu i krvi. To obezbeđuje sporije oslobađanje leka i otpornost na razlaganje enzimom DPP-4. Poluživot liraglutida je 13 sata.

Odobren je za lečenje dijabetesa tip 2 od strane FDA 25. januara 2010. godine (Victoza, Novo Nordisk) u dozama 0.6, 1.2 i 1.8 mg sk. Početna doza je 0.6 mg, a nakon 7 dana se povećava na 1.2 mg. Ukoliko se ne postignu dobre glikemije, nakon 7 dana se može povećati na 1.8 mg sk. Idealan za gojazne osobe sa dijabetesom. Lek se nalazi u 3ml penu u koncentraciji od 6mg/ml, sa predefinisani dozama 0.6, 1.2 i 1.8 mg.

Liraglutid je odobren za lečenje gojaznih osoba (ITM >30kg/m² ili ITM >27 kg/m² sa komorbiditetom) od FDA 23.decembra 2014. (**Saxenda, Novo Nordisk**) u dozi od 3mg sk. Nema interakcija sa lekovima koje najčešće koriste osobe sa dijabetesom (paracetamol, atorvastatin, digoksin, lisinopril). Nije potrebno podešavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Dodašnje kliničko iskustvo u lečenju pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre bilo kod stepena je ograničeno.

Brojne kliničke studije pokazale su da liraglutid popravlja funkciju beta ćelije. Najčešći neželjeni efekat je mučnina. Retko dovodi do hipoglikemija. Može se koristiti kod osoba sa oboljenjem bubrega i izračunatom glomerulskom filtracijom do 30 ml/min, bez redukcije doze. Kombinuje se sa metforminom, sulfonilurejom, tiazolidindionom, SGLT2 inhibitorima i bazalnim insulinom. Smanjuje HbA_{1c} za 0.84% - 1.5%. Liraglutid 1.2 mg menja telesnu težinu u rasponu +0.3 do -2.7 kg. Liraglutid 1.8 mg smanjuje telesnu težinu od -0.2 do -3.6 kg. Nije moguće unapred otkriti "respondere" na Liraglutid.

LEADER studija trajala je 3.8 godina i uključila je 9340 osoba sa tip 2 dijabetesom i kardiovaskularnim događajem ili rizik za KV oboljenje. Poređen

je efekat liraglutida 1.8 mg i placebo. Pokazala je da liraglutid ima dobre kardiovaskularne efekte i da je primarni kompozitni cilj (kardiovaskularna smrt, nefatalni infarkt miokarda i nefatalni šlog) smanjen za 13%. Znači, liraglutid značajno smanjuje kardiovaskularni mortalitet, incidencu nefatalnog i fatalnog infarkta miokarda, nefatalnog šloga i smanjuje ukupni mortalitet. Iz tih razloga, preporuke ADA i EASDa su takve da se liraglutid savetuje svim osobama sa dijabetesom tip 2 koji imaju visok rizik za nastanak kardiovaskularnog oboljenja uzrokovanog arteriosklerozom, ili koji su već preživeli KV događaj. LEADER studija nije našla smanjenje incidence hospitalizacije zbog popuštanja srca. Ostaje da se razjasni mehanizam kardioprotektivnog efekta. Moguće je da smanjenje svih hipoglikemija za 20% i teških hipoglikemija za 31% ima dejstvo, kao i efekti na smanjenje HbA_{1c}, telesne težine, sistolnog pritiska, LDL-holesterola i albuminurije.

Dugotrajna upotreba liraglutida smanjuje nastanak i usporava razvoj bubrežne insuficijencije.

Zbog dobrog efekta insulina i liraglutida razvijene su koformulacije insulina degludek i liraglutida (IDegLira) - **Xultophy, Novo Nordisk**. FDA odobrenje lek je dobio isto kao i IGLarLixi 21. novembra 2016. godine. Jedan dozni korak IDegLira ima 1j insulina degludek i 0.036 mg liraglutida. Maksimalna doza IDegLira je 50j, što odgovara 50j insulina degludek i 1.8 mg liraglutida. DUAL program je ispitivao efikasnost i bezbednost IDegLira u poređenju sa liraglutidom i insulinom degludek (IDeg). Tokom 52 nedelje, HbA_{1c} je smanjen za 1.84% na IDegLiri, u poređenju sa -1.4% na IDeg, odnosno -1.21% na liraglutidu. Pacijenti na IDegLiri i IDeg su ostvarili iste glikemije našte, dok je ona bila nešto viša kod onih na liraglutidu. Na IDegLiri je ostvaren veći gubitak u težini (-2.8kg) sa manje hipoglikemija, u poređenju sa IDeg.

Semaglutid (Ozempic, Novo Nordisk) je nedeljni GLP-1 receptorski analog, koji ima 94% homologiju sa humanim GLP-1. Promene u nativnoj strukturi su: lizin na poziciji 34 je zamenjen argininom; za lizin na poziciji 26 vezana je masna kiselina koja omogućava snažno vezivanje za albumine; alanin na poziciji 8 zamenjen je sa α -aminoisobutiričnom kiselinom, koja sprečava DPP-4 razgradnju. Semaglutid je dobio FDA odobrenje 12. maja 2017. godine. Početna doza je 0.25 mg jednom nedeljno tokom 4 nedelje. Nakon toga se prelazi na dozu od 0.5 mg sk jednom nedeljno. Ukoliko se ne postigne željeni efekat na glikemije, doza se povećava na 1 mg nedeljno.

Semaglutid se može koristiti i kod starijih od 65 godina, onih sa bubrežnom, ili sa jetrinom insuficijencijom, bez prilagođavanja doze. Nije se koristio kod mladih od 18 godina. Smanjuje postprandijalne i glikemije našte. Prosečno smanjenje HbA_{1c}, u SU-

STAIN programima, iznosilo je do 1.8%, uz snažni gubitak u telesnoj težini od 4.5 do 6.4 kg. Gubitak u ITM se održavao tokom 2 do 5 godina.

SUSTAIN-6 studija je ispitivala kardiovaskularni bezbednosni profil semaglutida u 3297 osoba sa tip 2 dijabetesom, od kojih je 83% imalo kardiovaskularno oboljenje. Studija je potvrdila značajno smanjenje kardiovaskularnih događaja na 0.5 i 1.0 mg semaglutida nedeljno. Primarni kompozitni ishod semaglutid je smanjio za 26%. Ovo se objašnjava stabilnim smanjenjem sistolnog arterijskog pritiska za 3-7 mmHg i uspostavljanjem povoljnog metaboličkog profila sa smanjenjem ukupnog holesterola, triglicerida i slobodnih masnih kiselina. SUSTAIN-6 studija je pokazala i smanjenje incidencije nefropatije za 36%. Međutim, uočena je povećana učestalost retinopatije u osoba koje su ušle u studiju sa početnim promenama na očnom dnu, dužim trajanjem dijabetesa i početno višim HbA_{1c}. Rezultati fundoskopije iz SUSTAIN 6 studije su pokazale da ne postoji pogoršanje retinopatije sa semaglutidom u poređenju sa placebom tokom 2 godine praćenja

Dulaglutid (Trulicity, Eli Lilly) je nedeljni GLP-1 receptorski analog koji je dobio FDA odobrenje za upotrebu septembra 2014. Može se koristiti u osoba sa hr bubrežnom insuficijencijom stadijum 3 - 4, u dozi od 0.75 i 1.5 mg. Postiže isto sniženje HbA_{1c} (0.7 - 1.6%) kao insulin glargin, uz manje smanjenje eGFR tokom 52 nedelje. Promena u telesnoj težini na dulaglutidu je u rasponu +0.2 do -3.1 kg. REWIND studija, koja ispituje KV bezbednost dulaglutida je u toku. Rezultati se očekuju aprila 2019.

Albiglutid (Tanzeum, GlaxoSmithKline) je nedeljni GLP-1 receptorski analog. Kao i dulaglutid, poluživot mu je 7 dana. FDA dozvolu dobio je 15. aprila 2014. godine. Daje se jednom nedeljno u dozi od 30 mg ili 50 mg. Smanjuje HbA_{1c} do 0.9% i telesnu težinu do 1.1 kg. Ovi skromni efekti nisu obezbedili veću upotrebu leka. Međutim, može se koristiti bezbedno i kod teške bubrežne insuficijencije stadijuma 4. Rezultati HARMONY studije, koja je ispitivala kardiovaskularnu bezbednost albiglutida, objavljeni su 2. oktobra 2018. U studiju je ušlo 9463 ispitanika, od kojih je polovina primala albiglutid. Nakon 1.6 godina, studija je prekinuta sa dovoljnim brojem događaja. Postignuto je značajno smanjenje ukupnog primarnog kompozitnog događaja, u poređenju sa placebom, ali je ono bilo manje od efekta semaglutida i liraglutida, a veće od liksisenatida i eksenatida. Najveći efekat je postignut na smanjenju incidence infarkta miokarda. Nije bilo razlike u smanjenju kardiovaskularne smrtnosti u poređenju sa placebom i nije bilo smanjenja hospitalizacija zbog popuštanja srca.

Cii. Dipeptidil peptidaza 4 inhibitori (DPP-4i)

Ova grupa lekova deluje tako što inhibiše enzim dipeptidil-peptidazu 4, što produžava i pojačava dejstvo endogenog GLP-1 i GIP. Nazivaju se i gliptinima. Registrovano je nekoliko takvih lekova. Sitagliptin (**Januvia 50 mg, 100 mg, MSD**) je prvi DPP-4i. Odobren je za upotrebu od strane FDA oktobra 2006. godine. Ima brzi početak dejstva i dugotrajno trajanje efekta. Sitagliptin se uzima jednom dnevno, posle doručka. Nakon toga su registrovani: vildagliptin, saksagliptin, linagliptin i alogliptin. Saksagliptin (**Onglyza 2.5 mg i 5 mg, AstraZeneca**) ima sporiji početak dejstva, ali dugotrajno inhibiše DPP-4. Daje se jednom dnevno. Dejstvo vildagliptina (**Galvus, 50 mg, Novartis**) je kraće i daje se 2 puta dnevno. Linagliptin (**Trajenta 5 mg, Boehringer Ingelheim**) je jedini gliptin koji se može koristiti u bubrežnoj insuficijenciji. Alogliptin (**Nesina 25 mg, Takeda**) je još jedan gliptin koji se daje jednom dnevno. Trelagliptin 100 mg je jedini gliptin za sada, koji se koristi jednom nedeljno. U Srbiji su registrovani sitagliptin od 100 mg (Januvia, MSD) i saksagliptin od 2.5 i 5 mg (Onglyza, AstraZeneca).

Efikasnost DPP-4 inhibitora je značajno manja nego GLP-1RA. DPP-4i dovode do fizioloških nivoa GLP-1, za razliku od farmakoloških nivoa koji nastaju upotrebom GLP-1RA. Gliptini se mogu kombinovati sa derivatima sulfonilureje, metforminom, pioglitazonom, SGLT2 inhibitorima, pa čak i sa simvastatinom. Registrovane su brojne kombinacije: sitagliptin i metformin (**Janumet, MSD**), sitagliptin i simvastatin (**Juvicor, MSD**), vildagliptin i metformin (**Eucreas, Novartis**), alogliptin i metformin (**Kazano, Takeda**), alogliptin i pioglitazon (**Oseni, Takeda**), saksagliptina i metformina XT (**Kombiglyze XR, AstraZeneca**), linagliptina i empaglifozina (**Glyxambi, Boehringer Ingelheim**), saxagliptina i dapagliflozina (**Qtern, AstraZeneca**). U skoroj budućnosti biće puno ovakvih kombinacija 2, pa i 3 leka za lečenje dijabetesa tip 2. Time se želi pokriti veći broj patogenetskih poremećaja sa 1 tabletom.

Šta je sitagliptin?

To je inhibitor DPP-4 koji produžava efekat endogenog GLP-1. Uzima se jednom dnevno kao tableta od 50 ili 100 mg. Efekat leka počinje nakon 30 minuta i traje 24 časa. Minimalno se metaboliše u jetri preko citohroma CYP3A4, ali se skoro 90% leka izlučuje nepromenjen putem bubrega. FDA odobrenje dobio je 17. oktobra 2006. godine (Januvia, MSD). Da bi ostvario svoj efekat zahteva očuvano lučenje inkretin hormona. To objašnjava da najbolje rezultate ostvaruje kod osoba sa kraćim trajanjem dijabetesa. U takvih osoba popravlja β ćelijsku sekreciju i odnos proinsulin/insulin. Ne dovodi do hipoglikemije,

ako se uzima kao monoterapija, ili u kombinaciji sa metforminom. Manje dovode do gubitka u težini, od liraglutida i eksenatida.

Može se davati u bubrežnoj insuficijenciji. Ukoliko je klirens kreatinina 30 – 50 ml/min, doza je 50mg, a ako je klirens kreatinina manji od 30 ml/min, daje se doza od 25mg.

TECOS studija je trajala 3 godine i uključila je 14671 ispitanika. Potvrdila je kardiovaskularnu neutralnost sitagliptina.

Šta je saksagliptin?

To je inhibitor DPP-4. Koristi se u dozama od 2.5 i 5mg, jednom dnevno. FDA odobrenje dobio je 31. jula 2009. godine (Onglyza, AstraZeneca). Veoma je efikasan u ranim fazama dijabetesa tip 2. Doza od 2.5 mg odobrena je za osobe sa bubrežnom insuficijencijom čija GFR nije manja od 50 ml/min i koje koriste lekove koji su snažni inhibitori citohroma P450 3A4/5 (pr ketokonazol).

SAVOR-TIMI 53 studija je ispitivala kardiovaskularnu bezbednost saksagliptina. Uključila je 16492 osobe sa rizikom za KV događaj, ili koje su preživele KV događaj. Trajala je 2.1 godinu. Potvrdila je KV neutralnost saksagliptina za primarni kompozitni cilj (KV smrtnost, nefatalni infarkt miokarda i nefatalni ishemijski šlog). Međutim, uočena je veća pojava hospitalizacija zbog popuštanja srca. Nakon te studije FDA je 2016 godine stavio upozorenje da saksagliptin i alogliptin (EXAMINE studija – imala je slične rezultate) mogu dovesti do popuštanja srca.

Da li je za dejstvo inkretina potrebna očuvanost funkcije β ćelija?

Da, potrebna je da bude očuvana funkcija β ćelija. Nije poznato koliko bi trebalo da bude kritična masa β ćelija da bi se ostvario optimalni efekat inkretina.

Da li ima smisla počinjati terapiju inkretinima u onih sa dužim trajanjem dijabetesa?

Da, ali sa GLP-1 receptorskim analogima.

Mogu se kombinovati sa insulinom, kada ostvaruju dobre efekte na sitost i gubitak telesne težine. Takođe, liraglutid i semaglutid imaju povoljne kardiovaskularne efekte.

Nema smisla davati DPP-4 inhibitore. Oni imaju slabiji efekat na HbA_{1c} i skoro neutralni efekat na gubitak telesne težine.

Ima li metformin efekat na inkretinsku osovinnu?

Da.

Ustanovljeno je da metformin povećava sekreciju GLP-1 i GIP nakon uzimanja hrane. Takođe, podiže senzitivnost β ćelija ostrvacu na efekte inkretin hormona.

Da li postoje apsolutne kontraindikacije za terapiju inkretinima?

Da.

To su medularni karcinom, multipla endokrina neoplazija 2 i dijabetesna ketoacidoza.

Ima li smisla davati inkretine osobama sa tip 1 dijabetesom?

Ima smisla zbog smanjenje sekrecije glukagona, efekta na sitost i gubitak u težini. Meta analiza koja je obuhvatila 12 kliničkih studija sa ukupno 2903 osobe sa tip 1 dijabetesom pokazala je da inkretinska terapija smanjuje dozu insulina, popravlja glikoregulaciju i ne dovodi do povećane incidence ketoacidoze ili ozbiljnih hipoglikemija. Međutim, još uvek ne postoje preporuke za upotrebu inkretinske terapije u tip 1 dijabetesu.

Kako postupiti sa inkretinskom terapijom u slučaju trudnoće?

Trudnoća se mora planirati.

Inkretinska terapija se ne savetuje tokom trudnoće i laktacije. Preporuka je da se sa dugotrajnim GLP-1 RA prekine, 2 meseca pre planirane trudnoće.

Kako se objašnjava efekat sitosti na inkretin terapiji?

Perifernim i centralnim dejstvom.

U zdravih osoba, 50% sekretovanog GLP-1 se razlaže enzimom DPP 4 pre nego što dođe u portnu cirkulaciju. Od preostalog dela, 70% se razlaže istim enzimom, pre nego što dođe do pankreasa. Samo 10 – 15% izlučenog GLP-1 deluje na β i α ćelije ostrvaca.

U portnoj veni i u jetri nalaze se GLP-1 receptori koji su inervisani vagusom. Podražaj vagusa prenosi impulse u centre sitosti u hipotalamusu. Podražaj vagusa usporava pražnjenje želuca.

Da li postoji tahifilaksa, odnosno "navikavanje" na neki od efekata GLP-1RA?

Verovatno.

Postoji navikavanje na mučninu. Moguće je da se sa vremenom događa smanjenje efekta sitosti. To se objašnjava smanjenjem efekta na usporeno pražnjenje želuca. Ljudi primećuju da im se postepeno povećava porcija.

Da li postoje non-responderi na GLP-1 receptorske analoge?

Da.

Neke osobe imaju slabiji terapijski odgovor na GLP-1A. Unapred se ne može ustanoviti da li će osoba biti "non-responder".

Da li se može promeniti dan u nedelji kada se daje dugotrajni GLP-1 RA?

Dan u nedelji se može promeniti, ali ne sme da prođe

više od 48 sati od promenjenog dana. Primer, ako se semaglutid primao ponedeljkom, a sada se želi promena na nedelju ili subotu, to se može uraditi tokom sledeće injekcije. Međutim, ako se želi promena na četvrtak ili petak, savetuje se postpenost promene, kroz 2 injekcije. Na primer: primiti sledeću injekciju u sredu sledeće nedelje, a drugu injekciju u petak 2 nedelje od tada, i dalje nastaviti sa petkom.

Kako nastaviti sa dugotrajnim GLP-1 receptor-skim analogom ako se zaboravi na nedeljnu injekciju?

Ako se na injekciju npr. semaglutida zaboravi, može se aplikovati odmah i nastaviti po ustaljenom danu u nedelji. Međutim, ako je prošlo više od 5 dana, preskočiti injekciju za tu nedelju i sačekati sledeću.

Da li postoji razlika u efektu na telesnu težinu između pioglitazona i lekova koji podražavaju inkretinski koncept?

Da.

Praćenjem osoba sa T2DM tokom 26 nedelja pokazalo je prosečne promene u težini:

- Pioglitazon + 3.4kg
- Sitagliptin – 0.9 kg
- Eksenatid – 2.8 kg
- Liraglutid - 3.2 kg

U kojoj meri se razlikuje gubitak u težini na GLP-1 RA u odnosu na farmakološku terapiju i barijatrijsku hirurgiju?

Liraglutid smanjuje telesnu težinu za 3 – 5%. Semaglutid ima veći i trajniji efekat na gubitak težine od liraglutida. Farmakološka terapija smanjuje težinu za 8%, a barijatrijska hirurgija za oko 25%.

Redukcija telesne težine smanjuje preranu smrt, ali ne i kardiovaskularnu smrt.

Kako se objašnjava mehanizam inhibicije sekrecije glukagona od strane GLP-1 receptorskih analoga?

Indirektnim mehanizmom.

Ne postoje GLP-1 receptori na α ćelijama. Ali ih ima u δ ćelijama. Inhibicija sekrecije glukagona postiže se indirektno, stimulacijom sekrecije somatostatina. GLP-1 indukovana inhibicija sekrecije glukagona doprinosi 50% smanjenom nivou glukoze.

Da li postoji značajna razlika u dugotrajnom efektu DPP- 4 inhibitora ili SU+metformina na koncentraciju glukagona?

Da.

Nakon 2 godine, DPP- 4 smanjuju koncentraciju glukagona, dok kombinacija glimepirid+metformin ne smanjuje prandijalnu sekreciju glukagona.

Da li DPP- 4 inhibicija smanjuje odgovor kontraregulatornih hormona na hipoglikemiju?

Ne.

I pored toga što koči prandijalnu sekreciju glukagona, upotreba DPP- 4 inhibitora ne umanjuje odgovor glukagona na hipoglikemiju.

Sa kojim lekovima se sitagliptin može kombinovati da bi se ostvarilo povoljno sinergističko dejstvo na glikoregulaciju?

Sa metforminom, glimepiridom, pioglitazonom i SGLT2 inhibitorima. Ove kombinacije se preporučuju u dijabetesu tip 2 kraćeg trajanja.

Da li se eksenatid ili liraglutid mogu kombinovati sa insulinom ili insulinskim analogima?

Da.

Cilj ove kombinacije je da se smanji HbA_{1c} i telesna težina. Dve manje studije urađene su sa eksenatidom na ispitanicima koji su bili stabilno regulisani na kombinaciji glargina i metformina. Eksenatid je dodatno smanjio HbA_{1c} za 1.74% sa gubitkom težine od 1.8 kg. Tri studije su pratile kombinaciju liraglutida sa bazalnim insulinima (detemir ili degludek). Pokazale su dodatno sniženje HbA_{1c} i do 1.3% uz gubitak težine od 3.54 kg.

Da li GLP-1 ispoljava efekte koji nisu vezani za glikoregulaciju?

Da, pošto se GLP-1 receptori nalaze u mnogim tkivima.

Na nivou bubrega, GLP-1 povećava izlučivanje natrijuma i diurezu. Smanjuje albuminuriju. Na nivou kostiju, smanjuju resorpciju kosti. Na nivou štitaste žlezde, GLP-1 receptori se nalaze u C ćelijama, što može dovesti do povećane sekrecije kalcitonina.

Da li DPP-4 inhibitori i GLP-1 RA imaju kardiovaskularna dejstva?

Da.

GLP-1 receptori se nalaze u miokardu, krvnim sudovima i delovima mozga koji utiču na vegetativni nervni sistem. Kardioprotektivno dejstvo se ostvaruje indirektno zbog smanjenja telesne težine i poboljšane glikoregulacije, ali i direktnim mehanizmima.

Sitagliptin povećava iskoristljivost glukoze u miokardu, ubrzava oporavak miokarda nakon kratkotrajne ishemijske i ima inotropno dejstvo u dilatativnoj kardiomiopatiji.

Analozi GLP-1 popravljaju ejectionu frakciju nakon infarkta miokarda i u stanju hronične srčane slabosti. GLP-1 RA imaju vazodilatatorni efekat i popravljaju funkciju endotela. Smanjuju sistolni pritisak u osoba sa T2 dijabetesom.

Koji su najčešći neželjeni efekti terapije inkretinima?

Mučnina i povraćanje.

Zato se uvek počinje sa najmanjom dozom. Neželjeni efekti su prolazni. Moguća je i vrtoglavica. Veoma retko se događaju hipoglikemije.

DPP 4 inhibitori mogu da dovedu do pankreatitisa. To je retka komplikacija, ali se mora skrenuti pažnja pacijentu. Inače, u osoba sa tip 2 dijabetesom pankreatitis se javlja češće nego u zdravih osoba.

Da li postoje oralni GLP-1 receptorski analozi?

Da, za sada samo 1.

Postoji oralna formulacija semaglutida, prvog oralnog GLP-1 RA u fazi 3 kliničkih ispitivanja (PIO-NEER). Niska biodostupnost i visoka varijabilnost u apsorpciji se kompenzuju dugotrajnim efektom leka. Lek se uzima ujutru sa 120 ml vode, nakon čega sledi pauza od 30 minuta, pre uzimanja hrane ili drugih lekova. Jako je važno da se oralni semaglutid popije sa tačno 120 ml vode, pošto je uočeno da veća količina vode smanjuje koncentraciju leka u krvi. Takođe, uočeno je da se efikasnost leka povećava sa dužinom perioda između uzimanja leka i konzumiranja hrane.

Šta je amilin?

To nije inkretin hormon. Ne stimuliše lučenje insulina, ali mu sva ostala dejstva jako liče na GLP-1.

Amilin je neuroendokrini hormon od 37 amino kiselina, koji se oslobađa iz β ćelija pankreasa kao odgovor na hranu. Dejstvo ostvaruje preko amilin receptora u arei postremi hipotalamusa. Koncentracija amilina u plazmi je 4-8 pmol/l. Nakon uzimanja hrane raste do 15-25 pmol/l. Sekretorni profil amilina je sličan insulinu. Utiče na metabolizam glukoze centralnim putem tako što koči sekreciju glukagona nakon obroka, usporava peristaltiku želuca i izaziva osećaj sitosti. Amilin je apsolutno deficijentan kod osoba sa tip 1 dijabetesom i relativno insuficijentan u onih sa tip 2 dijabetesom.

Šta je pramlintid?

Pramlintid je analog humanog amilina. Maksimalnu koncentraciju u krvi postiže 20 minuta posle sc injekcije. Polu život je 50 minuta. Izlučuje se putem bubrega. Rastvor pramlintida je pH 4.0 i ne može se kombinovati sa insulinom. Daje se pred svaki obrok sc injekcijama u dozi od 15 mcg do 60 mcg. FDA odobrenje dobio je 21. marta 2005. godine (Symlin, Amylin Pharmaceuticals) za lečenje tip 1 i tip 2 dijabetesa.

Pramlintid je jedini lek koji je dozvoljen za lečenje dijabetesa tip 1, osim insulina i analoga insulina. Povoljan efekat na glikoregulaciju postiže redukcijom u sekreciji glukagona, kao i efektom na sitost. U kombinaciji sa insulinom dovodi do hipoglikemija. Stoga je potrebno postepeno uvođenje pramlintida

sa dozom od 15 mcg pred svaki obrok i smanjenjem bolusnog insulina. Snižava HbA_{1c} za 0,5%, težinu do 2kg i ukupnu dnevnu dozu insulina za 22%.

U osoba sa tip 2 dijabetesom postiže iste efekte. Dozvoljena je kombinacija sa bazalnim insulinom, metforminom i SU. Značajno smanjuje postprandijalnu glikemiju i ne utiče na bazalnu glikemiju. Nivo smanjenja HbA_{1c} je do 0,7%, a težine do 1,7kg. Efekat na dozu insulina je promenljiv; u nekim studijama je ukupna doza povećana, a u drugim smanjena.

Literatura

1. Groop LS, Ratheiser K, Luzi S et al. Effect of sulpholyurea on glucose-stimulated insulin secretion in healthy and non-insulin dependent diabetic subjects: a dose response study. *Acta Diabetol* 1991;28:162-8.
2. Hasslacher C for the multinational Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of Repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diab Care* 2003;26:886-891.
3. Kahn SE et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or gluburide monotherapy. *N Eng J Med* 2006;355:2427-2443.
4. Valensi P, Slama G. Sulphonylureas and cardiovascular risks: facts and controversies. *Br J Diabetes Vasc dis* 2006;6:159-165.
5. Edelman S, Garg S, et al. A double-blind, placebo-controlled trial assessing pramlintide treatment in the setting of intensive insulin therapy in type 1 diabetes. *Diab Care* 2006;29:2189-95.
6. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell metabolism* 2006;3:153-165.
7. Michael A. Burke, R. Kannan Mutharasan, Hossein Ardehali. The sulfonylurea receptor, an atypical ATP-binding cassette protein, and its regulation of the KATP channel. *Cir Res* 2008;102:164-172.
8. Ryan G, Briscoe TA, Jobe L. Review of pramlintide as adjunctive therapy in type 1 and type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther* 2009;6:203-214.
9. Mafong DD, Henry RR. The role of incretins in cardiovascular control. *Curr Hypertens Rep.* 2009;11:18-22.
10. Ahren B, Schweizer A et al. Vildagliptin enhances islet responsiveness to both hyper- and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endo Met* 2009;94:1236-1243.
11. Nauck M, Frid A, Matthews DR for the LEAD-2 Study Group. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:84-90.
12. Phung O et al. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303:1410-1418.
13. Arnolds S et al. Further improvement in postprandial glucose control with addition of exenatide or sitagliptin to combination therapy with insulin glargine and metformine. *Diabetes Care* 2010; 33:1509-1515.
14. Ahren B, Foley J et al. Changes in prandial glucagon levels after a 2 year treatment with vildagliptin or glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Diabetes Care* 2010;33:730-732.
15. Ahren Bo. Use of DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: Targets and therapy* 2010;3:31-41.
16. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. Use of twice daily exentide in basal insulin treated patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2011;154:103-112.
17. Ahrén B, Leguizamo Dimas A, Miossec P, et al.: Efficacy and safety of lixisenatide once-daily morning or evening injections in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin (GetGoal-M). *Diabetes Care* 2013;36:2543-2550.
18. Gough SC, Bode BW, Woo VC, et al.: One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:965-973.
19. Green JB, Bethel MA et al for the TECOS study group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232-242
20. Abdelmoneim AS Eurich DT Light PE et al. Cardiovascular safety of sulphonylureas: over 40 years of continuous controversy without an answer. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17: 523
21. Henry RR, Klein EJ, Han J, Iqbal N: Efficacy and tolerability of exenatide once weekly over 6 years in patients with type 2 diabetes: an uncontrolled open-label extension of the DURATION-1 study. *Diabetes Technol Ther* 2016;18:677-686
22. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-1844.
23. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al for the Sustain 6 investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1834-44
24. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:839-848
25. Wysham C, Bonadonna RC, Aroda VR, et al.: Consistent findings in glycaemic control, body weight and hypoglycaemia with iGlarLixi (insulin glargine/lixisenatide titratable fixed-ratio combination) vs insulin glargine across baseline HbA_{1c}, BMI and diabetes duration categories in the Lixi-Lan-L trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1408-15.
26. Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, et al.: Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1242-1251.
27. Wang W, Goa Y, Chen D et al. Efficacy and safety of incretin-based drugs in patients with type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diab Res Clin Prac* 2017;129:213-223.
28. Standl E, Schnell O, McGuire DK, Ceriello A, Ryden L. Integration of recent evidence into management of patients with atherosclerotic cardiovascular disease and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:391-402.
29. Rodbard H. The clinical impact of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: Focus on long acting analogues. *Diab Tech & Therapeutics* 2018;20:
30. Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al.: Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:105-113.
31. Guthrie R. Practise pearl: liraglutide and cardiovascular and renal effects in type 2 diabetes. *Postgraduate medicine* 2018;130:154-58.
32. Kalra S, Bahendeka S, Sahay R, Ghosh S et al. Consensus Recommendations on Sulfonylurea and Sulfonylurea Combinations in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus – International Task Force. *Indian J Endocrinol Metabol* 2018;22:132-157.

LEKOVI KOJI POPRAVLJAJU DEJSTVO INSULINA

U ovu grupu spadaju lekovi koji smanjuju insulin-sku rezistenciju na nivou jetre, mišićnog i masnog tkiva. Pošto popravljaju osetljivost perifernih tkiva na insulin nazivaju se insulinski senzitivajzeri. Oni ne utiču na sekreciju insulina. Dve grupe lekova imaju ovo dejstvo, bigvanidi i tiazolidinedioni, ali samo sa po jednim predstavnikom. Metformin i pioglitazon smanjuju insulin-sku rezistenciju različitim mehanizmima. Metformin primarno deluje na nivou jetre i u crevima, a pioglitazon na nivou masnog i mišićnog tkiva. Dejstvo im je komplementarno, tako da se mogu kombinovati.

A. Bigvanidi: Metformin

Bigvanidi imaju afinitet prema mitohondrijalnim membranama, izazivajući promenu u transportu elektrona i ćelijskom iskorišćavanju kiseonika. Metformin je jedini bigvanid koji je danas u upotrebi. Buformin i penformin su povučeni iz upotrebe. Međutim, buformin se još uvek može naći u nekim zemljama. Popravlja insulin-sku senzitivnost tako što povećava tirozin kinaznu aktivnost insulinskog receptora, sintezu glikogena i transport GLUT4 transportera do plazma membrane. U mitohondrijama ima antioksidativno svojstvo, aktiviraše glukoza-6-fosfat dehidrogenazu i adenozin monofosfat (AMP)-aktivisanu protein kinazu. Preko AMP-aktivisane protein kinaze utiče na metabolizam lipida.

Metformin (**Glucophage, Siofor, Gluformin, Tefor, Metfodiab**) je jedini bigvanid koji je preživio više od 60 godina. Prvi put je upotrebljen u

Francuskoj 1957. godine. Međutim, FDA odobrenje za upotrebu u Americi dobio je tek 1995. godine. On je danas najprepisivaniji lek za sprečavanje i lečenje dijabetesa. Postoje tabletirani oblici od 500 mg, 850 mg i 1000 mg. Postoji i formulacija sa produženim dejstvom **Glucophage XR**, od 750 mg i 1000 mg.

Primarno smanjuje hepaticku produkciju glukoze. Tako se do sada mislilo. Međutim, novija ispitivanja vezana za crevnu mikrobiotu, ukazala su na važan efekat metformina u crevima. Mikrobiota osoba sa dijabetesom koji koriste metformin, razlikuje se od mikrobiote bez metformina. Crevna mikrobiota pod metforminom ima povećani potencijal za produkcijom butirata i propionata, a bez metformina degradira glicin, triptofan, treonin i arginin, što smanjuje insulin-sku senzitivnost tkiva. Pored toga što reguliše insulin-sku senzitivnost tkiva, uticajem na crevnu floru, metformin ima i druga dejstva u crevima. On smanjuje recirkulaciju žučnih kiselina, resorpciju žučnih kiselina i vitamina B12. Zatim, što je jako važno, podstiče sekreciju GLP-1, smanjuje DPP4 inhibiciju i indukuje ekspresiju gena u langerhansovim ostrvcima za inkretinske receptore. Sporedna dejstva metformina su ta da u mišićnom tkivu olakšava preuzimanje i neoksidativno iskorišćavanje glikoze, a da u masnom tkivu smanjuje lipolizu.

Metformin se resorbuje u tankom crevu. Maksimalnu koncentraciju u plazmi postiže za 1-3 sata. Biološka aktivnost oralno unete doze je 50-60%. U plazmi se ne vezuje za proteine. Ne metaboliše se u jetri. Izlučuje se 70 - 90% putem bubrega. Polu život metformina je 2 do 3 sata, pa se mora davati u 2-3 doze,

osim ako se ne radi o XR obliku. Idealan je za gojazne osobe i mlade sa tip 2 dijabetesom. Ima anorektično dejstvo. Može se davati deci starijoj od 10 godina sa tip 2 dijabetesom. Nije pogodan za starije od 75 godina.

Glucophage XR je oblik leka sa produženim delovanjem. XR ima 2 omotača – spoljašnji koji se pretvara u gel pod dejstvom digestivnih sokova i unutrašnji koji obezbeđuje postepenu difuziju metformina sa dostizanjem max konc za 4-8 č. Daje se jednom dnevno, posle večere. Pogodan je i za osobe koje nisu podnosile “običan” metformin.

Metformin je bezbedan lek, ako se koristi kada ne postoje kontraindikacije. Akumulacija metformina u tkivima dovodi do laktične acidoze. To je izuzetno retka komplikacija koja se javlja u 1 – 5 slučajeva na 100.000 osoba koje koriste metformin, ukoliko se ne poštuju kontraindikacije. Apsolutna kontraindikacija je insuficijencija bubrega sa klirensom kreatinina <30 ml/min. Neophodan je oprez u svim stanjima kada je moguć razvoj prerenalne azotemije: febrilna stanja, dehidracija, primena kontrastnih sredstava za snimanje, popuštanje srca ili primena rigorozne dijeta. Dozu leka je potrebno smanjiti ako postoji anemija, periferna vaskularna bolest, respiratorna insuficijencija ili gubitak u težini neutvrđene etiologije. Metformin nema terapijskog efekta u stanjima upale jetre, ciroze i preterane upotrebe alkohola. Sekundarni dijabetes nastao zbog hroničnog pankreatitisa nije indikacija za upotrebu metforima. Preporuka je da se metformin privremeno obustavi u akutnom infarktu miokarda, 2 dana pre operacije u opštoj anesteziji i pre snimanja sa jodnim kontrastom. Nivo kreatinina posle intervencija govori kada je bezbedno uvesti lek. Metformin se ne savetuje osobama starijim od 75 godina.

Ukoliko se čovek pridržava zdravog načina života, metformin je efikasan isto koliko i derivati SU. Prednost je što ne dovodi do hipoglikemije i gojaznosti. Prema svim preporukama to je lek sa kojim se započinje lečenje dijabetesa i koji ostaje sve vreme u terapiji dijabetesa tip 2. Može se kombinovati sa svim oralnim antihyperglikemijskim lekovima i insulinom. Njegova terapijska obligatnost objašnjava se poboljšanjem insulinske senzitivnosti tkiva, održavanjem stabilne telesne težine, bezbednim kardiovaskularnim profilom i najnovije – antikancerogenim dejstvom.

Dobra kardiovaskularna svojstva metformina su: umereno sniženje nivoa LDL holesterola, značajno sniženje triglicerida, smanjenje oksidativnog stresa, povećanje adiponektina i smanjenje hs – CRPa. U britanskoj studiji – UKPDS, mortalitet je bio manji u osoba na metforminu, u poređenju sa insulinom ili sulfonilurejom. UKPDS studija se prihvata kao kardiovaskularna studija bezbednosnog profila

metformina. Pleiotropni efekti metformina mogu se objasniti aktivacijom AMP – protein kinaze. Ova kinaza se aktivira kada nastane promena u ćelijskom energetskom nivou, npr. u akutnoj ishemiji, oksidativnom stresu, hipoglikemiji ili preteranoj fizičkoj aktivnosti. Aktivacijom AMP – protein kinaze dolazi do lakšeg transporta glukoze, glikolize, oksidacije slobodnih masnih kiselina i povećane sinteze adenzina i endotelijalnog nitrit oksida.

Metformin moguće smanjuje pojavu karcinoma pankreasa, prekanceroznih lezija kolona i karcinoma pluća. Mehanizmi su u ispitivanju, a mogući su: smanjenje insulina koji ima mitogena svojstva i smanjenje energetskog nivoa kancerogenih ćelija. U studiji koja je obuhvatila oko 1800 ispitanika ustanovljeno je se karcinom pankreasa javlja u osoba sa dijabetesom lečenih insulinom i SU, a da metformin dodat na ovu kombinaciju smanjuje rizik za 62%.

Pitanje koje danas zaokuplja kliničare je upotreba metformina u starijih osoba sa tip 1 dijabetesom, kod kojih postoji gojaznost i kardiovaskularni rizik. REMOVAL studija se bavila ovim pitanjem. Pratila je nešto manje od 500 odraslih sa T1 dijabetesom 3 godine. Nađeno je da je metformin, dodat na insulinsku terapiju, značajno smanjio telesnu težinu i dozu insulina, ali nije doveo do većih razlika u HbA1c. Takođe, nije značajno smanjio aterosklerozu, koja je praćena merenjem debljine medije zajedničke karotidne arterije.

Koja je početna doza metformina?

Metformin može izazvati digestivne smetnje u vidu mučnine, flatulencije i dijareja. Oko 5% osoba ne podnose lek. Digestivne smetnje se mogu smanjiti postepenim uvođenjem leka i uzimanjem leka neposredno posle obroka. Najbolje je početi sa 500mg posle večere. Doza se nedeljno povećava za 500mg. Parametar optimalnog dejstva leka je glikemija na buđenju. Maksimalna doza je 3 grama. Optimalna dnevna doza je 2 grama.

Da li se metformin uzima pre ili posle jela?

Bolje je posle jela.

U našte stanju običan metformin postiže značajno višu koncentraciju u plazmi što može dovesti do neželjenih efekata. Hrana usporava resorpciju – smanjuje i odlaže maksimalnu koncentraciju leka i smanjuje dejstvo leka za oko 25 mg. Metformin XR: postiže maksimalnu koncentraciju u plazmi ne zavisno od hrane. Hrana samo produžava absorpciju.

Da li se „običan” metformin uzima 2 ili 3 puta dnevno?

Može i 2 i 3 puta dnevno.

Lekari obično razmišljaju o pacijentu i o drugim lekovima koje uzima. NIko ne voli da pije „šaku” le-

Tabela 32. Efekat lekova za tip 2 dijabetes na lipide.

Lek	Ukupni holesterol	LDL holesterol	HDL holesterol	Trigliceridi
Metformin	↔	↓	↔↑	↔
Gliklazid	↓	↔	↔	↓
Glimepirid	↔	↔	↔↑	↔
Pioglitazon	↑	↔	↑	↓
Sitagliptin	↔	↔	↔↑	↔
Saxagliptin	↔	↔	↔	↔
Vildagliptin	↔	↔	↔↑	↔
Linagliptin	↔	↔	↔	↔
Dapagliflozin	↔↑	↔↑	↔↑	↔
Canagliflozin	↑	↑	↑	↑
Empagliflozin	↔↑	↔↑	↔↑	↔
Exenatide	↔	↔↑	↔↑	↓
Liraglutide	↔	↔	↔	↓

kova. Zbog toga se sve ređe daje 3 x 500 mg ili 3 x 850 mg. Češće se daju 2 x 1000 mg ili 2 kapsule XR oblika posle večere.

Da li metforminom indukuje gubitak u težini?

Da.

Za razliku od preparata sulfonilureje gde je moguće dobijanje u težini, sa metforminom se može izgubiti u težini. Prosečan gubitak u težini može biti 1 do 4 %, naravno uz primenu zdravog načina života.

Da li metformin ima dejstvo na lipide?

Da.

Ukoliko se osoba pridržava dijeta, ukupno sniženje holesterola i LDL holesterola može biti 5 do 10%. Trigliceridi se mogu smanjiti i do 20%. Efekat na HDL je neznatan. Efekat metformina na lipide, u poređenju sa drugim lekovima prikazan je u tabeli 32.

Kojim pacijentima sa metaboličkim sindromom može koristiti metformin?

Onim sa povišenom jutarnjom glikemijom i visokim rizikom za tip 2 dijabetes.

Da li se metformin koristi kod žena sa sindromom policističnih jajnika?

Da, ali „off-label”, za sada.

Metformin je indikovano kod žena sa sindromom policističnih jajnika, ukoliko postoji hiperinsulinemija ili sklonost ka dijabetesu. Hiperinsulinemija dovodi do konverzije progesterona u testosteron i do smanjenja sinteze seks hormona vezujućeg proteina (SHBG). Posledica svega je hiperandrogenemija, folikularna atrezija i poremećaj ovulacije.

Metformin pomaže osobama sa PCOS da izgube u težini. Ne utiče na ovulaciju bolje od klomifena; potrebna je dugotrajna upotreba metformina da bi se ispoljio efekat na ovulaciju. Metformin smanjuje spontane pobačaje i hiperstimulaciju u IVFu.

Metformin se može koristiti u trudnoći kod osoba sa sindromom policističnih jajnika. Obično se koristi u prvom trimestru trudnoće, ali nije kontraindikovano za lečenje tokom cele trudnoće. Najčešće samo trudnice ne žele da prekinu metformin da ne bi preterano dobile težinu u trudnoći.

Da li je gubitak u težini na metforminu isti kada se radi o predijabetesu i o sindromu policističnih jajnika?

- Gubitak u TT u PreDM: Diabetes Prevention Programme korišćen je metformin 850mg 2x1. Gubitak u težini bio je - 2.5kg tokom 2,5 godine. Ovaj gubitak se održavao i nakon prekida studije (u kojoj su ispitanici bili intenzivno praćeni) kod onih koji su ostali na metforminu I iznosio je -3.1kg za 10 g.
- Gubitak u TT u PCOS - 3kg za 12 meseci ili -1.9kg ako se koristi sa oralnom kontraceptivnom pilulom.

Da li osobe sa normalnom tolerancijom na glukozu mršave na metforminu?

Metformin nema indikaciju za lečenje gojaznosti u zdravim.

To ne znači da se ne koristi u te svrhe, pošto je jeftin lek. U osoba koje imaju ITM >27 kg/m² prosečan gubitak u telesnoj težini iznosi 5.8 ± 7.0 kg za 6 meseci. To je zaista odlično, ali bi trebalo imati na umu da 20% osoba ne gubi u težini na metforminu.

Da li se metformin koristi u gestacijskom dijabetesu?

Da.

Više asocijacija (The American College of Obstetrics and Gynaecology, 2013 i The International Federation of Gynaecology and Obstetrics, 2015) je u svoje vodiče stavilo metformin i insulin za lečenje gestacijskog dijabetesa. Ostaje pitanje, da li lečenje metforminom treba nastaviti i nakon trudnoće, da bi se sprečila pojava tip 2 dijabetesa.

Da li hronična upotreba metformina može indukovati neuropatiju?

Da.

Neuropatija se objašnjava nedostatkom vitamin B12. Metformin u terminalnom ileumu može smanjiti resorpciju vit B12 intrinsic faktora. To može dovesti do megaloblastne anemije i do neuropatije aksonalne degeneracije i demijelinizacije nerava. Suplementacija kalcijuma smanjuje vit B12 gubitak. Oko 30% osoba koje hronično uzimaju metformin imaju nedostatak vit B12. Savetuje se provera koncentracije vitamina B12 u krvi, jednom godišnje.

U kojim stanjima je metformin kontraindikovano?

U svim stanjima u kojima je povećana produkcija laktata (pr. u kardio-pulmonalnim bolestima sa hipoksemijom, bubrežnoj insuficijenciji) ili smanjeno izlučivanje laktata (oboljenje jetre, alkoholizam).

Oboljenja bubrega sa klirensom kreatinina ispod 30 ml/min predstavljaju apsolutnu kontraindikaciju. Ukoliko postoji početna proteinurija ili manja azotemija, pr. zbog dehidracije ili kod starijih ljudi, dozu leka bi trebalo smanjiti. Lek bi trebalo privremeno obustaviti pre primene radiološkog kontrastnog sredstva, koji bi mogao precipitirati bubrežnu insuficijenciju.

Kako se smanjuje doza metformina zavisno od funkcije bubrega, izražene kroz eGFR?

- eGFR >60 ml/min: maksimalna ili optimalna doza
- eGFR 45 – 60 ml/min: optimalna doza metformina (2 gr.) se ne mora smanjiti – rukovoditi se opštim stanjem pacijenta.
- eGFR 30 – 45 ml/min: doza metformina se prepolovljuje – ne više od 1 gr.
- eGFR <30 ml/min: obustaviti metformin

Da li je metformin kontraindikovano u nealkoholnom steatoznom hepatitisu (NASH)?

Nije.

Iako ima pojedinačnih slučajeva razvoja hepatitisa na metforminu, NASH je indikacija za metformin, ukoliko postoji predijabetes ili dijabetes. Mudro je davati metformin sa optimalnom, nikako sa maksimalnom dozom.

Da li se metformin kombinuje sa drugim lekovima?

Da, to je lek koji se može kombinovati sa svim antihiperglikemijskim agensima.

Da li metformin ima dobra kardiovaskularna dejstva?

Da i to je dokazano UKPDS koja je pratila 342 gojazne osobe sa tip 2 dijabetesom na metforminu, tokom 6 godina. Rizik od infarkta miokarda smanjen je za 39%, a od šloga za 41%. Dobri kardiovaskularni efekti mogu se objasniti povoljnim dejstvom na lipide, insulinsku senzitivnost tkiva i aktivisanjem AMP protein kinaze sa brojnim kardiovaskularnim efektima.

Da li se metformin koristi u odraslih osoba sa tip 1 dijabetesom?

Za sada – vodiči ne savetuju.

Međutim, upotreba metformina u odraslih sa tip 1 dijabetesom može koristiti. To je pokazala REMOVAL studija koja je pratila 428 odraslih osoba, starijih od 40 godina sa najmanje 5 godina trajanja tip 1 dijabetesa tokom 3 godine. Studija je bila duplo slepa – 219 osoba je dobilo metformin, a 209 placebo. Pratio se razvoj ateroskleroze na karotidama, kao i drugi metabolički markeri. Nije nađena značajna razlika u intima-medija debljini karotida, ali je metformin oborio HbA1c (-0.24%), težinu (-1.17 kg) i LDL-holesterol (-0.13 mmol/l) i ukupnu dnevnu dozu insulina. Nije bilo razlika u promenama na očnom dnu, endotelnoj funkciji, niti je nađena razlika u hiperglikemijama.

Metformin će svakako naći svoje mesto u lečenju tip 1 dijabetesa, pošto je ustanovljeno da insulinska rezistencija sa ranom vaskularnom disfunkcijom može da postoji u mladima sa ovim oboljenjem, ne zavisno da li su mršavi ili debeli

B. Tiazolidinedioni (TZD):

Ovi lekovi popravljaju senzitivnost tkiva prema insulinu u masnom tkivu. U osoba sa tip 2 dijabetesom, adipociti su rezistentni na insulinski antilipolitički efekat. To dovodi do razgradnje triglicerida i oslobađanja slobodnih masnih kiselina. Oslobodene masne kiseline deluju toksično na β ćeliju i ometaju efekte insulina u jetri i mišićima. TZD deluju tako što smanjuju lipolizu i oslobađanje slobodnih masnih kiselina, a povećavaju lipogenezu u masnom tkivu. Takođe, inhibišu oslobađanje inflamatornih citokina, a povećavaju sekreciju adiponektina. Indirektno, ima efekat na preservaciju funkcije β ćelije.

Tiazolidinedioni su jedini pravi insulin senzitivizatori koji deluju u mišićnom tkivu, povećavajući iskorišćavanje glukoze i smanjujući postprandijalnu

glikemiju. U manjoj meri smanjuju hepatičku produkciju glukoze, smanjujući i glikemiju našte.

Nazivaju se skraćeno *glitazoni*. Ovde su do nedavno spadali pioglitazon (**Oglition, Actavis i Actos, Takeda**) i rosiglitazon (**Avandia**). Međutim, 2009. godine, rosiglitazon je povučen zbog povećanog rizika od popuštanja srca i infarkta miokarda. Pioglitazon je odobren za upotrebu od strane FDA 16. jula 1999. godine. Do sada se pokazalo da ima dobre kardiovaskularne efekte. Postoje novi glitazoni koji su u razvoju, npr. Rivoglitazon (Daiichi Sankyo).

Pioglitazon se dobro absorbuje, ne zavisno od uzete hrane. Maksimalna koncentracija postiže se za 1.5 sat. Vezuje se za protein plazme (97%) i sporo prelazi u druga tkiva. Metabolize se u jetri preko citohroma P450. Ne vrši indukciju, niti inhibiciju citohroma P450, pa ne utiče na metabolizam drugih lekova. Inaktivni metabolite se izbacuju stolicom. Tri aktivna metabolite imaju antihiperглиkemijska dejstva i produžavaju dejstvo leka, čiji je poluzivot 9 sati. Ne izlučuje se preko bubrega i može se koristiti i kod osoba sa terminalnim popuštanjem bubrega.

Pioglitazon se selektivno vezuje za nuklearni receptor, peroksizom proliferator-aktivisani receptor gama (PPAR- γ), povećavajući neoksidativni metabolizam ugljenih hidrata. Interakcijom sa nuklearnim receptorima moduliše transkripciju insulin senzitivnih gena, dovodeći do povećane sinteze glukoznih transportera GLUT 1 i 4, poboljšanog insulinskog signaliziranja, smanjenja slobodnih masnih kiselina i tumor nekrosis faktora alfa (TNF α). Pioglitazon deluje antiinflamatorno i antiaterogeno.

U manjoj meri pioglitazon se vezuje za PPAR- α , čime utiče na metabolizam lipida. Smanjuje nivo triglicerida i povećava HDL, slično dejstvu fibrata. Ne deluju na LDL i ukupni holesterol. Pioglitazon u masnom tkivu stimuliše konverziju preadipocita u adipocite. Smanjuje visceralno, a povećava subkutano masno tkivo. Može dovesti do povećanja težine.

Pioglitazon ima dobre kardiovaskularne efekte, ukoliko se poštuje osnovna kontraindikacija – popuštanje srca. U PERISKOP studiji pioglitazon u dozi od 15 – 45 mg je upoređivan sa glimepiridom u dozi od 2 – 4 mg u 541 ispitanika. Studija je trajala 18 meseci. Ustanovljeno je intravaskularnim UZ da pioglitazon dovodi do smanjenja volumena plaka i regresije ateroskleroze u koronarnim krvnim sudovima. U ACT NOW studiji, pioglitazon je značajno smanjio dijastolni pritisak, nivo transaminaza i povećao HDL holesterol. Takođe je smanjio debljinu medije karotida. Međutim, doveo je do zadržavanja tečnosti i stvaranja perifernih edema. U PROactive studiji koja je pratila 5238 ispitanika u 19 zemalja Evrope, uočeno je da:

- Pioglitazon ne povećava, niti smanjuje, pojavu prvog IM, CVI u osoba sa T2DM (kardiovaskularna neutralnost u T2DM bez KV događaja)
- Pioglitazon je efikasan u sekundarnoj prevenciji KV događaja u osoba sa T2DM (kardiovaskularni benefil u osoba koje su imale infarkt ili šlog).

Kojim ljudima se savetuje pioglitazon?

Osobama sa dijabetesom tip 2 i primarnim neuspehom na metforminu, koji imaju insulinsku rezistenciju, ili početno popuštanje bubrega (pa nemogu da koriste metformin), ili masnu jetru, a koji nisu imali popuštanje srca.

U poslednjem ADA/EASD algoritmu pioglitazon je na drugom koraku – može se kombinovati sa metforminom, ali dodati i kao “treći” lek u kombinaciji metformina i SU, DPP-4i, GLP-1RA, SGLT2 inh i insulina.

Šta je patofiziološki algoritam?

To je algoritam koji je usmeren na ispravljanje poremećaja u T2 dijabetesu. Za ovaj algoritam čulo se na predavanju Prof Ralfa DeFronza „From the triumvirate to ominous octate: The new paradigm for the treatment of type 2 diabetes“, na ADA godišnjem sastanku u San Franciscu 2008. godine.

Prema DeFronzu, u tip 2 dijabetesu postoje 8 poremećaja:

- Insuficijentna sekrecija insulina iz β ćelija pankreasa
- Prekomerna produkcija glukoze u jetri
- Insulinska rezistencija
- Oštećenje β ćelije slobodnim masnim kiselinama
- Nemogućnost inhibicije sekrecije glukagona
- Umanjen inkretinski efekat
- Povećana reapsorpcija glukoze u proksimalnim tubulima bubrega
- Poremećaj na nivou hipotalamusa u smislu poremećaja osećaja za sitost.

Idealna terapija za dijabetes tip 2 je ona koja u najvećoj meri ispravlja navedene poremećaje. To je upravo kombinacija pioglitazona, metformina i GLP-1 RA.

Koja je optimalna doza pioglitazona?

30 mg, jednom dnevno.

Najbolje je početi sa 15 mg i pratiti efekat na retenciju tečnosti i dobijanje u težini, uporedo sa smanjivanjem jutarnjih i postprandijalnih glikemija. Doza se potom povećava na 30 mg jednom dnevno. Sa ovom dozom je najveća efikasnost leka, a neželjeni efekti ne moraju biti ispoljeni. Sa ovom dozom se obično kombinuje sa metforminom. U slučaju da osoba ne podnosi metformin, a ima povišene jutarnje glikemije na dozi od 30 mg, može se pokušati sa 45 mg.

Za koje vreme je uočljiv efekat pioglitazona?

Efekat na poboljšanje glikoregulacije uočljiv je za 6 – 8 nedelja.

Pioglitazon smanjuje HbA_{1c} za 0,5 – 1,5%. To postiže tako što smanjuje nivo glikemije za 15%, a nivo insulinemije za 20%. Uzima se jednom dnevno, obično posle doručka.

Da li postoji fenomen izmicanja na pioglitazonu?

Postoji, ali nije tako brz kao na SU.

U osobe sa HbA_{1c} 8 – 8,5%, pioglitazon smanjuje HbA_{1c} za 1 – 1,5%. Efekat se održava tokom 6 godina! Naravno, ako se i osoba “održava”, odnosno pridržava dijetu, fizičke aktivnosti, antistres metoda i redovnog uzimanja lekova.

Da li se glitazoni mogu koristiti u prevenciji dijabetesa u osoba sa predijabetesom?

Mogu, mada se to retko čini.

Pioglitazon je efikasan u prevenciji dijabetesa u osoba sa intolerancijom glikoze. U ACT NOW kliničkoj studiji, koja je pratila 602 osobe sa predijabetesom tokom 2,4 godina, nađeno je da pioglitazon sprečava 1 slučaj dijabetesa tip 2 u 18 osoba sa predijabetesom, ali dovodi do edema i dobijanja u težini. U DREAM studiji, rosiglitazon u kombinaciji sa ramiprilom je smanjio pojavu dijabetesa za 62%.

Da li pioglitazon ima efekat na lipide?

Da.

Povećava neznatno LDL-holesterol, ali na račun većeg, manje atrogenog LDL holesterola. Donekle povećava HDL-holesterol i smanjuje trigliceride. Generalno gledano, pioglitazon ima povoljan efekat na lipide.

Da li se dobija u težini na pioglitazonu?

Da.

To je efekat lipogeneze i aktivacije PPAR γ koji stimulišu centre gladi u hipotalamusu. Prosečno dobijanje u težini je ~ 2 kg za godinu dana. Međutim, stimulacija PPAR γ dovodi do redistribucije masti iz visceralnog u subkutano tkivo i do mobilizacije masti iz jetre, mišića i pankreasa. U tom procesu se inhibišu inflamatorni citokini, tako da je neto efekat antiinflamatorni i preservacija β ćelija ostrvaca.

Kako se ogledaju povoljni kardiovaskularni efekti pioglitazona?

Pioglitazon ima antiinflamatorna i antiaterogena svojstva.

Smanjuje inflamatorne citokine – tumor nekrosis faktor α (TNF α) i interleukin 6. Ima povoljan lipidni efekat. Popravlja funkciju endotela. Nema direktno loše dejstvo na miokard.

Pioglitazon smanjuje značajno mortalitet nakon infarkta miokarda i šloga.

Da li pioglitazon izaziva hipoglikemiju?

Ne.

Slično metforminu, pioglitazon ne podstiče sekreciju insulina, te ne dovodi do hipoglikemija.

Koje je najčešće neželjeno dejstvo pioglitazona?

Retencija tečnosti, edemi, dobijanje u telesnoj težini.

Kontraindikovan je u osoba sa srčanom slabošću NYHA (New York Heart Association) 3 i 4.

Ostali neželjeni efekti su mišićna slabost, umor i povećana incidenca preloma u žena starijih od 65 godina.

Koliko je česta retencija tečnosti na pioglitazonu?

Kada se uzima kao monoterapija, edemi se javljaju u 3 – 5% osoba. Efekat je doznno zavistan. Međutim, kada se pioglitazon kombinuje sa SU ili insulinom, edemi su češći.

Kako se objašnjava pojava edema na pioglitazonu?

Sekundarno, zbog periferne vazodilatacije i stimulacije resorpcije natrijuma u tubulima bubrega. Retencija natrijuma povoljno reaguje na spironolakton. Kada se primete edemi na dorzumu stopala ili oko skočnog zgloba, vreme je da se doza pioglitazona smanji i uvede spironolakton.

Kolika je opasnost od razvoja kongestivne srčane slabosti na pioglitazonu?

U PROactive studiji, incidenca kongestivne srčane slabosti bila je 6%. Međutim, dobro je reagovala na klasično lečenje, upostavljanja pravilne diureze i nije bila praćena povećanim mortalitetom. To ukazuje, da ako se primeti i spreči retencija tečnosti, pioglitazon primarno ispoljava kardioprotektivna dejstva.

Kakav je efekat pioglitazona na bubreg?

Povoljan.

Pioglitazon smanjuje proliferaciju megangijalnih ćelija, akumulaciju matriksih proteina (kolagena, fibronektina) i faktore rasta koji su implikovani u oštećenju glomerula. Klinički, to se manifestuje održavanjem normalne glomerulske filtracije i smanjivanjem proteinurije.

Da li se pioglitazon može koristiti u bubrežnoj insuficijenciji?

Da.

Pioglitazon se ne metaboliše preko bubrega. Može se koristiti i kod osoba koje su na hemodijalizi.

Da li ima mesta upotrebe pioglitazona u masnoj jetri?

Da.

Pioglitazon iz jetre “izvlači mast”. Biopsijski ma-

terijal je pokazao smanjenje inflamacije i fibroze u nealkoholnom steatoznom hepatitisu.

Da li se pioglitazone koristi u sindromu policističnih jajnika?

Off-label.

Ima više manjih studija koje su pokazale da se kombinacijom metformina i pioglitazona ispravlja insulinska senzitivnost tkiva, smanjuje hiperandrogenemija i popravljaju hormonalni milje u PCOSu.

Kako se objašnjava efekat glitazona na metabolizam kosti?

Aktivacijom nuklearnih transkripcionih faktora PPAR- γ .

Oni se nalazi u stromalnim ćelijama, osteoklastima i osteoblastima. Aktivacijom PPAR- γ u stromalnim ćelijama dovodi do diferencijacije mezenhimne stem ćelije u adipocite, umesto u osteoblaste. Preko PPAR- γ , glitazoni smanjuju diferencijaciju osteoblasta, a stimulišu diferencijaciju osteoklasta,

što dovodi do povećane resorpcije kosti.

Povećan rizik od preloma dugih kosti na traumatu događa se kod postmenopauzних žena, a ne kod premenopauzних žena i ne kod muškaraca.

Da li je rešeno pitanje da li pioglitazon povećava rizik od karcinoma bešike?

Nije.

Prva naznaka nešto većeg rizika uočena je u PROactive studiji. Potom je FDA sproveo 2003 studiju bezbednosti, koja je trajala 4 godine. Nađeno je da upotreba pioglitazona duže od 2 godine neznatno povećava rizik od karcinoma bešike, koji se nalazi u ranom stadijumu (moguće zato što se traži). Sledile su epidemiološke studije. Na kraju i meta analize. I nema pravog odgovora.

Šta reći pacijentima? Da se jave lekaru ako primete krv u mokraći. Svaki put tražiti analizu urinu na hematuriju. Najbolje je individualno sa svakim pacijentom razmotriti korist i rizike terapije pioglitazonom (Tabela 33).

Tabela 33. Korist i rizik lečenja pioglitazonom

Korist	Rizik
<ul style="list-style-type: none">• Potentno i trajnije smanjenje HbA_{1c}• Smanjenje Insulinske rezistencije• Poboljšana funkcija β ćelije• Poboljšani KV rizik faktori• Smanjenje KV događaja u visoko rizičnih• Smanjenje KV događaja u onih sa oboljenjem bubrega• Smanjeno oštećenje jetre u NASHu	<ul style="list-style-type: none">• Povećanje u težini• Retencija tečnosti – kongestivna srčana slabost• Prelomi kosti• Karcinom bešike?

Literatura

1. Cusi K, Consoli A, DeFronzo RA. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endoc Metab* 1996;81:4059-67
2. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
3. Jones GC, Macklin JP, Alexander WD. Contraindications to the use of metformin. *Br Med J* 2003;326:4-5.
4. Wulffele MG, Kooy A, de Zeeuw D, Stehouwer CD, Gansevoort RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Intern Med* 2004; 256:1-14.
5. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351:1106-1118.
6. Bailey CJ. Treating insulin resistance in type 2 diabetes with metformin and thiazolidinediones. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 675-691
7. Sirinivasan S et al. Randomized double controlled trial of metformin for obesity and IR in children and adolescents. *JCEM* 2006; 91:2074.
8. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J et al in name of DREAM trial investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-1105.
9. Wilcox R, Bousser MG, Betteridge D; for the PROactive Investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone clinical trial in macroVascular Events 04). *Stroke*. 2007;38:865-873.
10. Erdmann E, Dormandy JA, Charbonnel B, et al; for the PROactive Investigators. The effect of pioglitazone on recurrent myocardial infarction in 2445 patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: results from the PROactive (PROactive 05) study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1772-80.
11. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, Gensini GF, Marchionni N. Pioglitazone and cardiovascular risk: a comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:1221-38.
12. Calvert JW, Gundervar S, et al. Acute Metformin Therapy Confers Cardioprotection Against Myocardial Infarction Via AMPK-eNOS-Mediated Signaling. *Diabetes* 2008;57:696-705.
13. Nissen SE, Nicholls SJ, et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:1561-73.

14. Schwartz S. Targeting the pathophysiology of type 2 diabetes: rationale for combination therapy with pioglitazone and exenatide. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:3009-3022.
15. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV et al. Randomised, placebo controlled trial of pioglitazone in non-diabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1176-1184.
16. Brunelli SM, Thadhani R, IKizler TA, Feldman HI. Thiazolidinedione use is associated with better survival in hemodialysis patients with non-insulin dependent diabetes. *Kidney Int* 2009;75:961-968.
17. Workhan M et al. Effect of pioglitazone versus insulin glargine on cardiac size, function and measures of fluid retention in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diab* 2009;8:15-20.
18. Juurlink DN, Gomes T et al. Adverse cardiovascular events during treatment with pioglitazone and rosiglitazone: population based cohort study. *Brit Med J* 2009;339:2942.
19. Yu-Xiao Yang. Do diabetes drugs modify the risk of pancreatic cancer? *Gastroenterology* 2009;137:412-15.
20. DeFronzo RA. Banting lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009;58:773-795.
21. Anfossi G, Russo I, Bonomo K, Trovati M. The cardiovascular effects of metformin: further reasons to consider an old drug as a cornerstone in the therapy of type 2 diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol* 2010;8:327-37.
22. Habib ZA, Havstad SL, Wells K, Divine G, Pladevall M, Williams LK. Thiazolidinedione use and the longitudinal risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:592-600.
23. Messaoudi SE, Rongen GA, de Boer RA, Riksen NP. The cardioprotective effects of metformin. *Curr Opin Lipidology* 2011;22:445-453.
24. Ryder RE. Pioglitazone and bladder cancer. *Lancet* 2011;378:1554
25. DeFronzo R, Tripathy D, et al for the ACT NOW study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011;364:1105-15.
26. Neuman A, Weill A, Ricordeau P et al. Pioglitazone an risk of bladder cancer among diabetic patients in France; a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012;55:1953-1962.
27. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care.* 2012;35:731-737
28. Seifarth C, Schehler B, Schneider HJ. Effectiveness of metformin on weight loss in non-diabetic individuals with obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2013;121:27-31.
29. Valsamakis G, Lois K, Kumar S, Mastorakos G. Metabolic and other effects of pioglitazone as an add on therapy to metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens)* 2013; 12:363-78
30. Napolitano A, Miller S, Nicholas AW et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 2014;9:e100778.
31. Glintborg D, Altinok ML, Mumm H, Hermann AP, Ravn P, et al. Body composition is improved during 12 months' treatment with metformin alone or combined with oral contraceptives compared with treatment with oral contraceptives in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:2584-2591
32. Stover L, Safrenek S, Neher J. Which patients with metabolic syndrome benefit from metformin? *Journal of Family Practice* 2016;65:832-834
33. DeFronzo RA, Buse JB, Kim T et al. Once-daily delayed-release metformin lowers plasma glucose and enhances fasting and postprandial GLP-1 and PYY: results from two randomised trials. *Diabetologia* 2016; 59:1645-1654
34. Brunkwall L, Orho-Melander M. The gut microbiome as a target for prevention and treatment of hyperglycaemia in type 2 diabetes: from current human evidence to future possibilities. *Diabetologia* 2017;60:943-951.
35. Gray SG, McGuire T, Cohen N, Little PJ. The emerging role of metformin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metabol* 2017;19:765-772.
36. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I et al on behalf of the REMOVAL trial team. Metformin in adults with type 1 diabetes: design and methods of reducing with metformin vascular adverse lesions: An international multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:597-609.
37. Filipova E, Uzunova K, Kalinov K, Vekov T. "Pioglitazone and the Risk of Bladder Cancer: A Meta-Analysis". *Diabetes Therapy* 2017; 8: 705-726.

LEKOVI KOJI DELUJU PREKO BUBREGA

Dijabetes podrazumeva još jedan poremećaj. Taj poremećaj se ogleda u preteranoj reapsorpciji glukoze iz proksimalnih tubula bubrega. U osoba koje nemaju dijabetes, bubreg normalno filtrira ~ 180 grama glukoze dnevno. Sva ova filtrirana glukoza se reapsorbuje nazad u krv u proksimalnim tubulama bubrega putem natrijum (sodijum) glukoznog transportera 2 (SGLT2). Aktivni transport glukoze odvija se i u distalnim tubulama, ali u 9 puta manjoj meri sa SGLT1. Natrijum glukozni transporteri sprečavaju gubitak natrijuma i glukoze putem mokraćne. Čak i kada postoji umerena hiperglikemija, renalni SGLT2 nastavlja da reapsorbuje glukozu i njene kalorije. Ovo se događa do glikemije ~ 10 mmol/l. Kada je glikemija viša, događa se glikozurija.

Kakav je poremećaj u tip 2 dijabetesu? Izgleda da SGLT2 “rade” efikasnije. Reapsorpcija glukoze u proksimalnim tubulama se događa i kada je glikemija 13 mmol/l. Znači, prag za glikozuriju je pomećen na ~ 13 mmol/l. Kod osoba sa tip 2 dijabetesom, filtrirana glukoza se vraća nazad u krv, a sa njom ostaju i kalorije.

Efekat florizina, leka za lečenje malarije, na povećanje glikozurije otkriven je slučajno u 19om veku. Florizin je izolovan iz kore drveta jabuke 1835. godine. Ustanovljeno je da ima efekat u bubrezima. Prvi put je definisan kao “antidijabetesni lek” 1987. godine. Potom je usledilo saznanje da ostvaruje efekat inhibicijom SGLT2, što dovodi do glikozurije. Porodična renalna glikozurija je oboljenje koje nastaje

Tabela 34. Generični SGLT2 inhibitori i njihovi kombinovani preparati.

SGLT2 inhibitori - doze	SGLT2 inh+metformin	SGLT2 inh+DPP-4 inh
Kanagliflozin (Invokana) 100 i 300 mg	Invokamet 50 ili 150/500 ili 1000 mg Invokamet XR 50 ili 150/1000 mg	
Empagliflozin (Jardians) 10 i 25 mg	Synjardy 5/500 ili 1000 mg 12.5/500 ili 1000 mg	Glyxambi (empagliflozin + linagliptin) 10 ili 25/5 mg
Dapagliflozin (Forxiga) 5 i 10 mg	Xigduo XR 5/500 ili 1000 mg 10/500 ili 1000 mg	Qtern (dapagliflozin + saksagliptin) 10/5 mg
Ertrugliflozin (Steglatro) 5 i 15 mg	Segluromet 2.5/500 ili 1000 mg 7.5/500 ili 1000 mg	Steglujan (ertrugliflozin + sitagliptin) 5 ili 15/100 mg

Tabela 35. Doziranje SGLT2 inhibitora zavisno od funkcije bubrega izražene kroz izračunatu glomerulsku filtraciju (eGFR).

eGFR ml/min	kanagliflozin	dapagliflozin	empagliflozin
> 60	100 – 300 mg	5 – 10 mg	10 – 25 mg
45 - 60	Maks. 100 mg	Ne preporučuje se upotreba	Ne preporučuje se
30 - 45			
< 30	kontraindikovano	kontraindikovano	kontraindikovano

SGLT2 mutacijom. Ovi pacijenti sa hroničnom glikozurijom nemaju drugo oboljenje, niti imaju simptome. Znači, hronična glikozurija ne mora da bude štetna, ako bi se indukovala lekovima! Tako se došlo do SGLT2 inhibitora, novih lekova u dijabetesu, koji deluju nezavisno od insulina. Oni se zovu još i gliflozini.

Danas postoje nekoliko registrovanih SGLT2 inhibitora: kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertrugliflozin i ipragliflozin (Tabela 34). Prvi SGLT2 inhibitor koji je dobio FDA dozvolu bio je kanagliflozin (Janssen Pharmaceuticals) – 29. marta 2013. godine. FDA dozvolu je potom dobio dapagliflozin (AstraZeneca) 8. januara 2014, a potom empagliflozin (Boehringer Ingelheim i Eli Lilly) 1. avgusta 2014. godine. Iako nije završena KV studija bezbednosti, ertrugliflozin je dobio FDA dozvolu 19. decembra 2017. Prema rezultatima kliničkih studija, svi oni imaju umerenu efikasnost u snižavanje HbA_{1c} (-0.6 do 1%). Međutim, imaju dodatno dobre efekte na snižavanje telesne težine, arterijskog pritiska i albuminurije. Mogu se kombinovati sa bilo kojim drugim oralnim ili injektibilnim antihiperglikemijskim agensom, pošto deluju ne zavisno od insulina. Registrovane su brojne kombinacije ovih lekova i još mnogo će ih biti.

Doziranje SGLT2 zavisi od funkcije bubrega (Table 35). Zbog toga se u kombinacijama sa metforminom koriste duplo manje doze, a u kombinaciji se DPP-4 inhibitorima pune doze leka. U ovoj tableti su moguće promene. To se odnosi na dapagliflozin, pošto je tek završena Declare studija.

SGLT2 su, uglavnom, bezbedni lekovi. Veoma su popularni, zbog izraženih povoljnih, a retkih neželjenih efekata (Tabela 36). Osnovno je da pacijent izbegava dehidraciju i da, ako se kombinuju sa in-

sulinom, ne smanjuje preterano dozu insulina. Od neželjenih efekata, potrebno je obratiti pažnju na pojavu genitalnih gljivičnih infekcija. Ona može biti prolazna, ali kod nekih pacijenata zahteva prekid terapije. Kardiovaskularna studija bezbednosti sa kanagliflozinom pokazala je nešto veću incidence preloma kosti i amputacija stopala, što je iniciralo FDA upozorenje. SGLT2 se mogu savetovati, sa oprezom, i osobama sa tip 1 dijabetesom.

Studije kardiovaskularne bezbednosti su završene za empagliflozin (EMPA-REG), kanagliflozin (CANVAS) i dapagliflozin (DECLARE-TIMI58). U toku je VERTIS za ertrugliflozin i FUSION za ipragliflozin. Pošto je bilo razlike u broju i tipu proučavanih ispitanika, što je dovelo do izvesnih razlika u ishodima, još uvek se diskutuje da li se može govoriti o klasnom efektu SGLT2 inhibitora na kardiovaskularni sistem.

Više od 32 % osoba sa T2DM ima kardiovaskularni rizik. Do nedavno, ateroskleroza je bila u fokusu. Sada je u fokusu i popuštanje srca. Kada se javi popuštanje srca, mortalitet se povećava 10 puta, a petogodišnje preživljavanje je samo 12.5%. Dvadeset prvi vek je doneo nove terapijske zahteve u pogledu lečenja osoba sa dijabetesom. To je smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta! A to je moguće sa SGLT2 inhibitorima i GLP-1RA. Da bi se sačuvao 1 život, potrebno je lečiti 39 osoba sa empagliflozinom 2.6 godina. Istovremeno, isti efekat se postiže lečenjem 71 osobe liraglutidom, 2.8 godina. A kakav je efekat statina i ACE inhibitora? Da bi se sačuvao 1 život, potrebno je lečiti 56 osoba sa 40mg simvastatina 5 godina, ili 32 osobe sa 10mg ramiprila za 4.5 godine.

Smanjenje umiranja od KV bolesti je novi klinički mandat za lečenje osoba sa T2DM.

Tabela 36. Dobri i loši efekti SGLT2 inhibitora

Povoljni efekti SGLT2 inhibitora	Neželjeni efekti SGLT2 inhibitora
<ul style="list-style-type: none"> • Umerena redukcija HbA_{1c} • Nizak rizik od hipoglikemija • Snižavanje arterijskog pritiska • Smanjenje telesne težine • Kardiovaskularni benefit 	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetesna ketoacidoza • Akutno popuštanje bubrega • Genitalne gljivične infekcije • Mogući prelomi kosti • Amputacije stopala

EMPA-REG (REG je skraćena za Reduced Excursions of Glucose) studija je prva studija koja je pokazala kardiovaskularnu nadmoć antidijabetesnog leka u odnosu na placebo. Rezultati su prikazani na godišnjem sastanku Evropske asocijacije za proučavanje dijabetesa (EASD) u Štokholmu 2015. godine. U studiji, koja je trajala 3,1 godinu, učestvovalo je 7020 ispitanika koji su dobili 10 mg, 25 mg empagliflozina ili placebo. Čak 99% ispitanika je pre uključanja imalo KV oboljenje (76% koronarnu bolest i 47% infarkt miokarda). Empagliflozin je smanjio primarni kompozitni cilj (kardiovaskularna smrt, ne fatalni infarkt i moždani insult) za 14%. Ovaj cilj je postignut zbog značajnog smanjenja kardiovaskularne smrtnosti, dok nije nađena značajna razlika u odnosu na placebo, za pojavu ne fatalnog infarkta i šloga. Kardiovaskularna smrtnost je smanjena za 38%, a smrt zbog bilo kog drugog razloga za 32%. Hospitalizacije zbog popuštanja srca smanjenje su za 35%. Empagliflozin je smanjio pojavu albuminurije i progresiju bubrežne slabosti. Svi ovi efekti podjednako su bili izraženi na dozi od 10 i na 25 mg. I što je najvažnije, prednost u odnosu na placebo uočila se već nakon 3 meseca uzimanja leka

Ovakvi rezultati antidijabetesnog leka bili su iznenađenje i za kardiologe. Empagliflozin se pokazao moćnijim od statina! Statini ostvaruju svoj povoljan efekat na smanjenje infarkta i šloga (ukupna redukcija događaja ~ 20%) tek nakon 1 – 2 godine lečenja. Nemaju tako impresivan efekat na smanjenje kardiovaskularnog mortaliteta (-13%) i ukupne smrtnosti (-9%). Povoljni efekti empagliflozina manifestuju se brže od β blokatora (efekat nakon 3 – 6 meseci). Eplerenon, diuretic koji blokira aldosterone receptore, smanjuje pojavu popuštanja srca u osoba sa dijabetesom "tek" za 17%. Pošto je samo 10% pacijenata pre uključanja u EMPA-REG studiju imalo epizodu popuštanja srca, empagliflozin je viđen kao potencijalni lek za sprečavanje srčane dekompenzacije u visoko rizičnih pacijenata. Za sada, empagliflozin jedini ima indikaciju za prevenciju kardiovaskularnog mortaliteta.

Sa nestrpljenjem su se očekivali rezultati CANVAS studije, koja je trajala 6 godina. Ona je uključila 10142 ispitanika, od kojih je samo 66% imalo KV događaj na uključanju, a ostali su imali "samo" rizik za KVO. Dužina trajanja dijabetesa (~ 13 godina) bila je za 3 godine duža od ispitanika u EMPA-REGu. Primarni kompozitni cilj na kanagliflozinu je, takođe, smanjen za 14%, ali je KV smrtnost smanjena za "samo" 13%. Razdvajanje kriva u odnosu na placebo dogodilo se tek nakon 12 meseci, što bi govorilo da je kanagliflozin više delovao na aterosklerozi. Kanagliflozin je takođe imao dobre renalne efekte. Ono što je bacilo senku na ovaj lek, koji je i dalje jako po-

pularan u Americi, je povećanje u incidenci amputacija donjih ekstremiteta i preloma kosti. Objašnjenja se traže u hemokoncentraciji zbog osmotske diureze, dužem trajanju dijabetesa, povećanju nivoa fosfata i sekundarnom hiperparatiroidizmu.

Rezultati DECLARE-TIMI 58 u objavljeni na američkom kongresu kardiologa novembra 2018 godini. Ova studija je uključila 17,160 ispitanika, od kojim 10,186 nije imalo kardiovaskularno događaj (59%), već samo rizik. Praćeni su 4,2 godine. U ovom studiji, sa "manje kardiovaskularno teškim pacijentima", dapagliflozin nije značajno smanjio "stadardni" primarni kompozitni cilj (kardiovaskularni mortalitet, nefatalni infarkt miokarda i nefatalni šlog). Malo je falilo! Da je studija trajala duže, to bi se verovatno pokazalo. Međutim, dapagliflozin jeste značajno smanjio drugi kompozitni cilj koji se sastojao iz kardiovaskularne smrti i popuštanja srca, i to za 17%. Ovaj efekat je postojao i u grupi ispitanika sa preživljenim aterosklerotičnim KV događajem i u onih sa KV rizikom. Takođe, smanjenje kardiovaskularne smrti i popuštanja srca je bilo značajno u osoba sa oboljenjem bubrega. Dapagliflozin u DECLARE studiji je smanjio renalni kompozitni cilj za 24%. Nije bilo značajnog smanjenja samo kardiovaskularne smrti i smrti od bilo kog uzroka.

Klasni efekat SGLT2 inhibitora na popuštanje srca i renalne ishode, verovatno postoji. To je pokazala meta analiza iz novembra 2018.

Međutim, moguće je da postoji razlika u SGLT2 inhibitorima u pogledu efekta na glavne kardiovaskularne događaje (MACE). Ukoliko osoba sa T2DM ima preživljeni kardiovaskularni događaj, nastao na terenu ateroskleroze, dobiće zaštitu od SGLT2 inhibitora, u smislu smanjenja srčane smrti i ukupnog mortaliteta. Što je pacijent KV ugroženiji, SGLT2 inhibitori će mu više pomoći! Ukoliko pak, osoba ima rizik faktore (pušenje, dislipidemiju, hipertenziju, godine života), SGLT2 inhibitori moguće neće sprečiti kardiovaskularnu smrt, ali će sprečiti popuštanje srca i bubrega. Rano je govoriti o primarnoj prevenciji sa SGLT2 inhibitorima. Ona bi podrazumevala smanjenje kardiovaskularnog i ukupnog mortaliteta, kao i hospitalizacija zbog popuštanja srca i smanjenje renalnih ishoda, u osoba sa T2 dijabetesom i kardiovaskularnim rizik faktorima. Da je DECLARE studija duže trajala i da se dobila superiornost i za velike kardiovaskularne događaje, mogli bismo da govorimo o primarnoj prevenciji sa dapagliflozinom.

Ovakvi rezultati kardiovaskularnih studija sa SGLT2 inhibitorima pomerili su fokus u dijabetologiji. Efikasnost leka se i dalje gleda kroz HbA1c. Ali, dugoročna efikasnost leka se gleda kroz preživljavanje. A to je čoveku važno – koliko mu je još preostalo od života. Sa pojavom SGLT2 inhibitora i GLP-1RA,

razmišljanje o terapiji dijabetesa se pomerilo, ne samo na kardiovaskularne ishode, već i na renalne i hepaticne! Čovek koji je imao KV oboljenje i popuštanje bubrega, ranije se smatrao životno "izgubljenim". Ovi novi lekovi mogu da produže život, upravo ovakvim bolesnicima.

Lečenje dijabetesa tip 2 je pravi izazov!

SGLT2 inhibitori su ispitivani i u T1 dijabetesu. Studija koja je urađena sa Dapagliflozinom u T1DM pokazala je značajno sniženje HbA1c i na dozi od 5mg i na 10mg, tokom 24 nedelja. Ukupna dnevna doza insulina je značajnog smanjena, kao i telesna težina. Pri tome, nije nađena veća učestalost ketoacidoze i hipoglikemija. Očekuje se da dapagliflozin prvi dobije registraciju za upotrebu u T1 dijabetesu, već 2019 godine.

Kolika je efikasnost SGLT2 inhibitora? Da li postoji fenomen izmicanja?

Umerena je efikasnost, ali nema efekta izmicanja, tokom 4 godine.

Prosečno smanjenje HbA1c na SGLT2 inhibitorima iznosi 0.6 – 1%. U poređenju sa derivatima SU, efikasnost je slabija, naročito u početku. SU snažno obara glikemije u početku, što se svim pacijentima jako dopada. Međutim, efekat nije dugotrajan. Kroz kliničke studije dokazano je da se ovaj efekat, na dapagliflozinu npr., održava 4 godine.

Da li SGLT2 inhibitori indukuju hipoglikemije?

Ne. Mehanizam dejstva ovih lekova je ne zavistan od insulina. Takođe, podstiču sekreciju glukagona. Sve ovo smanjuje hipoglikemije. Naravno, pod uslovom da se ne kombinuju sa derivatima SU, meglitinidima ili insulinom.

Kakav je mehanizam gubitka u težini na SGLT2 inhibitorima?

Direktan i indirektan.

Direktan mehanizam podrazumeva odliv kalorija glikozurijom. Prosečni gubitak iznosi 70 gr glukoze dnevno ili 280 kcal. Nije malo!

Indirektno posmatrano – šta se troši za energiju ako to nije glukoza? Troše se deponovane masti! Svaki povećani metabolizam masti indukuje ketozu. Upotreba SGLT2 inhibitora ima efekat kao ketogena dijeta; ketoni u krvi smanjuju apetit.

Koliki je prosečan gubitak u telesnoj težini i da li se dugo održava?

Nije tako impresivan kao sa GLP-1 RA, ali se dugo održava.

Postepeni gubitak u telesnoj težini i duži osećaj nedostatka apetita dovodi do gubitka u težini od 3.65

kg. Efekat je postojan i u slučaju dapagliflozina npr., održava se 4 godine. Gubitak se odnosi na visceralno masno tkivo, što smanjuje inflamatorne adipokine.

Kakav je efekat SGLT2 inhibitora na lipide?

Čudan.

Povećavaju LDL holesterol, ali povećavaju i HDL holesterol.

Koliko se pojačava mikcija na SGLT2 inhibitorima?

Ne mnogo.

Prosečno povećanje diureze iznosi 400 ml dnevno, a to odgovara jednoj mikciji. Pacijenti čak i ovo registruju kao gubitak u težini ili opisuju kao "splasnjavanje nadutosti tela".

Kakav je "normalan" nalaz u urinu za osobu koja je na SGLT2 inhibitorima?

Normalan nalaz je glikozurija.

Postavlja se pitanje – da li je normalan nalaz i ketonurija? Nije. Ali, ako se javi, treba preduzeti akciju. Može se privremeno prekinuti terapija. A može se pristupiti većem uzimanju težnosti i malo više ugljenih hidrata.

Kako se oseća čovek koji koristi SGLT-2 inhibitora i ima euglikemijsku ketoacidozu?

Oseća se jako loše. Ima mučninu, povraća i u opšte lošem stanju je. Ako je povraćanje takvo da nije moguća rehidracija peroralnim putem, potrebno je pacijenta primiti u bolnicu.

Koliko se smanjuje sistolni arterijski pritisak na SGLT2 inhibitorima?

Smanjuje se za 3.69 mmHg i održava 4 godine.

Možda ovo nije toliko mnogo, ali za mnoge pacijente to znači smanjenje doze antihipertenziva.

Kakvi su renalni efekti SGLT2 inhibitora?

Povoljni – a objašnjavaju se direktnim i indirektnim dejstvom.

Direktno, sprečavaju hiperfiltraciju, tubularnu hipertrofiju i toksičan efekat glukoze u tubulima. Takođe, smanjuju spazam aferentne arteriole i intraglomerulski pritisak. Na taj način, smanjuju i albuminuriju.

Indirektno popravljaju insulinsku senzitivnost na nivou bubrega, uz sav povoljan efekat bolje glikoregulacije, smanjenog pritiska, težine i mokraćne kiseline.

Nije poznato da li imaju efekat na sistem renin-angiotenzin i da li sprečavaju nefrolitijazu.

Kako se prati funkcija bubrega na SGLT2 inhibitorima?

Neophodno je proveriti eGFR pre početka terapije.

Ako je eGFR > 60 ml/min proverava bubrežne

funkcije (eGFR i albuminurija) radi se jednom godišnje. Ako je $eGFR \leq 60$ ml/min, videti tabelu 35 vezano za uvođenje lekove iz ove grupe. Tada se bubrežna funkcija proverava 2 – 4 puta godišnje.

Da li SGLT2 inhibitori imaju efekat na steatozu i fibrozu jetre?

Izgleda da imaju. To je logičan zaključak svih povoljnih metaboličkih efekata. Međutim, ispitivanja su u toku.

Kako se objašnjavaju fantastični rezultati empagliflozina na smanjenje KV smrtnosti od 38%?

I dalje se to ispituje. Objašnjenje uključuje više povoljnih efekata što, sa pravom, daje SGLT2 inhibitorima ime “super goriva za srce”:

Metabolički efekti – smanjenje HbA_{1c}, težine, visceralnog masnog tkiva i mokraćne kiseline,

Hemodinamski efekti – osmotska diureza, simpatoliza, smanjenje sistolnog pritiska i opterećenja volumenom

Hormonski efekti – povećanje sekrecije glukagona. Metabolizam glukoze se menja ka oksidaciji masnih kiselina i sintezi ketonskih tela. Takođe, postoji porast eritropoetina što dovodi do hemokoncentracije i poboljšane kardijalne funkcije. Na kraju, postoji i modulacija aktivnosti sistema renin angiotenzin aldosteon.

Popravljanje metabolizma i bioenergetike miokarda – poboljšana isporuka i potrošnja kiseonika u miokardu, inhibicija Na/H pumpe

Kako se objašnjava povoljan efekat SGLT2 inhibitora na sprečavanje srčane insuficijencije?

Efekat se ne može objasniti samo hemodinamskim i metaboličkim efektom. Postoji efekat na natrijum-vodonični izmenjivač i na glukagon.

U bubrežima gliflozini deluju i na natrijum-vodonični izmenjivač, koji je odgovoran za absorpciju natrijuma nakon filtracije u proksimalnim tubulama. Dejstvo ovog izmenjivača je značajno povišeno u osoba sa popuštanjem srca. To može objasniti rezistenciju na diuretike i endogene natriuretske peptide. U srcu, empagliflozin inhibiše natrijum – vodoničnu izmenu, što smanjuje hipertrofiju, fibrozu, remodelovanje i sistolnu disfunkciju.

SGLT2 inhibitori podstiču sekreciju glukagona. Ovo dovodi do povećane endogene produkcije glukoze, koja je izvesan izvor energije, obzirom na glikozuriju. Glukagon podstiče i lipolizu sa oslobađanjem slobodnih masnih kiselina. U dijabetesnoj kardiomiopatiji postoji porast upotrebe masnih kiselina i oslanjanje na glikolizu, zbog promene u mitohondrijama i smanjenje efikasnosti kontrakcije. Miokard koji je u stadijumu popuštanja koristi ketonska tela

u energetske svrhe. Ketonska tela su “super gorivo” jer oslobađaju energiju efikasnije od masnih kiselina i glukoze.

Da li empagliflozin može da poboljša kardiovaskularni ishod u osoba sa tip 2 dijabetesom bez dokazanog kardiovaskularnog oboljenja?

Nema odgovora na ovo pitanje.

U EMPA-REG studiji, 1% ispitanika nije imalo KV oboljenje na uključenju. Čak i kod njih, uočeno je smanjenje KV mortaliteta i ukupnog mortaliteta. Ali, to nije dovoljno da bi se empagliflozin preporučio i kod osoba bez KVO, radi primarne prevencije.

Nema ni preporuka da se kod svake osobe sa tip 2 dijabetesom radi skrining za KV oboljenje. Koji bi bio minimum skrininga za otkrivanje KV bolesti (UZ srca, Doppler karotida, ASPI) – ostaje da lekar odredi.

Preporuka ADA/EASD iz 2018 je da se empagliflozin ili liraglutid daju osobama sa tip 2 dijabetesom i aterosklerotskim KV oboljenjem, popuštanjem srca i/ili bubrega

Da li empagliflozin može da poboljša kardiovaskularni ishod kod osoba sa KV oboljenjem, ali bez dijabetesa?

Nije poznato.

Literatura

1. Marsenic O. Glucose control by the kidney: an emerging target in diabetes. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:875-883.
2. Vallon V, Sharma K. Sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010;19:425-431.
3. Hummel CS, et al. Glucose transport by human renal Na/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2011;300:C14-21.
4. Merlin TC. Renal effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2014 Jun; 5: 53-61
5. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUT-COME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New Engl J Med.* 2015;373:2117-2128.
6. Del Prato et al. Long-term glycemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diab Obesity & Metabol* 2015;17:581-590.
7. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 323-334
8. E. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, et al. Shift to fatty substrate utilization in response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in subjects without diabetes and patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2016;65:1190-1195
9. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA Cardiol.* 2017;2:1025-1029

10. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New Engl J Med.* 2017; 377:644-657.
11. Solini A et al. Dapagliflozin modulates glucagon secretion in an SGLT2-independent manner in murine alpha cells. *Diabetes Metab* 2017; 43: 512-520
12. Staels B. Cardiovascular protection by sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: potential mechanisms of action. *Am J Med* 2017;130:S30-S39
13. Birkeland K, Jorgensen ME, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017.
14. Dandona P, Mathieu C, Phillip M et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:864-876.
15. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC et al. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes: where do we go from here? *Diabetes Care* 2018;41:14-31.
16. Masri EL, Ghosh S, Jaber LA. Safety and efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors in type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diab Res Clin Prac* 2018; 137:83-92.
17. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation.* 2018; 137: 119-129
18. Chang HY, Singh S, Mansour O, Baksh S, Alexander GC. Association between sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and lower extremity amputation among patients with type 2 diabetes. *JAMA Intern Med.* 2018; 178: 1190-1198
19. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al for the DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *NEJM* 2018; DOI: 10.1056/NEJMoa1812389
20. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systemic review and meta analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2018; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)

INSULIN

Paul Langerhans, nemački patolog, prvi je opisao ostrvca pankreasa 1869. godine tokom rada na svom doktoratu. Umro je od tuberkuloze u 41 godini života, a da niko nije obratio pažnju na njegovo otkriće. Identifikacija pankreasa kao uzročnika šećerne bolesti od strane Oskara Minkowskog i Josefa von Meringa objavljena je 1889. godine. Nicolae Paulescu, rumunski fiziolog, prvi je davao ekstrakt pankreasa, pankreatin, životinjama koje imaju dijabetes. Radovi su mu zaustavljeni 1916. godine, a objavio ih je avgusta 1921. godine. Tokom 1922, objavio je 4 rada o efektima pankreatina. Patentirao je metod proizvodnje pankreatina 10. aprila 1922. godine kod Ministarstva industrije i trgovine Rumunije. Profesor Paulescu je umro 1931. godine. Pankreatin nije nikada primenjen u ljudi. I danas se vodi polemika oko toga ko je prvi otkrio insulin.

Zaslugom više naučnika, Federika Bantinga, Charles Besta, Philipa Colipa i John Macleoda, insulin je izolovan i sintetisan 1921. godine. Insulin je prvi put dat čoveku, 13 godišnjem dečaku Leonardu Tompsonu, 11. januara 1922. godine u Opštoj bolnici u Torontu od strane dr Kempbela. Prvu industrijsku proizvodnju insulina započeli su hemičari iz kompanije Eli Lilly 1923. godine. U Americi, taj prvi insulin, zvao se Iletin (Insulin, Lilly). Inače, kompaniju je osnovao farmakolog, ratni veteran, Eli Lilly, 1896 godine. Do proizvodnje insulina, bila je poznata po proizvodnji kinina, leka protiv malarije, prvih kapsula za lekove i polio vaccine. Insulin je proizvod koji je kompaniji Eli Lilly dao vetar u krila razvoja.

Šta se događalo u Evropi? August Krogh, profesor na Univerzitetu u Copenhagenu, koji je dobio Nobelovu nagradu iz fiziologije 1920 godine, kontaktirao je Profesora MacLeoda vezano za proizvodnju insulina. Njegova žena, Dr Marie Krogh, koja je imala tip 2 dijabetes, kontaktirala je svog kolegu Dr Hans Christian Hagedorna, da ga zainteresuje za insulin. Krogh i Hagedorn su prvi put ekstrahovali insulin u Kroghovoj laboratoriji, a primenili su ga na ljudima marta 1923. godine. Obojica su ostavili svoja prethodna istraživanja i posvetili se proizvodnji insulina u novoj, većoj laboratoriji, koja je nazvana Nordisk Insulinlaboratorium. Godina 1923 je godina koja se uzima za godinu kada je osnovan Novo Nordisk. U februaru 1924, Nordisk postaje nezavisna institucija kojom rukovode Krogh, Hagedorn and Kongsted. Jedno je napraviti insulin, drugo je osmisliti proizvodnju insulina. Nordisk Laboratorija je za to angažovala dva brata Harald i Thorvald Pedersena. Prvobitna saradnja se prekida i dvojica braca počinju porodičnu proizvodnju insulina 1924. Svoj insulin su nazvali Novo i osmislili su i Novo brizgalicu. Porodična firma raste i 1936. godine imali su 56 zaposlenih. Nordisk se, takođe, razvijao. Međutim, insulin je bio kratkotrajni insulin.

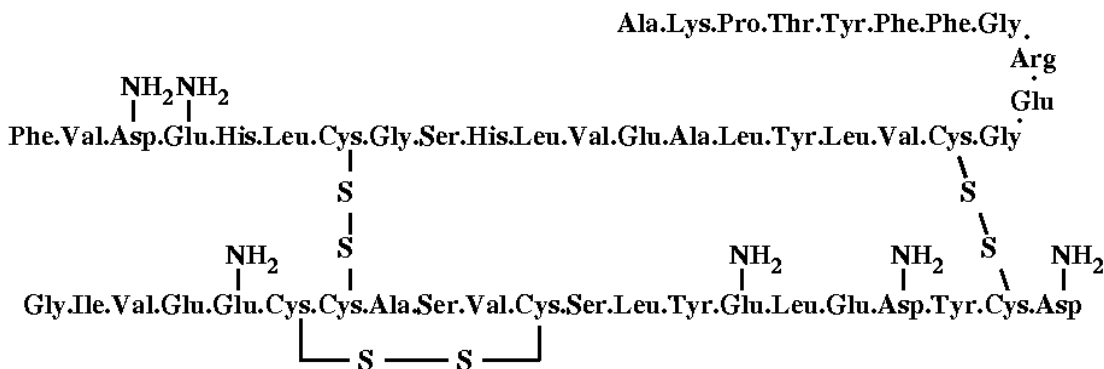
Hagedorn i njegov kolega Norman Jensen, 1936. godine, izolovali su protamin, protein iz rečne pastrmke. On je produžio dejstvo kratkog insulina. E P Joslin je 1937. godine napisao da je otkriće protamina, isto toliko važno kao otkriće insulina. Dodatak cinka protaminu, kao neutralizatora, omogućilo je upotrebu insulina, nakon "mućkanja". Ovo je bilo

otkriće kanadskih naučnika D A Scotta i M A Fisher. Tako je nastao dugodelujući protamin cink insulin. Kakva su to bila uzbudljiva vremena! Nordisk je 1932. godine, osnovao Steno Memorial Hospital, bolnicu za lečenje obolelih i istraživanje u dijabetesu. Novo je 1938. takođe osnovao Hvidore diabetes sanatorijum, koji je kasnije promenio ime u Hvidore hospital. Spojili su se 1992. godine u Steno Diabetes Center, koji su mnogi lekari posetili.

Tokom prvih 50 godina, insulin je bio ekstrahovan iz goveđeg i svinjskog pankreasa. Od 1946. godine proizvodi se izofan insulin ili NPH (Neutral Protamin Hagedorn) insulin. To je suspenzija kristalnog insulina i protamina. Insulin lente je suspenzija kristalnog insulina sa cinkom. Sintetisao ga je Hallas-Moller 1950. godine. On se danas više ne proizvodi. Visoko prečišćeni monokomponentni (MC) insulini u upotrebi su bili od 1970. godine. Ni njih više nema. Na tržištu su danas humani insulini, i to od 1980. godine.

Insulin je prva belančevina čiji je raspored aminokiselina u potpunosti opisan 1953. godine od strane engleskog biohemičara Fredericka Sangera (Slika 13). Ovaj naučnik je jedini naučnik koji je 2 puta primio Nobelovu nagradu, 1958. godine za strukturu proteina, pre svega insulina i 1980. za strukturu nukleinskih kiselina. Umro je 19. novembra 2013.

Slika 13. Molekula insulina sa svim aminokiselinama



Goveđi insulin se razlikovao od humanog u 3 aminokiseline, a svinjski insulin u jednoj. Goveđi insulin je u A lancu u poziciji 8 imao alanin, a u poziciji 10 valin, dok je u B lancu u poziciji 30 imao alanin. Human insulin ima u A lancu u poziciji 8 treonin, a u poziciji 10 izoleucin, dok u B lancu u poziciji 30 ima treonin. Svinjski insulin je imao isti redosled aminokiselina A lanca, kao humani, a u B lancu, u poziciji 30 imao je alanin. Rekombinantna DNK tehnologija omogućila je biosintezu humanog insulina, dodavanjem gena humanog proinsulina u kulturu gljive pivskog kvasca, *Saccharomyces cerevisiae*, ili u kulturu nepatogenog soja *Escherichia coli*. Time je stvorena mogućnost ekonomičnog i jednostavnog dobijanja humanog insulina. Danas

postoje više proizvođača HM insulina, mada su prognoze epidemiološkog širenja dijabetesa takve, da se predviđa čak nedostatak insulinske terapije za lečenje ljudi. Cena insulina nije mala!. Čak i u bogatim zemljama, insulin ne mogu svi da plate.

Pen terapija je pojednostavila primenu insulina i edukaciju. Prvi pen uveden je u upotrebu 1985. godine. Danas je pen terapija standard. Bezbolno i precizno doziranje insulina putem pena olakšalo je široku primenu i intenziviranje insulinske terapije. Biosinteza humanog insulina, razvoj pen brizgalica i otkriće analoga, načinili su pravu revoluciju u insulinskoj terapiji.

Koje su karakteristike savremenih humanih insulina?

Visoka prečišćenost i stabilna koncentracija.

Savremeni humani insulini su visoko prečišćeni 100 jedinični insulini. U svetu se obeležavaju kao U-100.

Šta to znači?

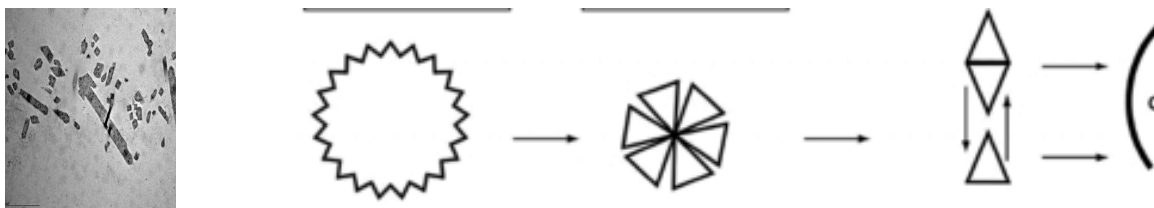
Human insulini se doziraju u internacionalnim jedinicama (i.j. ili IU – international units, na engleskom). Jedinica insulina je uvek konstantna i označava određenu aktivnost insulina koja je uvek ista, nezavisno od tipa i koncentracije insulina.

Šta se tačno događa sa endogenim insulinom?

Endogeni insulin se oslobađa iz β ćelija pankreasa, pulsatilno, oko 5.5 – 1.0 j/č. To održava preprandijalnu glikemiju u rasponu 3.9 – 6.1 mmol/l. Bazalna endogena sekrecija insulina smanjuje se od ponoći do 03 časa, a povećava za 20 – 30% pred zoru.

Sekretovani endogeni insulin prelazi u portnu cirkulaciju i direktno deluje u jetri. Hepatociti su izloženi 3-4 puta većoj koncentraciji endogenog insulina, nego drugi organi. Jetra ekstrahuje 60% insulina, a ostatak ulazi u sistemsku cirkulaciju i deluje oko 1 sat. Heksameri insulina se cepaju u dimere i aktivne monomere. Bubrež razgrađuje preostali insulin u sistemskoj cirkulaciji.

Slika 14. NPH insulin – ubrizgavanje preformiranih precipitata kristala insulina i njihovo razlaganje u heksamere, dimere i monomere u potkožnom tkivu



Šta se tačno događa sa insulinom nakon primanja subkutanom injekcijom?

Egzogeni insulin se iz potkožnog tkiva resorbuje u krv i odlazi u sistemsku cirkulaciju. U različitim tkivima se vezuje za insulinski receptor, da bi ostvario svoje dejstvo. Razgrađuje se oko 60% u bubrezima, a oko 40% u jetri.

U poređenju sa endogenim insulinom, egzogena insulinska terapija ostvaruje perifernu hiperinsulinemiju, a hepatičnu hipoinsulinemiju. Ovaj efekat je najmanje izražen sa insulinskim analogom - insulinom detemir.

Poremećaj funkcije bubrega utiče na dejstvo insulina. Svako povećanje kreatinina ukazuje da je produženo dejstvo endogenog i egzogenog insulina.

Šta je heksamer, a šta monomer insulina?

Insulin se sintetiše u β ćelijama i čuva u vidu heksamera. Heksamer čine 6 molekula insulina. To je inaktivni, stabilni oblik insulina koji se nalazi u insulinskim granulama. Aktivni oblik insulina je monomer. Monomer se vezuje za insulinski receptor. Brzina konverzije heksamera u monomer čini glavnu razliku između insulinskih preparata. Ukoliko sintetski insulin sadrži više monomera, njegovo dejstvo je brže.

U kojem obliku se nalaze HM insulin?

Insulini humanog porekla su bistri rastvori ili suspenzije.

Insulini kratkog dejstva su bistri rastvori kristalnog insulina. To su kisele molekule insulina čiji je pH 4.5.

Izofan ili NPH insulin je suspenzija kratkodjeljućeg insulina, protamina i cinka. Protamin dovodi do precipitacije kristala insulina, dok cink produžava dejstvo insulina, usporavajući razlaganje heksamera u dimere i monomere. NPH insulini, koji se nalaze u karpulama ili penovima, sadrže precipitirane kristale insulina (Slika 14). Pre ubrizgavanja, moraju se promućkati, da bi se rastvor homogenizovao.

Premiksi ili bifazni insulini su mešavine insulina kratkog dejstva i izofanskog insulina u razmeri, obično 25:75 ili 30:70.

Koliko deluju insulini kratkog dejstva?

Insulini kratkog dejstva (u anglosaksonskoj literaturi zovu se regularni insulini) sadrže heksamere

i monomere. Monomeri omogućavaju brzi početak dejstva. Heksameri se u potkožnom tkivu postepeno cepaju u monomere.

Nakon sk davanja postepeno se apsorbuju i dostižu maksimum dejstva za $\frac{1}{2}$ do 1 čas. Maksimalno dejstvo traje 2 – 4 časa. Potom se heksameri razgrađuju, pa ukupno dejstvo traje oko 5 – 8 časova (Slika 15).

Pošto pokrivaju dejstvo obroka, zovu se bolusni ili prandijalni insulini.

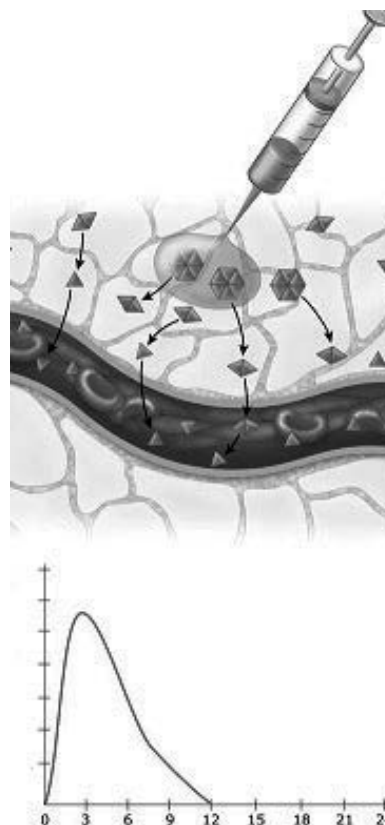
Ukoliko se daju intravenski, poluzivot insulina je nekoliko minuta. Zato se daju putem iv infuzije u rastvoru glukoze ili fiziološkom rastvoru, za lečenje ketoacidoze, hiperosmolarne kome ili hiperkalijemije.

Kada se daje bolusni HM insulin?

Obično se daje oko 30 minuta pre obroka.

Ovo je teško za mnoge osobe. Neko može da zaboravi da je dao insulin, da zakasni ili preskoči obrok, što može dovesti do hipoglikemije.

Slika 15. Heksameri i monomeri u potkožnom tkivu nakon sk injekcije bolusnog insulina



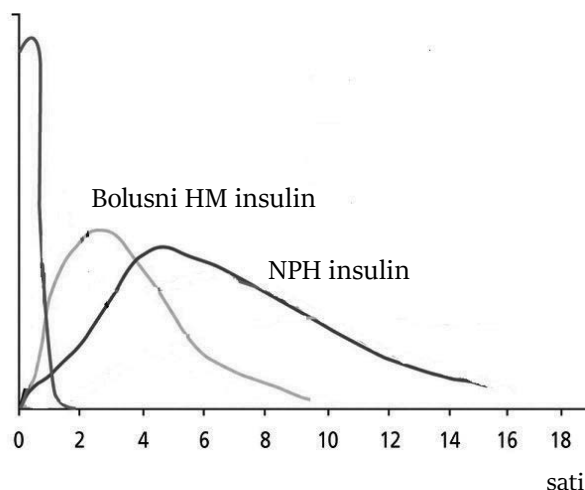
Koliko deluju suspenzije insulina?

Protamin i cink usporavaju apsorpciju insulina iz potkožnog tkiva, pošto drže precipitate kristala insulina više u obliku heksamera. Tako produžavaju njegovo dejstvo.

Insulinske suspenzije ili srednje dugo-delujući insulini, aplikuju se isključivo supkutanim putem. Njihovo dejstvo počinje za 1 - 2 časa, maksimalno dejstvo traje 4 - 10 časova, a gubi se nakon 14 sati (Slika 16). Ovi insulini se nazivaju bazalni insulini, pošto drže normalnu glikemiju između obroka i tokom noći. Obično se daju 2 puta dnevno. U obliku suspenzije postoje fiksne insulinske mešavine. Fiksne insulinske mešavine se nazivaju premiksima ili bifaznim insulinima.

Slika 16. Fiziološko dejstvo insulina i dejstvo bolusnog HM i NPH insulina

Fiziološko dejstvo insulina



Šta je najveća prednost insulinske terapije?

Pouzdanost, bezbednost i laka titracija.

Insulin je upotrebi od 1921 godine! To je pouzdan i bezbedan lek, bez interakcija sa drugim lekovima. Nema kontraindikacija za insulinsku terapiju.

Insulinska terapija primenjena putem pena je bezbolna, ukoliko se koristi iglica za jednokratno davanje insulina. 1 iglica = 1 korišćenje. Prilikom uboda nove iglice nadražuju se receptori za dubok pritisak, a ne receptori za bol. Svaka iglica ima zaštitni silikonski sloj koji sprečava direktan kontakt metala sa tkivom. Međutim, ukoliko se jedna iglica koristi više puta može doći do ljuštenja zaštitnog silikonskog sloja, zatupljenja iglice i samim tim do osećaja bola.

Titracija insulina je jednostavna. Osobe sa dijabetesom je lako uče i prihvataju.

HM Insulini retko izazivaju alergijske reakcije

To je tačno.

Starije formulacije insulina bile su manje prečišćene. Sadržale su onečišćenja u vidu peptida ostrva-

ca, proinsulina, c-peptida, pankreasnog polipeptida, glukagona i somatostatina. Prilikom njihove upotrebe neminovan je bio odgovor imunološkog sistema u vidu stvaranja antitela. Savremeni humani insulini su veoma prečišćeni. Njihovo glavno onečišćenje je proinsulin. Zato je najveća prednost humanog insulina što retko izaziva alergijske reakcije.

HM Insulini retko izazivaju lipodistrofične reakcije kože

I to je tačno.

Objašnjenje je isto. Visoka prečišćenost insulina sprečava zapaljenski odgovor u potkožnom tkivu, ako se poštuje promena mesta davanja insulina.

Najčešći razlog zbog kojeg osoba na HM insulinu ili analogu ima lipodistrofične promene je korišćenje iste iglice više puta. Iglica koja se koristi više puta uvek sadrži delove tkiva ili krvi, što može da podstakne upalnu reakciju.

HM insulini se mogu dati putem penkala ili klasično insulinskim špricom i iglom.

Jedna flašica HM insulina sadrži 400 j insulina. Ovi insulini se aplikuju posebnim špricima koji sadrže 100 j insulina u 1 ml i koji imaju podeoke za 1 j insulina.

Humani 100 jedinični insulini nalaze se u svim insulinskim karpulama (penfilima). Tendencija je da sve osobe primaju insulin putem pena. Veličina karpule je standardizovana na 3ml, tako da svaka karpula ili pen sadrži 300 j insulina.

Da li ista doza insulina deluje isto kod svih?

Ne, postoje inter-individualne varijacije.

Insulin ubrizgan u potkožno tkivo direktno se apsorbuje u krvne sudove. Postoje velike individualne razlike u apsorpciji insulina. Vreme za koje će se 50% aplikovane doze apsorbovati (koeficijent varijacije T50%) razlikuje se i do 50% između pacijenata.

U kojoj meri će insulin smanjiti glikemiju zavisi i od insulinske rezistencije tkiva različitih osoba. Stoga, ista doza insulina aplikovana različitim osobama sa istom početnom glikemijom, ne izaziva isto smanjenje glikemije.

Da li ista doza insulina deluje isto kod iste osobe?

Ne, postoje intra-individualne razlike. Koeficijent varijacije T50% je oko 25%, što znači da ista doza insulina može imati i do 25% različiti efekat.

Razlika u vaskularizaciji delova tela dovodi do nejednake apsorpcije. Insulin se dva puta brže resorbuje iz potkožnog tkiva trbuha, nego sa drugih mesta. U praksi se savetuje korišćenje određenih delova tela za određenu insulinsku injekciju da bi se ujednačio insulinski odgovor. Na primer, region ra-

Tabela 37. Faktori koji određuju intra-individualnu apsorpciju insulina

Tehnika davanja insulina	Utiče na apsorpciju doze insulin
Deo tela	Apsorpcija je brža iz predela trbuha, nego iz nadkolenice ili gornjeg dela zadnjice
Vežbanje	Ubrzava apsorpciju i dejstvo bolusnog insulina
Prokrvljenost potkožnog tkiva	Glavni je faktor koji određuje apsorpciju bolusnog insulina.
Masaža	Povećava prokrvljenost i apsorpciju
Sunčanje	Može da poveća prokrvljenost i apsorpciju
Pušenje	Smanjuje prokrvljenost i apsorpciju insulina
Veličina doze	Veće doze se sporije apsorbuju.
Anti-insulinska antitela	Mogu povećati rezistenciju na insulin

mena za jutarnju dozu, trbuh pred ručak i glutealni deo (gornji deo zadnjice) za večernju dozu insulina. Ili se sugeriše da se bolusi, koji bi trebalo da deluju brzo, primaju u predeo abdomena, a bazalni insulini u gornji glutealni deo. Manja doza HM insulina bolje se apsorbuje od veće. Brzina apsorpcije NPH insulina zavisi od pravilne resuspenzije. U tabeli 37 prikazani su drugi mogući faktori koji određuju efikasnost datog insulina.

Kako doza insulina deluje na dejstvo insulina?

Veća doza insulina usporava vreme do maksimalnog dejstva insulina i produžava njegovo dejstvo. Nije isto ako čovek prima 10j i 50j bazalnog insulina.

Šta se podrazumeva pod tehnikom davanja insulina?

Više stvari.

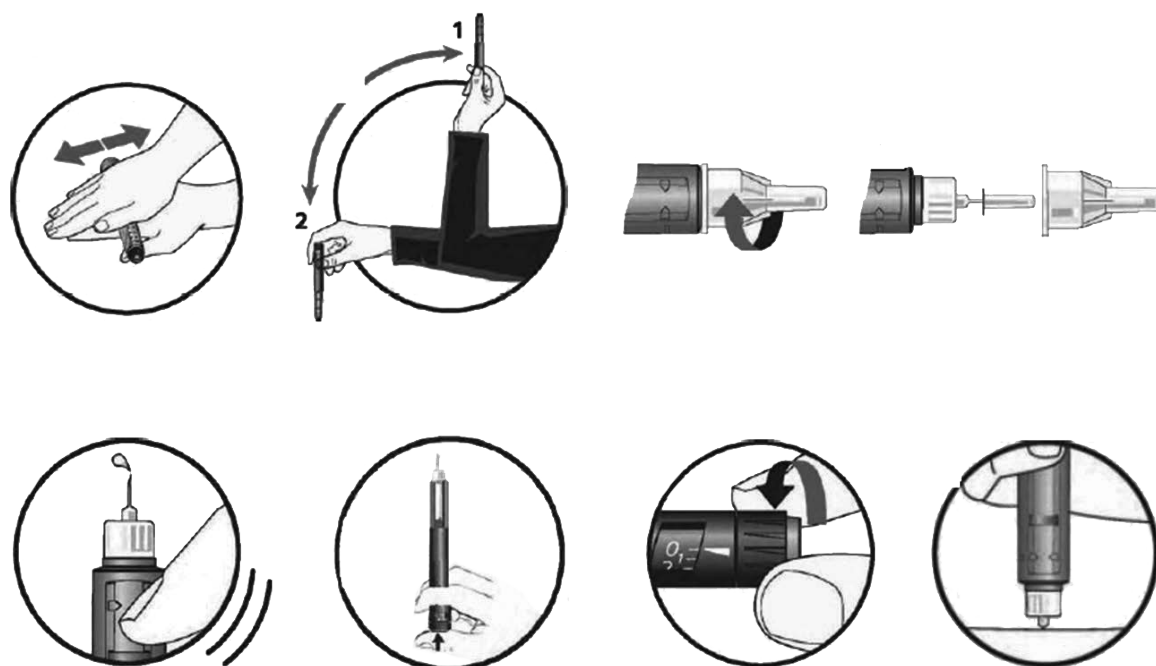
Ako se koristi mešavina ili samo NPH insulin, neophodno je dobro izmešati suspenziju insulina. Mnogi su u žurbi i ne „promućkaju“ pen dovoljno, pre davanja insulina. Potrebno je 20 puta promućkati pen, da bi se napravila homogena suspenzija. Homogenizacija se vrši valjanjem pen brizgalice između dlanova 10 puta, a potom i okretanjem brizgalice gore-dole, 10 puta (Slika 17).

Kada se ubrizga insulin, potrebno je da iglica ostane u koži još 10 sekundi. Tako se ne gubi zadnja kap insulina, koja bi inače iscurela, zbog površinskog napona i kapilarnog pritiska.

Potrebno je razmisliti o mestu davanja insulina, imajući u vidu različitu prokrvljenost kože u različitim delovima tela. Izbegavati mesta sa lipodistrofijom.

Preporučuje se da čovek ne puši 30 minuta pre i posle davanja bolusnog insulina.

Slika 17. Tehnika davanja insulina



Da li se menja doza insulina prilikom prelaska sa šprica na penkalo?

Ne, mada postoje izuzeci.

Deca sa tip 1 dijabetesom zahtevaju male doze insulina. Primećeno je da prilikom prelaska deteta sa šprica na pen terapiju, ista doza insulina može izazvati različiti odgovor glikemije. Razlika je inverzno proporcionalna dozi insulina. Što dete prima manju dozu, mogućnost greške pri aplikaciji insulina je veća. Špricom se uvek prima veća doza u odnosu na predviđenu.

Insulin se sporije ubrizgava putem pena zbog kompresivnih elemenata karpula. Neophodno je da igla, nakon ubrizgavanja ostane u koži 5-10 sekundi, inače se prima manja doza insulina. Ovo je važno napomenuti odraslim osobama, koje su stalno u žurbi

Da li se insulin čuva u frižideru ili na sobnoj temperaturi?

Neotvorene karpule, flašice ili penovi insulina čuvaju se u frižideru na temperaturi 2-8°C, poželjno u donjim delovima ili u vratima frižidera. Time se izbegava rizik od mržnjenja blizu komora za zamrzavanje. Tako čuvan insulin ne menja svojstva do datuma isteka na kutiji.

Humani insulin koji se svakodnevno koristi čuva se na sobnoj temperaturi od 5-25°C, dok se savremeni insulini (insulinski analozi) čuvaju na temperaturi do 30°C. Izuzetak je insulina glargin. On se može čuvati maksimalno 4 nedelje, na temperaturi do 25°C. Jednom upotrebljen pen ili karpula, čuvan u frižideru ili na sobnoj temperaturi, mora se potrošiti za 28 dana. Ovo ne važi za insulin detemir, koji se može čuvati najduže 6 nedelja. Insulin u korišćenom penu ili špricu, čuvan na sobnoj temperaturi nakon 28 dana, može izgubiti 1% svog dejstva. Ukoliko se korišćeni pen čuva u frižideru, gubitak dejstva insulina nakon 28 dana je samo 0.03%. Ne savetuje se primanje insulina neposredno po vađenju iz frižidera, zbog mogućih lokalnih kožnih reakcija na hladni insulin. Zamrznuti insulin ili insulin izložen direktnom svetlu kroz duži vremenski period, ne bi trebalo koristiti.

Šta je potrebno znati za korišćenja insulina putem šprica?

Prilikom aplikacije dva tipa insulina istim špricom, prvo se uvlači bistri insulin, a potom insulinska suspenzija.

Ovim se izbegava da mutni insulin (NPH insulin) iz šprica greškom bude ubrizgan u bocicu sa bistim rastvorom insulina, što bi promenilo njegove farmakokinetičke osobine. Mešavina bistrog i NPH insulina u istom špricu može ostati u vratima frižidera do 28 dana, bez promena farmakokinetičkih svojstava insulina.

Da li su svi penovi isti?

Ne. Stalno se radi na usavršavanju penova.

Postoje jednokratni i višekratni penovi (pune se karpulama insulina).

Neki penovi su zvučniji i bolji su za slabovide. Svako okretanje klipa za doziranje daje jasni zvuk.

Pojedini penovi omogućavaju da se uvek daje ista doza insulina. Jednom namešteni na određeni broj jedinica, potrebno je samo pomeriti sigurnosni klip u polje i dati insulin. Idealni su za slabovide i za starije osobe koje mogu da se "prebroje" ili ne pamte dozu insulina.

Skala za doziranje je kod nekih uvećana uveličavajućim staklom.

Jačina potiska klipa je različita. Neki penovi su kruti, pa je potiskivanje klipa teže. Neki su isuviše laki, pa izazivaju nedoumicu u tačnost aplikovane doze.

Kako se primenjuje insulin putem insulinske pumpe?

Primena insulina putem insulinske pumpe, obezbeđuje kontinuirano davanje insulina u potkožno tkivo. Putem insulinske pumpe, brzi insulinski analog u određenoj dozi se ubrizgava na svakih 1 sat (obezbeđuje bazalne potrebe). Programiranje pumpe za bazalno ubrizgavanje insulina radi lekar. Pred obroke potrebno je da se aplikuje bolusna doza. Ovo čini osoba koja nosi pumpu.

Da li pumpa sama određuje koliko će se insulina ubrizgati?

Ne, za sada.

Poslednjih 25 godina radi se na "pametnoj pumpi". Postoji glukozni kontinuirani monitoring koji je preko "Bluetooth-a" povezan sa insulinskom pumpom. Ukoliko je unesen algoritam, izmerena glikemija preko senzora, mogla bi da podstakne lučenje insulina iz pumpe.

Šta je osnovna prednost današnje insulinske pumpe?

Kvalitet života.

Osobe koje imaju fenomen zore, usku terapijsku širinu sa veoma nestabilnim dijabetesom, osobe sa gastropatijom i one koje ne prepoznaju hipoglikemije, zaista imaju mnogo bolji život na insulinskoj pumpi.

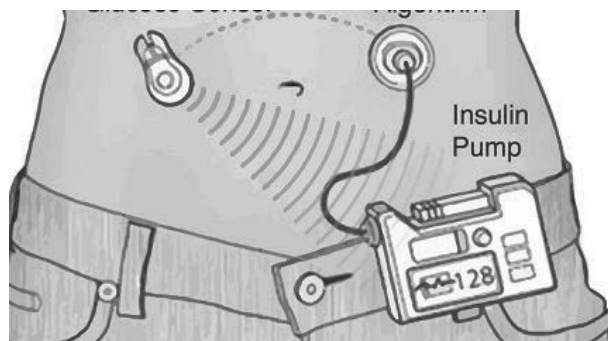
Dobra kontrola dijabetesa sa insulinskom pumpom usporava progresiju nastalih vaskularnih komplikacija

Zašto insulinska pumpa nije dostupna svima?

Zbog visoke cene.

Cena ograničava indikacije, inače bi lečenje dijabetesa insulinskom pumpom bila terapija izbora za mnoge sa dijabetesom. Primenjuje se kod dece i starijih osoba, kod onih sa tip1 ili tip 2 dijabetesom.

Slika 18. Insulinska pumpa bez i sa kontinuiranim glukoznim monitoringom



Da li je primanje insulina bolno?

Ne.

Insulinske iglice su tanke i kratke. Postoje iglice od 4, 6, 8 i 12 mm dužine. Ako se pravilno aplikuju, pod pravim uglom u odnosu na kožu i ako se iglice redovno menjaju, injekcije insulina su bezbolne. Više boli samokontrola glikemije iz prsta od primanja insulina.

Potrebno je da mesto primanja insulina bude čisto i da ruke budu oprane. Prebrisavanje mesta alkoholom nije potrebno i samo povećava bolnost injekcije.

Da li se insulin može primiti i na drugi način?

Verovatno je to priča za budućnost.

Mnogo se radi na insulinima koji bi se udisali (inhalatorni insulini), kao lekovi za astmu. Ti insulini su bili registrovani, pa povučeni sa tržišta (Exhulbera). Utvrđeno je da doziranje nije precizno i da postoji velika intra-individualna varijacija. Sa razvijanjem ovih oblika insulina nije se odustalo. Danas postoji samo jedan registrovani inhalatorni insulin.

Radilo se i na razvoju oralnih insulina. Glavni je problem u razvoju "transportera" koji bi insulin preneo preko sluznice creva, bez razgradnje. Oralni modifikovani insulini nisu prošli fazu 2 kliničkog

ispitivanja. Tehnolozi bi morali da se više pozabave bioraspoloživošću insulina, koja je samo 1%.

Radi se i na insulinima koji bi trebalo da deluju samo na nivou jetre, čime bi se više imitirao fiziološko dejstvo insulina.

Koliko je vremena potrebno od ideje do registracije novog insulina?

10 -15 godina!

I to košta oko 2.6 milijardi dolara. Zbog toga ne mogu svi da rade na ovom polju.

Od 10.000 ideja tek 10 lekova se testiraju. Od 10 testiranih lekova, 1 se registruje. Pri tome se prolazi kroz 3 faze:

1. Istraživanje: u ovoj fazi se rade preklinička ispitivanja na životinjama, da bi se dobili podaci o efikasnosti, toksičnosti i farmakokinetici
2. Razvoj: kliničko testiranje sa fazama 0 - 3:
 - Faza 0: 10 dobrovoljaca, testira se farmakokinetika i poluživot leka,
 - Faza 1: 20-100 zdravih volontera za testiranje bezbednosti različitih doza leka,
 - Faza 2: minimum 100 - 300 ispitanika sa dijabetesom za testiranje efikasnosti različitih doza leka i pojave neželjenih efekata leka, za koji se još uvek samo pretpostavlja da ima terapijski efekat,
 - Faza 3: minimum 300 - 3000 ispitanika sa tip 2 dijabetesom za testiranje efikasnosti, efektivnosti i bezbednosti leka koji dokazano (kroz faze ispitivanja 0-2) ima terapijski efekat; ovde spadaju i studije kardiovaskularne bezbednosti, i
3. Komercijalizacija:
 - ispitivanje i priprema tržišta
 - edukacija i obaveštavanje zdravstvenog osoblja i farmaceuta
 - kliničko testiranje kroz fazu 4: postmarketinške studije

Šta je Affreza?

Affreza (MannKind Corp./Sanofi-Aventis) je jedini inhalatorni insulin koji je dobio FDA dozvolu jula 2014 za lečenje tip 1 i tip 2 dijabetesa. Tehnosfer tehnologija omogućava apsorpciju HM bolusnog insulina preko alveola. Mikroenkapsulacija insulina omogućena je fumaril diketopiperazinom, dijametra 2.0 mikrona, koji oblaže insulin. Kada se udahne, ovaj "tehnosfer insulin" se rastvara u neutralnom pH pluća, prolazi kroz mukoza alveola i ulazi u cirkulaciju. Dejstvo mu započinje za 1 sat i traje 3 sata. Isključivo se koristi kao prandijalni insulin. Visoka mu je cena.

U kom pravcu se razvija budućnost insulinske terapije?

U usavršavanju insulina i proređivanju injekcija.

Radi se na bazalnim insulinima čije bi dejstvo bilo duže. Vreme davanja bazalnog insulina, u tom slučaju, ne bi moralo da bude "strogo u čas". Promena u vremenu aplikacije bazalnog insulina, čak i od nekoliko sati, ne bi se odrazila na glikemije. Naravno, idealan bazalni insulin bi mogao da se daje jednom nedeljno.

Bolusna terapija za savlađivanje postprandijalnih glikemija se, takođe, menja. Bolusni insulin bi trebalo da rade još "jače" i još "kraće"

Radi se na razvoju "pametnih insulina". Kakvi su to insulini? Zovu se glukoza – senzitivni insulini. Zamislite insuline koji će sami znati koliko su potrebni za održavanje normalne glikemije. Idealno bi bilo jednom nedeljno ili mesečno dati glukoza senzitivni insulin putem pena. U zavisnosti od visine glikemije, insulin se oslobađa iz potkožnog deopa, toliko štedljivo i precizno, da se eliminišu hipo i hiperglikemije.

I radi se na insulinima koji će se fiziološki distribuirati – u jetru. Time će se sprečiti neželjeni efekti sistemske distribucije egzogenih insulina, npr – dobijanje u telesnoj težini.

Literatura

1. Young RJ, Steel JM, Frier BM, Duncan LJ. Insulin injection sites in diabetes – a neglected area? *BMJ* 1981;283:349-353.
2. Heine RJ, Bilo HJG, Fonk T, Van der Ven EA, Van der Meer J. Absorption kinetics and action profiles of mixtures of short and intermediate acting insulins. *Diabetologia* 1984;27:558-562.
3. Rabkin R, Ryan MP, Duckworth WC. The renal metabolism of insulin. *Diabetologia* 1984;27:351-7
4. Peter AL, Davidson MB. Effect of storage on action of NPH and regular insulin mixtures. *Diabetes Care* 1987;10:799-802.
5. Coscelli C, Calabrese G, Fedele D, et al. Use of premixed insulin among the elderly: reduction of errors in patient preparation of mixtures. *Diabetes Care* 1992;15:1628-1630.
6. Albigro R, Bunting J et al. Insulin storage and injection recommendation. *Diabetes Care* 1992;15:1113-1114
7. Binders C, Brange J. Insulin chemistry and pharmacokinetics. In: Porte D Jr, Sherwin RS eds. *Ellenberg's and Rifkin's Diabetes mellitus*. 5th edition. Stanford CT, Appleton and Lange 1997:689-701.
8. Burge MR, Schade DS. Insulins. *Endocrin Metabol Clin N Amer* 1997;26:575-563.
9. Gnanalingham MG, Newland P, Smith GP. Accuracy and reproducibility of low dose insulin administration using pen-injectors and syringes. *Arch Dis Child* 1998;79:59-62.
10. Lepore M, Pampanell S, Fanelli C et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000; 49:2142-48.
11. Heinemann L. Variability of insulin absorption and action. *Diab Technol Therap* 2002;4:673-682.
12. Bindra S, Rosenstock J, Cefalu W. Inhaled insulin: a novel route for insulin delivery. *Expert Opin Invest Drugs*. 2002;11:687-691.
13. American Diabetes Association. Insulin administration. *Diabetes Care* 2003;26 (Suppl1): S121-S124.
14. Cefalu WT. Concepts, strategies and feasibility of noninvasive insulin delivery. *Diab Care* 2004;27:239-246.
15. Odegard PS, Capoccia KL. Inhaled insulin: Exhubera. *Ann Pharmacother* 2005;39:843-853.
16. Karamitsos DT. The story of insulin discovery. *Diab Res Clin Pract* 2011;93:S2-S8.
17. Shah RB, Patel M, Maahs DM, Shah VN. Insulin delivery methods: Past, present and future. *Int J Pharma Investig* 2016;6:1

INSULINSKI ANALOZI

Optimalna insulinska terapija bi trebalo da imitira fiziološku insulinsku sekreciju. To nije lako postići. U nekih osoba sa dijabetesom tip 2 dominira insulinska rezistencija, a kod drugih insuficijentna β ćelija, poremećaj u lučenju glukagona i inkretinskih hormona, ili bubreg ne filtrira glukozu. U kliničkoj praksi nije uvek moguće zaključiti koji je dominantni poremećaj. Laboratorijsko ispitivanje je skupo. Zbog toga je za lečenje dijabetesa tip 2 potrebna veća umešnost i znanje. Ali, pored toga, potrebni su savršeniji insulini. Insulin je ipak osnovni lek za lečenje dijabetesa! Pokrivanje prandijalnog skoka glikemije zahteva insulin koji ima nagli početak dejstva i kraće trajanje. Insulini koji pokrivaju ovaj prandijalni skok, nazivaju se bolusnim insulinima. Ima više bolusnih insulinskih analoga, različite dužine trajanja. Bazalna insulinizacija zahteva dugo i ravnomerno dejstvo insulina, koje će, pre svega, zakočiti hepatičku produkciju glikoze tokom noći i između obroka. Danas postoje bazalni insulinski analozi prve i druge generacije.

Koncept insulinskih analoga razvijen je 1989. godine. Podrazumeva modifikaciju molekule insulina, zamenom mesta pojedinih aminokiselina, kao i dodavanjem amino ili masnih kiselina. Pozicije insulina B26 - B30 su mesta gde je moguće premeštanje aminokiselina, a da to ne utiče na vezivanje insulina za insulinski receptor. Insulinski analozi imaju drugačiju absorpciju, distribuciju, metabolizam i ekskreciju u odnosu na HM insuline. Omogućili su približavanje fiziološkom modelu insulinske sekrecije.

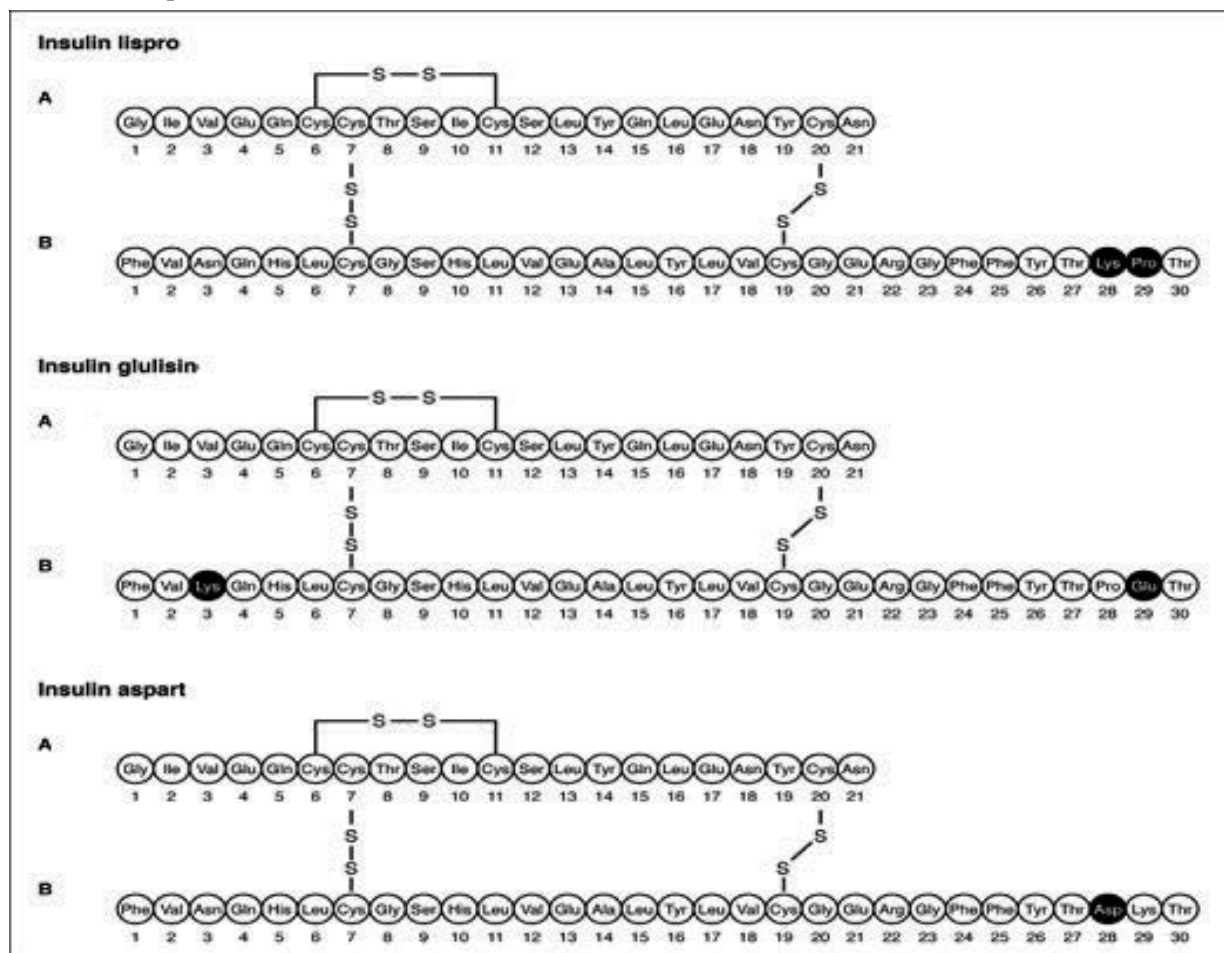
15 A. Bolusni insulinski analozi

Prvi insulinski analog koji je FDA dozvolio za upotrebu 1996. godine, bio je insulin lispro. To je bolusni analog nastao zamenom aminokiseline prolin u poziciji B28 sa lizinom u B29 (B28Lys,B29Pro). Potom je nastao insulin aspart, tako što je prolin u poziciji B28 zamenjen asparaginskom kiselinom (B28Asp). Proizodi ga Novo Nordisk pod imenom *NovoRapid*. Nalazi se u FlexPen brizgalici sa podeocima na 1 jedinicu. Odobrenje FDA dobio je 2000. godine. Još jedan bolusni analog sintetisan je relativno prostom zamenom aminokiselina (Slika 19). Insulin glulizin je nastao tako što je asparagin u poziciji B3 zamenjen lizinom, a lizin u B29 je zamenjen glutaminskom kiselinom (B3Lys,B29Glu). Proizvodi ga Sanofi-Aventis pod imenom *Apidra*. Nalazi se u SoloStar penu sa podeocima na 1 jedinicu. Odobren je za upotrebu od strane FDA 2004. godine.

Ovi insulinski analozi kratkog dejstva su prva generacija bolusnih analoga. Iako imaju značajne prednosti u odnosu na HM insuline kratkog dejstva, nisu uspeali da zadovolje sva očekivanja. Deluju značajno kraće i manje izazivaju hipoglikemija. Smanjuju potrebu za užinom. Mogu se dati neposredno pred obrok. Lakše se sa njima računaju doze u odnosu na ugljeno-hidratne ("šećerne") jedinice u obroku i korekcije. Međutim, ne uspevaju da dovoljno brzo savladaju postprandijalni skok glikemija.

U bolusne analoge druge generacije spada FiAsp, ili "Fast" insulin aspart. To je ultra brzi bolusni analog. U molekulu insulina aspart, dodat je niacinamid

Slika 19. Raspored aminokiselina u bolusnim insulinskim analogima



(vitamin B₃) koji ubrzava resorpciju insulina, kao i arginin, koji povećava stabilnost. Insulin se pojavljuje u krvi već za 2,5 minuta. Aktivnost insulina u prvih 30 minuta je povećana za 74%. Omogućava dvostruko veću supresiju endogene produkcije glukoze u prvih 30 minuta, u odnosu na insulin aspart. Odobren je za upotrebu od strane FDA 2017. Daje se putem FlexTouch brizgalice sa podeocima od po 1 jedinice.

Ultra brzi insulinski analozi su ispitivani u ON-SET kliničkim studijama. Pokazalo se da odlično deluju u T1DM. Brzo se uključuju i brzo isključuju I odlično savlađuju postprandijalnu glikemiju u T1. Mogu se dati i do 20 minuta nako početka obroka. Ako je obrok veći, i naročito, ako duže traje – potrebno je dozu podeliti u dve. U T2DM, osobe koje su bile na FiAspu imale su manje hipoglikemija, u odnosu na one koji su bili na insulinu aspart. To se nije odrazilo na HbA_{1c}.

15 B. Bazalni insulinski analozi

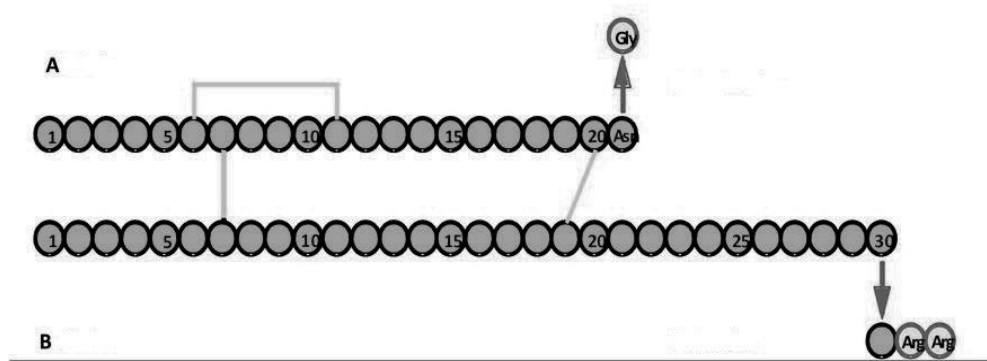
Modifikacije insulinskog molekula za bazalne analoge su složenije. Insulin glargin (IGlar) je prvi bazalni analog. Nastao je zamenom asparagina u poziciji A21 glicinom i dodavanjem 2 arginina na C-terminalni deo B lanca, tako što je fenilalanin u B30 izbrisan, a umesto njega dodata su 2 pozitivno

naelektrisana arginina (A₂₁Gly, B₃₁Arg, B₃₂Arg). Arginini smanjuju pH glargina na 4 i obezbeđuju rastvorljivost insulina. Glicin smanjuje deaminaciju i dimerizaciju insulina, što produžava njegovo dejstvo (Slika 20). Proizveo ga je Sanofi-Aventis, a na tržištu se nalazi pod imenom *Lantus*. Odobren je za upotrebu 2000. godine. Nalazi se kao bistri rastvor u pen brizgalici SoloStar. Doza Lantusa SoloStar se može birati na 1 jedinicu, a jednim ubodom se maksimalno može primiti 80 jedinica.

Poluživot insulina glargin iznosi 12.5 sati. Nakon sk. injekcije deluje oko 24 sati. Koncentracija insulina je viša tokom prvih 12 sati, potom postepeno opada. Tragovi insulina glargin se nalaze u cirkulaciji 36-48 sati nakon poslednje injekcije.

Insulin glargin koji ima 300j u ml rastvora spada u drugu generaciju bazalnih analoga. Obeležava se kao IGlar-300. Proizveo ga je Sanofi-Aventis i na tržištu se nalazi pod imenom *Toujeo*. Namenjen je za sk primenu jednom dnevno, u bilo koje doba dana, ali poželjno svaki dan u isto vreme. Po potrebi, može se primeniti do 3 sata pre ili nakon uobičajenog vremena primene. FDA odobrenje dobio je 2015 godine. Nalazi se u vidu bistrog rastvora u penu SoloStar (1 pen sadrži 450 jedinica Toujeo insulina). Odabir je na 1 jedinicu, a pri jednom ubodu može se primiti

Slika 20. Raspored aminokiselina u insulinu glargin



maksimalno 80 jedinica. U svetu postoji i MaxSolo-Star pen sa 900 jedinica u penu.

Nakon sk injekcije, IGLar-300 postiže maksimalnu koncentraciju za 12 sati. Dužina dejstva je oko 36 sati. Stabilna doza se postiže petog dana. Ima manju varijabilnost od IGLar-100. Koeficijent varijacije iznosi 21%.

Insulin detemir je bazalni analog prve generacije. Ima složenu modifikaciju insulinske molekule. Treonin u poziciji B30 je izbrisan, a epsilon amino grupa lizina u B29 je vezana za C-14 miristinsku masnu kiselinu (B29Lys (e-tetradecanoyl)desB30) – Slika 21. Insulin detemir (IDet) je dobio ime od: bez treonina (eng. **Des** threonine) + miristinska kiselina (**mir**). Proizveo ga je Novo Nordisk i na tržištu se nalazi pod zaštićenim imenom *Levemir*. FDA odobrenje dobio je 2005. godine za jednokratnu ili dvokratnu sk injekciju za regulisanje bazalne insulinemije u dijabetesu.

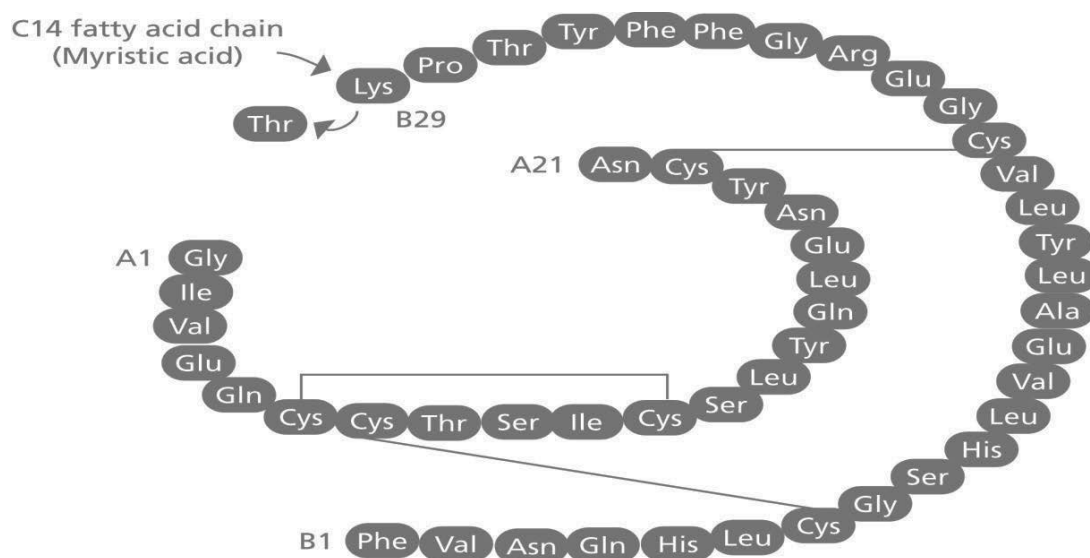
Sporadni lanci miristinske masne kiseline omogućavaju da se 2 molekula insulina detemir vezuju jedan za drugi (proces diheksamerizacije), ali i da se vežu za albumine. Detemir je rastvorljiv pri neutralnom pH, što mu omogućava da ostane u tečnom obliku nakon injekcije. Time se razlikuje od NPH insulina i kiselog glargina, koji kristališu i precipitiraju u potkožnom tkivu nakon injekcije.

Apsolutna bioraspoloživost detemira nakon sc injekcije je 60%. Njegov poluživot je 5 – 7 sati. Trajanje dejstva se postiže i do 24 časa u zavisnosti od primenjene doze. Najkraće dejstvo insulina detemir je 15.4 sati, a najduže 24 sata. Obzirom da je dužina dejstva insulina detemir dozno zavisna, utvrđeno je da je potrebna doza od 0.4 j/kg telesne težine, ili viša, da bi se ostvario efekat tokom 24 sata. Insulin detemir se nalazi kao bistri rastvor u pen brizgalici FlexPen. Levemir FlexPen se može odabirati sa po 1j i maksimalno se može primiti 6oj pri jednom ubodu.

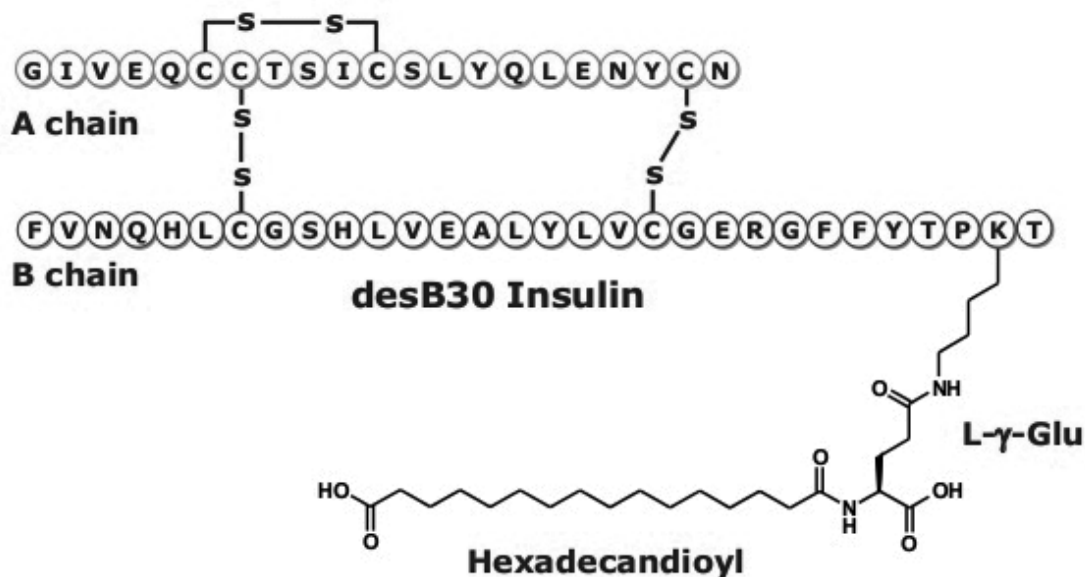
Insulin detemir je 98% vezan za albumine. Za razliku od NPH insulina i insulina glargin, čiji precipitati u formi kristala mogu da se oslobode manje ili više u cirkulaciju u bilo kom trenutku, insulina detemir zbog ravnomerne konstante disocijacije nikad nema više od 2% slobodne frakcije u bilo kom trenutku. To omogućava ravnomerno dejstvo i smanjenu varijabilnost. Nisu utvrđene klinički značajne interakcije detemira sa drugim lekovima koji se vezuju za belančevine plazme. Nije poznato da li kateholamini i heparin značajno menjaju profil dejstva detemira.

Insulin degludek je ultra dugotrajni insulinski analog. Spada u drugu generaciju bazalnih analoga. Pri njegovoj proizvodnji pošlo se od saznanja da

Slika 21. Raspored aminokiselina i miristinske masne kiseline u insulinu detemir



Slika 22. Raspored aminokiselina i heksadekandiolične masne kiseline u insulinu degludek

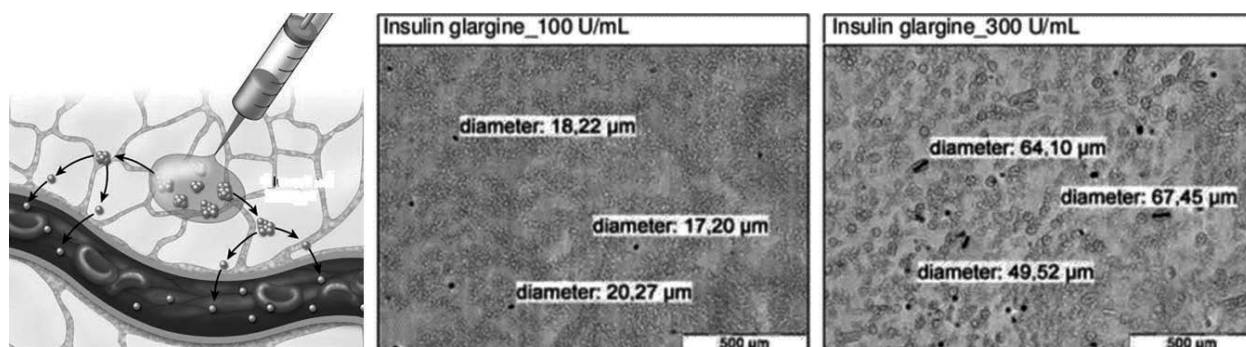


veća molekula insulina omogućava dužu apsorpciju iz potkožnog tkiva. Trebalo je osmisliti takvu molekularnu strukturu koja će omogućiti, ne samo dugo, već i ravnomerno dejstvo. Degludek se razlikuje od HM insulina po tome što je treonin uklonjen sa B30 pozicije, slično detemiru. Na poziciji B29, lizinu je dodata glutaminska kiselina. Na nju je spojena heksadekandiolična masna kiselina (LysB29Ne-hexadecandioyl- γ -Gludes B30) - Slika 22. Insulin degludek (IDeg) je dobio ime od: bez treonina (eng. **Des** threonine) + **glu**taminska veza + **hexadec**andiolična kiselina. FDA dozvolu dobio je za upotrebu 2015. godine, a od 2016, proizvodi ga Novo Nordisk, pod nazivom *Tresiba*. Upotrebljava se kao jednokratna sk injekcija za regulisanje bazalne insulinemije u dijabetesu. Postoje dva oblika: 100j./ml (IDeg-100) i 200j./ml (IDeg-200). Dejstvo ova dva oblika je isto, samo je zapremina ubrizganog U-200 dvostruko manja. Oba oblika se nalaze kao bistri rastvori u pen brizgalici FlexTouch. Tresiba 100j/ml FlexTouch pen omogućava odabir doze od po 1j i maksimalno davanje 80j pri jednoj injekciji. Tresiba 200j/ml FlexTouch pen omo-

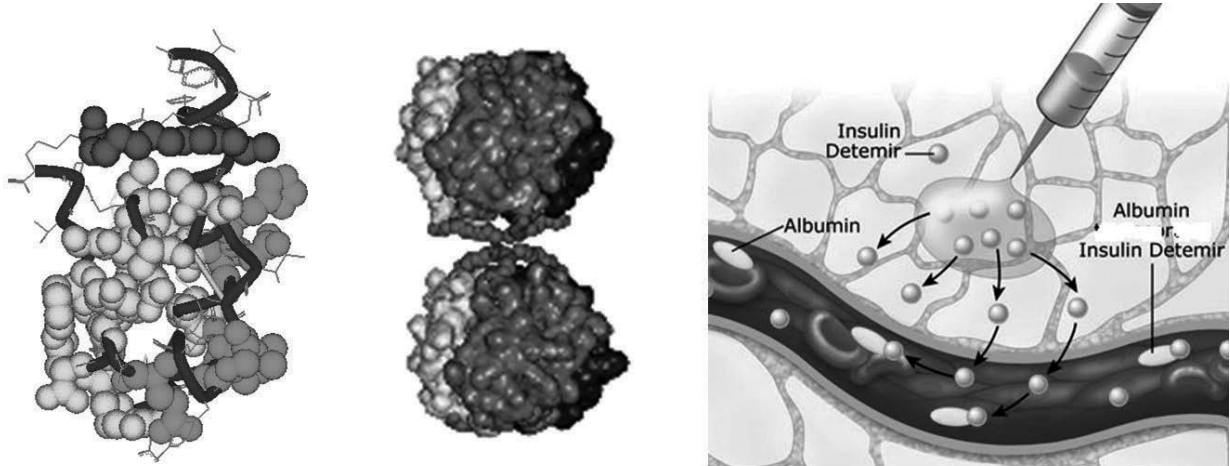
gućava odabir doze od po 2j i maksimalno davanje 160j pri jednoj injekciji.

Slično detemiru, rastvorljiv je pri neutralnom pH. Cink i fenol omogućavaju diheksamerizaciju i stabilizuju rastvor, sprečavanjem daljeg spajanja heksamera u penu. Nakon ubrizgavanja pod kožu, stvaraju se rastvorivi i stabilni multiheksameri, praveći depo insulina u potkožnom tkivu. Monomeri insulina degludeka postepeno se odvajaju od multiheksamera, što dovodi do sporog i kontinuiranog otpuštanja insulina degludek u cirkulaciju. Zbog ovih svojstava, insulin degludek ima dug poluživot, što dovodi do ravnog i stabilnog farmakokinetickog profila u stabilnom stanju. Poluživot degludeka je 25.4 sata. Njegovo dejstvo traje duže od 42 sata, nezavisno da li se daje u dozi od 0.4, 0.6 ili 0.8j/kg telesne težine. Koncentracija degludeka je nepromenjena u prvih 24 sata; nakon toga postepeno opada. Tragovi degludeka nalaze se u cirkulaciji 120 sati nakon poslednje injekcije. Ipak, nije odobren za upotrebu na drugi dan. Razlika između IDeg-100 i IDeg-200 je samo u zapremini koja se ubrizgava, a ne u dužini dejstva.

Slika 23. Mikroprecipitacija - mehanizam produženog dejstva IGLar-100 I IGLar-300.



Slika 24. Acilacija – mehanizam produženog i ravnomernog dejstva insulina detemir



15 B.1. Mehanizmi produženog dejstva bazalnih insulina.

Mikroprecipitacija:

Pri pH 4, insulin glargin je bistri rastvor u penu. Neutrališe se u potkožnom tkivu, nakon injekcije, što izaziva mikroprecipitaciju insulinskih kristala u heksamere. Mehanizam produženog dejstva insulina glargin objašnjava se mikroprecipitacijom i usporenim oslobađanjem heksamera, koji se dalje cepaju u dimere, a ovi u monomer, koji odlaze u sistemska cirkulaciju (Slika 23).

Acilacija:

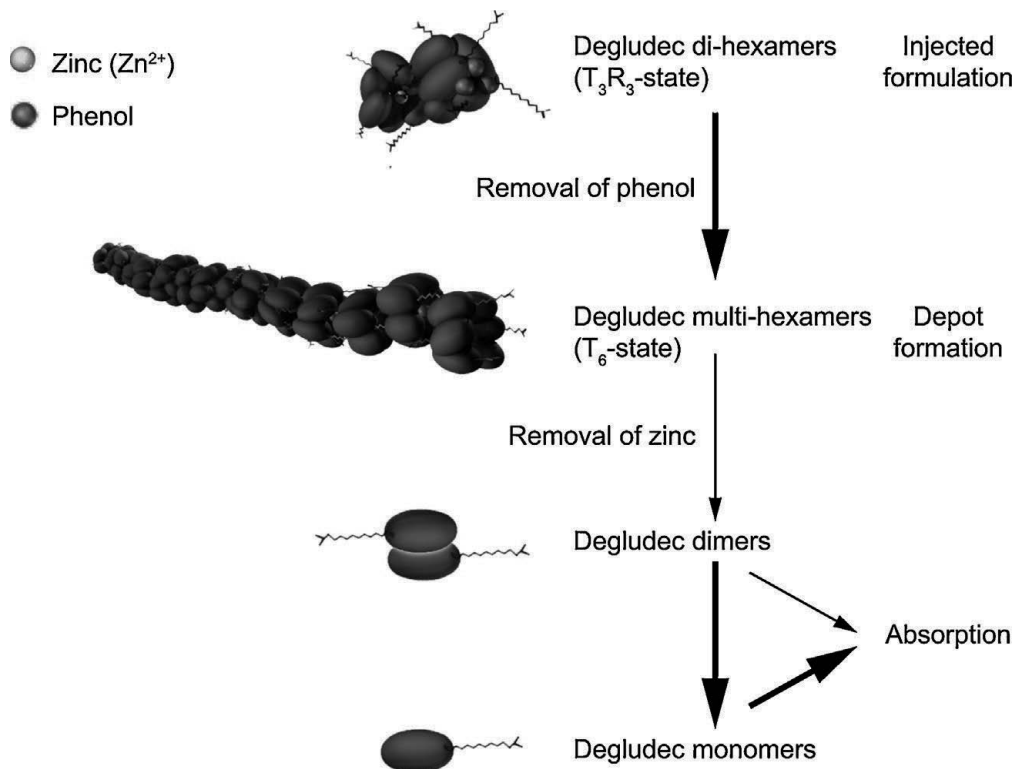
Acilacijom se zove proces uvezivanja diheksamera detemira i degludeka za albumin, pomoću

pridodatih masnih kiselina (Slika 24). Acilacija obezbeđuje produženo dejstvo insulinu detemir i degludek. To se dešava u sva tri odeljka između primene i interakcije sa receptorima – u subkutanom depou, u cirkulaciji i intersticijumu ciljnih tkiva.

Nakon injekcije, degludek ostaje u tečnom obliku u potkožnom tkivu. Fenol se odvaja od krajeva, što omogućava dalje spajanje diheksamera u multiheksamere, preko glutaminske i masne kiseline, koje deluju kao spojnice. Iz dugih lanaca multiheksamera, cink se postepeno oslobađa. To olabavljuje krajnje veze heksamera, nakon čega se postepeno oslobađaju monomeri degludeka u cirkulaciju (Slika 25).

Sav detemir je uvezan, a u cirkulaciji se svega nalazi 2% slobodne molekule koja deluje na receptore. Što se tiče degludeka, 99% je uvezan sa albu-

Slika 25. Acilacija – mehanizam produženog i ravnomernog dejstva insulina degludek.



minom, a samo 1% se nalazi slobodan u cirkulaciji. Ovaj mehanizam, ne samo da produžava dejstvo navedenih bazalnih analoga, već omogućava i njegovo ravnomerno dejstvo, odnosno smanjuje intraindividualnu i interindividualnu varijabilnost.

15 B.2. Efekat bazalnih analoga na telesnu težinu

Pored toga što imitiraju fiziološku insulinsku sekreciju, bolje od HM insulina, insulinski analozi imaju i druga povoljna dejstva. Postižu bolji HbA_{1c} sa manjim brojem hipoglikemija. Lako se titriraju. Dejstvo im je ravnomerno i predvidivo. Što je najvažnije, dovode do manjeg porasta u telesnoj težini. To je naročito važno za gojazne sa dijabetesom, koji pri prevodu na HM insulin po pravilu dobiju u težini. Najmanji porast u telesnoj težini nastaje sa insulinom detemir.

U fokusu istraživanja je mehanizam kojim detemir ne dovodi do porasta u težini. Detemir se vezuje za albumin u sistemskoj cirkulaciji i moguće ostvaruje manje efekata u mišićnom i masnom tkivu, nego u jetri. Kapilarno endotelna barijera u mišićnom i masnom tkivu, moguće, fizički sprečava disocijaciju detemira od albumina i njegovo vezivanje na insulinski receptor. Utvrđeno je da NPH insulin više dovodi do iskorišćavanja glukoze u mišićnom i masnom tkivu, od detemira. Detemir, međutim, bolje koči hepatičku produkciju glukoze u jetri od NPH insulina. Sinusoidi jetre bolje eksponiraju hepatocite dejstvu detemira. Smanjeno periferno iskorišćavanje glukoze je jedan od mehanizama kojim se objašnjava ne dobijanje u težini. Drugi mehanizam je direktno dejstvo na centre za sitost. Detemir dat intranazalno zdravim volonterima doveo je do sitosti, povećanja leptina i gubitka u težini. Vezivanje za albumin olakšava detemiru prelaz hematoencefalne barijere. Treći mehanizam je vezan za smanjenje broja hipoglikemijskih epizoda kao posledica smanjene varijabilnosti. Sledstveno tome dolazi do manjeg odbrambenog unosa hrane.

15 B.3. Efekat bazalnih analoga na hipoglikemije

Pitanje o pojavi, vremenu nastanka, težini i učestalosti hipoglikemija je osnovno pitanje koje se postavlja pacijentu sa dijabetesom. Hipoglikemije određuju uspeh u postizanju ciljnih vrednosti glikemija tokom perioda titracije novog insulina. To važi za kliničke studije, ali i za praksu. Kada se “nađe” doza bazalnog analoga (nakon perioda titracije), hipoglikemije su bitni faktor kvaliteta života u daljem toku lečenja (u kliničkim studijama se taj period zove – period održavanja).

Pojava hipoglikemija obrnuto je zavisna od stabilnosti dejstva insulina. Insulinski analozi druge generacije imaju ravnomernije dejstvo, pa se fokus pojave hipoglikemija prebacio na ovu grupu insulina. Ispituju se učestalost i težina hipoglikemija u periodu titracije i periodu održavanja, pojava simptomatske ili asimptomatske hipoglikemije, noćne ili dnevne hipoglikemije i pojava hipoglikemija kod osoba koje su naročito osetljive na hipoglikemije. To je dovelo do iniciranja kliničkih studija i meta analiza koje su poredile pojavu hipoglikemija na insulinskim analizama druge generacije. Rezultati ovih istraživanja su kompleksni.

Insulin degludek izaziva manje simptomatskih i noćnih hipoglikemija u poređenju sa IGLar-100 u osoba mlađih ili starijih od 65 godina, sa tip 1 ili tip 2 dijabetesom. To su rezultati SWITCH studije, koja je ispitivala dejstvo IDeg kod osetljivih populacija: starijih osoba, onih sa eGFR 30-59 ml/min, sa neprepoznavanjem simptoma hipoglikemija, sa dijabetesom trajanja više od 15 godina, onih koji koriste insulin duže od 5 godina i koji su imali epizodu teške hipoglikemije u prethodnih godinu dana. Ispitivan je efekat IDeg u studiji sa provociranjem hipoglikemijskih epizoda. Pokazano je da nije bilo značajnih razlika u hipoglikemijskom odgovoru i stanju svesti između IDeg i IGLar.

Bright studija je pokazala da IGLar-300 izaziva manje hipoglikemija u period titracije u odnosu na IDeg, ali prevashodno zbog manje potentnosti IGLa-300, koja je za oko 30% niža od IDeg. To je pokazano u direktnom poređenju ova dva insulina. Takođe, efekat smanjenja glukoze je ravnomernije raspoređen sa IDeg nego sa IGLa-300 ili IGLa-100 tokom celog dana, uz približno 40% nižu varijabilnost u jednom danu. Pritom, potvrđena je približno 4 puta niža farmakodinamska varijabilnost iz dana u dan za insulin degludek u poređenju sa IGLa-300 i IGLa-100.

15 B.4. Mitogeni efekat bazalnih analoga

U ne manjem fokusu ispitivanja je mitogeni efekat glargina. Četiri observacione studije koje su objavljene 2009. godine, bacile su senku na glargin, implicirajući mogući efekat na razvoj raka dojke. Observacione studije iz Nemačke i Švedske povezale su upotrebu velikih doza glargina sa pojavom raka dojke, dok studija iz Škotske nije našla statistički značajno povećanje rizika. Epidemiološka studija sprovedena u Velikoj Britaniji bila je egzaktnija. Obuhvatila je 15227 žena, od kojih su 4579 koristile glargin, dok su 10648 koristile druge insuline. Nakon 8 godina 246 žena je dobila karcinom dojke. Nije ustanovljena povezanost glargina sa rakom dojke tokom prvih 5 godina upotrebe glargina. Nakon toga je nađen povećan rizik, ali samo u žena koje su pre

glargina korisitile druge insuline. Rezultati petogodišnje studije koju je FDA sproveda pokazali su da je pojava karcinoma kod osoba koje su uzimale glargin bila 5.8%, dok je pojava karcinoma kod osoba na NPH insulinu bila 9.3%. Sanofi Aventis je odlučio da sam dalje sprovede nezavisne studije da bi se utvrdila stvarna povezanost. Ona su izvršena preko studije ORIGIN. Nije utvrđena povezanost.

Dalja ispitivanja pokušala su razjasniti povezanost glargina i povećanog rizika od karcinoma, fokusirajući se na već utvrđeni mitogeni efekat glargina preko receptora za insulinu sličan faktor rasta - 1 (IGF-1). Glargin se iz mikroprecipitata u potkožnom tkivu oslobađa proteolizom. U potkožnom tkivu se stvaraju metaboliti glargina, M1 i M2, koji prelaze u sistemsku cirkulaciju. Metaboličke efekte glargina ostvaruju njegovi metaboliti, M1 i M2, a ne glargin. Oni se vezuju za insulinski receptor ostvarujući dejstvo glargina. Međutim, metaboliti se ne vezuju za IGF-1 Rc, za razliku od glargina. Pošto se efekti glargina ostvaruju preko metabolita M1 i M2, on izaziva dobar metabolički efekat i nema mitogeno dejstvo.

Mitogeni efekat insulin detemir i degludek nisu ustanovljeni. Afinitet insulina degludek I detemir za IGF-1 Rc su značajno niži u odnosu na sve ostale postojeće insuline.

15 B.5. Kardiovaskularna bezbednost bazalnih analoga

Jedini insulin koji je prošao kardiovaskularnu studiju bezbednosti je insulin degludek. DEVOTE studija je pokazala u 7637 osoba sa tip 2 dijabetesom i kardiovaskularnim oboljenjem ili oboljenjem bubrega, da je Insulin degludek KV neutralan i bezbedan za upotrebu kod osoba starosti oko 65 godina i dugim (oko 16.4 godina) trajanjem dijabetesa. IDeg u poređenju sa IGLar je dokazao fleksibilno doziranje, kardiovaskularna bezbednost, sigurno korišćenje kod starijih osoba, sa oštećenjima jetre/bubrega i kod dece, kao i smanjena intra- i inter-varijabilnost. Broj kardiovaskularnih događaja u praćenom periodu nije se razlikovao između IGLar i IDeg.

Međutim, u DEVOTE studiji pokazalo se da su osobe koje su koristile IDeg imale 53% manje noćnih i 40% manje teških hipoglikemija, u poređenju sa IGLar-100. Osobe sa teškim hipoglikemijama imale su veću učestalost smrti bilo kog uzroka. U tom smislu, insulin degludek je pokazao potencijalnu prednost u bezbednosti u odnosu nad insulinom glargin.

ORIGIN studija je imala za cilj da ispita da li upotreba malih doza insulina glargin može sprečiti pojavu dijabetesa. Ova studija se prihvata kao studija kardiovaskularne bezbednosti insulina glargin. Dokazala je KV neutralnost ovog insulina.

Koja je osnovna prednost NPH insulina u odnosu na bazalne alaoge?

Cena

Ako postoji velika insulinska rezistencije i potreba da se uzimaju velike doze insulina, NPH ima prednost.

Ako pacijent koristi kortikosteroide, bolje ga je prevesti na NPH insulin.

U kojim jedinicama se izražavaju insulinski analozi?

U jedinicama (j.). To izgleda malo čudno, ali nije.

Dejstvo HM insulini se izražava u ij. Jačina svake internacionalne jedinice je ista, ne zavisno o kom je HM insulinu reč.

Bazalni analozi su toliko različiti, da 1 j insulina glargin, nije ista u "jačini" kao 1 j insulina detemir ili 1 j insulina degludek.

Šta su bolusni insulinski analozi?

To su insulini brzog dejstva koji normalizuju skok glikemije posle jela.

Promenom u molekuli insulina sprečena je agregacija monomera u dimere, čime je dejstvo značajno ubrzano. Insulin aspart, insulin lispro i insulin glulizin su bolusni insulinski analozi koji se brzo absorbuju nakon sc injekcije. Proizvedeni su kao monomeri i deluju jače i kraće od bolusnih HM insulina.

Da li postoji razlika u bolusnim analogima?

Insulin lispro (Humalog, Lilly) je nastao zamenom aminokiseline prolin u poziciji B28 sa lizinom u B29 (B28Lys,B29Pro)

Insulin aspart (NovoRapid, Novo Nordisk) je nastao tako što je prolin u poziciji B28 zamenjen aspartskom kiselinom (B28Asp).

Insulin glulizin (Apidra, Sanofi Aventis) je nastao tako što je asparagin u poziciji B3 zamenjen lizinom, a lizin u B29 je zamenjen glutaminskom kiselinom (B3Lys,B29Glu).

Ova 3 bolusna analoga se ne razlikuju u farmakokinetici i farmakodinamici. Dejstvo počinje za 15 minuta, maksimum dostiže za 1 sat, a efekat traje 3 do 4 sata. Insulin glulizin dostiže maksimum nešto brže i maksimum je nešto veći od insulina aspart.

Studije bazirane na laboratorijskim rezultatima u kojoj su se koristile insulinske pumpe su pokazale da je stopa začepljenja infuzionog seta pumpi bila najmanja sa insulinom aspart, kao i da je postojala značajno niža mesečna stopa neobjašnjive hiperglikemije ili hipoglikemije sa istim insulinom.

Kada se aplikuju bolusni analozi?

Zависи od glikemije pre obroka.

Ako je glikemija normalna, bolusni analog se daje 10 minuta pre ili neposredno pre jela. Može se dati i po završetku manjeg obroka, ali su tada moguće hipoglikemije. Ukoliko je glikemija povišena, savetuje

se primanje 30 minuta pre obroka. Iskustvo je mnogih pacijenata da, ukoliko se radi o dugom obroku, polovina predviđene doze bolusnog analoga može se dati pred obrok, a druga polovina pred kraj obroka

Koja je prednost bolusnih analoga u odnosu na bolusni HM insulin?

Bolje savladavanje postprandijalnih glikemija, uz manje hipoglikemija.

Kako se prelazi sa bolusnog HM insulina na bolusni analog?

Jednostavno.

Preporučuje se ista početna doza. U praksi, međutim, iz straha od novog insulina, često se početna doza brzog analoga smanjuje za 2j.

Da li se kratkotrajni analozi mogu dati u infuzionom rastvoru?

Da.

Ispitan je efekat insulin aspart primenjenog u iv infuzionom rastvoru u lečenju ketoacidoze. Dejstvo se ne razlikuje od dejstva bolusnog HM insulina. Međutim, u praksi se bolusni analozi ne koriste za lečenje hitnih stanja, zbog visoke cene.

Da li postoje noviji bolusni analozi?

Da, to su ultra brzi bolusni analozi. Deluju još brže, kraće i jače.

Na tržištu postoji FiAsp. U molekulu insulina aspart, dodat je niacinamid (vitamin B3) koji ubrzava resorpciju, kao i L-arginin koji stabilizuje insulin. Insulin se pojavljuje u krvi već za 2,5 minuta. Aktivnost insulina, u prvih 30 minuta, je povećana za 74%. FiAsp je namenjen za supkutanu primenu do 2 minuta pre početka obroka, uz mogućnost primene do 20 minuta nakon početka obroka

Šta su bazalni insulinski analozi?

To su insulin dugog dejstva zaduženi za bazalnu insulinizaciju.

Insulin glargin (IGlar-100, Lantus, Sanofi Aventis) i insulin detemir (IDet, Levemir, Novo Nordisk) su bazalni insulinski analozi prve generacije koji deluju ravnomernije i duže od bazalnih HM insulina. Bazalni analozi druge generacije su glargin U-300 (IGlar-300, Toujeo, Sanofi) i insulin degludek (IDeg-100 i IDeg-200, Tresiba, Novo Nordisk). Prednost novih insulinskih analoga nije samo u dužini dejstva, već u potentnosti, stabilnosti i niskoj varijabilnosti.

Da li postoji velika razlika u postignutom HbA1c između NPH insulina i bazalnih insulinskih analoga?

Ne.

Ukoliko se osoba pridržava dijeta i rekreacije, isto sniženje HbA1c postiže se sa NPH insulinom i

bazalnim analogom. Međutim, postoji bitna razlika u broju hipoglikemija. Veći je broj hipoglikemija na HM insulinu.

Koji je najčešći razlog prevođenja osobe sa HM bazalnog insulina na bazalni insulinski analog?

Hipoglikemije u toku "vršnog dejstva" bazalnog insulina.

Hipoglikemije se najčešće javljaju u periodu od 01 do 04 časova. One se mogu prespavati, a dovode do Somogy fenomena. To je porast glikemije zbog dejstva kontraregulatornih hormona: glukagona, adrenalina, hormona rasta i kortizola. Ako se osoba probudi zbog hipoglikemije i počne da jede, obično iz straha unese više hrane nego što je potrebno. Ovakva pojava kvari regulaciju dijabetesa i dovodi do povećanja HbA1c, iako postoje hipoglikemije noću.

Kako se prelazi sa NPH insulina na bazalni analog?

Preporuka je da se započne sa istom dozom analoga, ukoliko se bazalni HM insulin primao u jednoj dozi.

Ako je osoba primala NPH insulin u dve doze, mudro je dati bazalni analog u dozi koja je za 10% niža od ukupne dnevne doze. Ako je osoba bila na 2 doze fiksne mešavine i imala hipoglikemije, doza bazalnog analoga se izračunava tako što se od ukupne dnevne doze oduzme 30%. To daje ukupnu dnevnu dozu NPH insulina. Od te doze se oduzme 20 ili 30% da bi se dobila početna doza bazalnog analoga. Sa tom dozom se započinje titracija do uspostavljanja optimalne jutarnje glikemije.

Šta je bioekvivalenca, u odnosu na bazalne analoge?

Bioekvivalenca govori za istu potentnost i farmakokinetiku različitih koncentracija istog insulina. Tako to lekari razumeju. Važno je poznavati ovaj termin, zbog prelaska sa jedne na drugu koncentraciju istog insulina. Bioekvivalenca se utvrđuje euglikemijskim klamp studijama.

Insulin degludek u koncentraciji od 100 j/ml ima istu potentnost (bioekvivalencu) kao insulin degludek u koncentraciji od 200 j/ml. To znači, ako se osoba prevodi sa IDeg-100 na IDeg-200, ostaje joj ista doza insulina sa prednošću ubrizgavanja duplo manje količine insulina.

Insulin glargin u koncentraciji od 100 j/ml nema istu bioekvivalentnost kao insulin glargin u koncentraciji od 300 j/ml. Da bi se ostvario isti antihyperglikemijski efekat, potrebna je za 12 - 18 % veća doza IGlar-300 od IGlar-100.

Koja je početna doza bazalnog analoga?

Zavisi od analoga.

I zavisi da li se na bazalni analog prelazi sa NPH insulina ili se odmah primenjuje analog. Ukoliko se

na analog prelazi odmah, bez potrebe da se prethodno daje NPH insulin (zbog regulative FONDa), doze su sledeće:

Početna doza insulina detemir i insulina glargin je 0.1 - 0.2 j/kg telesne težine, zavisno od HbA_{1c}. Ili, jednostavnije, 10j. Svakih 3 dana, doza se podešava prema proseku 3 jutarnje glikemije.

Početna doza IGLar-300 je 0.2 j/kg telesne težine. Samopodešavanje se radi jednom nedeljno na osnovu proseka 3 poslednje jutarnje glikemije.

Početna doza insulina degludek je 10j. Samopodešavanje se vrši jednom nedeljno na osnovu proseka 2 poslednje jutarnje glikemije

Od koje godine se mogu primenjivati bazalni analozi u tip 1 dijabetesu?

IGlar-100 se može primenjivati od 2-ge godine života, a IGLar-300 od 18-te godine.

Insulin detemir se može primenjivati od 1-e godine života.

Insulin degludek se, takođe, može koristiti od 1-e godine života.

Koji bazalni analog deluje duže?

Sve je podložno individualnim varijacijama, naročito kod osoba sa tip 2 dijabetesom.

Insulin glargin ima nešto duže dejstvo od insulina detemir. Međutim, njegovo dejstvo ne traje 24 časa kod svih osoba. Dejstvo insulina detemir je dozna zavisno i dejstvo od 24 sata se ostvaruje pri dozama od 0.4j/kg TT i višim.

IGlar-300 deluje duže od IGLar-100 i insulina detemir.

Insulin degludek deluje duže od IGLar-300.

Da li insulin glargin-300 deluje podjednako stabilno u velikoj i u maloj dozi?

Stabilnost IGLar-300 je veća kada se primenjuje u manjoj dozi. Tada mu je profil dejstva ravniji.

Da li se koncentrovani insulini bolje resorbuju od “običnih” insulina?

Ne.

Ista je kriva dejstva IDeg-100 i IDeg-300. Odnosno, nema razlike u brzini apsorpcije, početku dejstva i dužini dejstva između ova dva insulina. Međutim, početak dejstva IGLar-300 kaska za dejstvom IGLar-100. Insulin glargin u koncentraciji os 300 j/ml, se sporije resorbuje. Potrebno je 4-5 dana da bi se uspostavilo stabilno dejstvo.

Za koje vreme se postiže stabilno dejstvo bazalnih analoga?

Zavisi od tipa bazala.

Insulin glargin U-100 i insulin detemir postižu stabilno dejstvo za 24 časa. To znači da se efekat promenjene doze može osetiti već narednog jutra.

IGla-300 je bazalni insulin namenjen za primenu jednom dnevno u bilo koje doba dana, poželjno svaki dan u isto vreme, dok ga pacijenti po potrebi mogu primeniti do 3 sata pre ili nakon uobičajenog vremena primene. Stabilno dejstvo IGLar-300 postiže se za 4-5 dana. To znači da će se puni efekat korišćene doze osetiti tek četvrtog jutra.

IDeg deluje duže od IGLar. IDeg je bazalni insulin koji se primenjuje jednom dnevno supkutanim ubrizgavanjem u bilo koje doba dana, uz preporuku da se primenjuje svakog dana u isto vreme. Pritom, omogućava fleksibilnost vremena doziranja insulina gde bi uvek trebalo osigurati vremenski razmak od najmanje 8 časova između ubrizgavanja. Ovaj insulin je idealan za osobe u smenskom radu. Stabilno dejstvo postiže za 3-4 dana.

Kako postupiti kada je potrebno prebaciti pacijenta sa koncentrovanog na obični analog?

Ovo se obično događa tokom hospitalizacije.

Za bioekvivalentne insuline nema problema. Nastavlja se sa IDeg-100 u istoj dozi koju je pacijent primao sa IDeg-200.

Ako se menja IGLar-300 na IGLar-100, potrebna je redukcija doze za oko 20%.

Koji bazalni analog izaziva manje hipoglikemija?

Nema razlika. Detemir i glargin podjednako smanjuju noćne hipoglikemije u poređenju sa NPH insulinom.

Međutim, IGLar-300 i insulin degludek izazivaju manje hipoglikemija u odnosu na IGLar-100. Insulin degludek smanjuje ukupne hipoglikemije za 9% i noćne hipoglikemije u BEGIN (3a) studijskom programu za 30%, u SWITCH studiji za 42%, a za čak 53% u DEVOTE studiji koja je pratila kardiovaskularne ishode. Redukcija stope teških hipoglikemija je 2 puta veća na IDeg od IGLar-100. Uočen je 30% manji rizik od hipoglikemije sa insulinom degludek u poređenju sa IGLar-300 u studiji iz realnog života (CONFIRM). Bright studija je pokazala da IGLar-300 izaziva manje hipoglikemija od IDeg u periodu titracije insulina (prvih 12 nedelja).

Da li se razlikuju hipoglikemije u “običnim” i “koncentrovanim” bazalnim analogima?

Ne.

Hipoglikemije koje nastaju na IGLar-100 i detemiru, ne razlikuju se u brzini nastanka, prepoznavanju, težini i vremenu oporavka od hipoglikemija na IGLar-300 i degludeku. Ne postoji bitna razlika u dejstvu kontraregulatornih hormona prilikom hipoglikemija izazvanih insulinom degludek u odnosu na iste izazvane insulinom glargin. Međutim, hipoglikemijske epizode koje se dese prilikom upotrebe

insulina degludek imaju blažu manifestaciju što se tiče simptoma, uz ređe pojavljivanje istih u poređenju sa IGla-100 i IGla-300.

Da li bazalni analozi utiču na pojavu hipoglikemija tokom vežbanja?

Ne.

Hipoglikemije tokom vežbanja obično nastupaju zbog neprilagođene doze bolusa. Nema razlike u hipoglikemijama tokom vežbanja u osoba na bazalnim analogima.

Kakva je veza između varijabilnosti i hipoglikemija?

Velika.

Povećana glukoza varijabilnost je glavni prediktor hipoglikemija! To je ispitivano u populaciji osoba sa tip 1 dijabetesom sa visokim rizikom za hipoglikemije. Ustanovljeno je da terapija insulinskim analogima smanjuje koeficijent varijacije glikemija, u odnosu na HM insuline.

Povećanje koeficijenta varijabilnosti za 1% povećava rizik od asimptomatskih hipoglikemija za 5%. Povećanje koeficijenta varijabilnosti za 5% povećava rizik od pojave asimptomatskih hipoglikemija za 25-30%. Ovo povećanje učestalosti asimptomatskih hipoglikemija povećava rizik od hipoglikemijom indukovane disfunkcije vegetativnog nervnog sistema, što dalje vodi nastanku teških hipoglikemija.

Koji analog pokazuje manje intraindividualne varijacije?

U odnosu na NPH insulin, oba bazalna analoga pokazuju manje intra-individualnih varijacija. Njihova resorpcija ne zavisi od dela tela, gde se aplikuju. Međutim, insulin detemir moguće ima predvidljivije

dejstvo i manje varijacija u iste osobe, zbog mehanizma acilacije.

Insulin Glar-300 pokazuje stabilnije dejstvo od IGlar-100. To primećuju i osobe sa tip 1 i tip 2 dijabetesom.

Insulin degludek pokazuje manju varijabilnost od insulin IGlar-100 i IGlar-300. Ovo su pokazale klamp studije koje su rađene u osoba sa tip 1 i tip 2 insulinom. Insulin degludek ima 4 puta manju varijabilnost u toku dana i 40% manju varijabilnost iz dana u dan u poređenju sa insulinom IGlar-300.

Da li postoji razlika u varijabilnosti dejstva insulina glargin U-300 i insulina degludek?

Postoji.

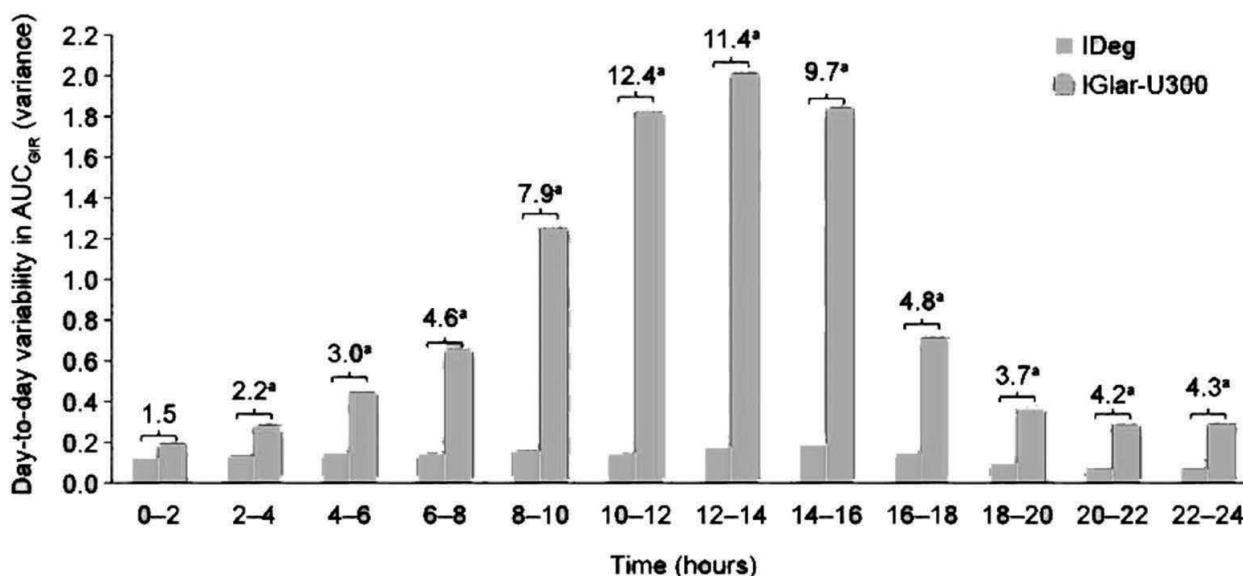
Varijabilnost je ispitana u osoba sa tip 1 dijabetesom, klamp metodom, dok su primali 0.4j/kg TT insulin glargin-300 i insulin degludek. Dejstvo insulina je praćeno u šestočasovnim intervalima. Dejstvo IGlar-300 je slabije tokom prvih i poslednjih 6 sati, a postepeno se povećava u periodu 6 – 18 sati, sa maksimumom 12 sati od primene. Dejstvo insulin degludek bilo je stabilnije i održavalo se u šestočasovnim intervalima na 24 – 26% efektu obaranja glikemije. Ukupno, dnevna stabilnost dejstva insulina degludek bila je 37% veća od insulin IGlar-300 (Slika 26).

Koja je najveća dnevna doza bazalnog insulinskog analoga?

Nema najveće doze.

Optimalna je ona doza kojom se postiže ciljna glikemija na buđenju. U kliničkim studijama bila je 60 – 100 j., što je niže od doze koja se prepisuje u praksi. Uočeno je da ako pacijent vešto radi titraciju insulina, obično nađe sebi višu i bolju dozu od leka-

Slika 26. Dnevna varijabilnost u održavanju normalne glikemije sa insulinom glargin U-300 i insulinom degludek.



ra. U DIET studiji koja je rađena i u Srbiji, ispitanici su primali do 180 jedinica insulina detemir do postizanja zadovoljavajuće glikoregulacije, bez hipoglikemijskih epizoda. Krajnje doze u toj studiji su bile blizu 1 j/kg TT.

Koji je bazalni analog efikasniji u normalizaciji HbA_{1c}?

Ne postoji razlika između njih.

Klinička studija u trajanju od 52 nedelje koja je ispitivala efekat detemira ili glargina dodatih na metformin, nakon terapijskog neuspeha kombinacije SU i metformin, pokazala je da oba analoga dovode do smanjenja početnog HbA_{1c} sa 8.6% na 7.1%. Takođe, nema razlike u efikasnosti između IGLar-100 i IGLar-300. Međutim, potrebna je viša doza za oko 14% sa IGLa-300 da bi se ostvario isti efekat kao sa IGLa-100. U CONFIRM studiji, koja je rađena u realnom životu, pokazano je da je IDeg doprineo većem smanjenju HbA_{1c} u poređenju sa IGLar-300.

Koji analog izaziva manje dobijanje u težini?

To je najvažnije pitanje.

Ali odgovor nije jednostavan. Kliničke studije su pokazale da je manji porast u težini na insulinu detemir. Međutim, kliničke studije su ipak strogo kontrolisane i ne moraju da odražavaju ono što se događa u praksi. Dijabetes tip 2 je komplikovano stanje, pa se porast u težini ne može vezati samo za insulin. Mnogi ljudi osećaju da im je mnogo bolje na insulinu i jednostavno jedu više.

Kada je tokom dana najbolje primiti insulinski analog?

Sve je individualno.

Pošto insulin glargin deluje 24 časa, može se primiti bilo kada tokom dana. Odgovor na pitanje – “Kada ste kod kuće i budni?”, donosi najbolje rešenje. Za mlade je to obično prepodne. Za radno zaposlene je to u periodu pred spavanje ili oko večere. Za osobe koje su u penziji je to obično jutro. Ako insulin glargin ne zatvara 24 časa, najbolje rešenje je da se praznina u dejstvu popuni bolusnim insulinom. Na primer – Insulin glargin se daje u 20 - 22 časa, a večera sa davanjem bolusnog insulina se planira za 18 - 19 časova.

Vreme primanja insulina detemir je takođe individualno. Neke osobe ga uspešno primaju uveče ili ujutro, jednom dnevno. Ali, kod onih kod kojih insulin detemir ne deluje 24 časa, nije uvek potrebno da se daje 2 puta. Razmotriti mogućnost popunjavanje praznine sa bolusnim insulinom. Primer – Insulin detemir se daje uveče, a praznina u dejstvu se pokriva bolusnim insulinom pred ručak.

Vreme primanja insulina glargin U-300 i insulin degludek je individualno. Zbog dužine dejstva, oba

insulina se mogu davati bilo kada tokom dana. IGLa-300 se može davati +/- 3 časa tokom dana u odnosu na planirano vreme. Degludek je pokazao mogućnost fleksibilnog davanja (FLEX studija) bez uticaja na efikasnost i bezbednost. Jedino ograničenje je da vreme između dve doze ne bude kraće od 8 sati. U studiji je davan naizmenično ujutru jednog dana pa uveče narednog. Ovako doziranje se ne preporučuje, ali se može primeniti kada je to opravdano, primer u smenskom radu.

Da li je doza insulin glargin ista kao doza insulina detemir za uspostavljanje idealnog HbA_{1c}?

Nije. Iz rezultata kliničkih studija koje su poredile dva analoga, uočava se da se vrednost HbA_{1c} <7% postiže sa manje jedinica insulina glargin, u odnosu na insulin detemir.

Da li je doza insulin glargin U-100 ista kao U-300 za uspostavljanje istog HbA_{1c}?

Nije.

Iako se savetuje da se pri prevodu sa jednom dnevno glargina U-100 na U-300, primenjuje jedinica za jedinicu, doza U-300 sa kojom se postiže ciljani HbA_{1c} je za oko 10 - 18% viša. Pri prevodu bi trebalo računati da se stabilno dejstvo glargina U-300 postiže tek za 4 dana. Za to vreme je moguća hiperglikemija, koju mnogi lekari pokrivaju preklapanjem U-300 i U-100 tokom prvih dva dana prevodenja. Prvog dana daju polovinu doze glargina U-100, uz punu dozu U-300, a drugog dana četvrtinu doze U-100 i punu dozu U-300. Ili, jednostavno napomenu pacijentu da računaju sa hiperglikemijom i da povećaju boluse, ili smanje unos hrane.

Da li je doza insulin degludek ista kao glargina U-300 za uspostavljanje optimalnog HbA_{1c}?

I tu postoje razlike.

Rezultati poređenja doza IDeg i IGLar-300 koji su potrebni da bi se postigao isti efekat na sniženje HbA_{1c}, proistekli su iz kliničkih studija, ali i iz realnog života. U kliničkim studijama, ukupna dnevna doza IDeg-100 i IDeg-200 je za 10 - 12% niža od doze IGLar-300. U Confirm studiji, koja je pratila šta se događa u realnom životu 4000 osoba, nađeno je da je ukupna dnevna doza IDeg bila za 9% niža od IGLar-300.

Da li se profil dejstva insulina detemir i degludek menja sa poremećajem u funkciji jetre i bubrega?

Ne.

Ispitivanja su pokazala da farmakokinetika svojstva detemira i degludeka nisu promenjena u osoba sa insuficijencijom jetre ili bubrega. Oba insulina se

veoma malo uklanjaju dijalizom. Međutim, potrebno je pristupiti svakom pacijentu individualno. Osobe sa oboljenjem bubrega moguće imaju produženu degradaciju insulina, što produžava njegovo dejstvo.

Da li profil dejstva insulina detemir i degludeka zavisi od godina života?

Ne.

Ispitivanja su pokazala da se farmakokinetičke osobine detemira i degludeka ne razlikuju kod starijih od 65 godina. Međutim, kod starijih je moguće smanjen klirens kreatinina, što produžava dejstvo insulina i zahteva smanjenje doze.

Da li profil dejstva insulinskih analoga zavisi od telesne težine?

Nije poznato.

U svim kliničkim studijama učestvovala su osobe sa ITM ne većim od 35 kg/m². Jedino je sa insulinskim detemir ispitivanje išlo do vrednosti ITM od 45 kg/m² (DIET studija).

Da li trudnoća menja dejstvo dugotrajnih analoga?

Ne menja.

Svi bazalni insulinski analozi dobili su FDA odobrenje za upotrebu tokom trudnoće i laktacije. Insulin detemir je dobio kategoriju B za upotrebu u trudnoći, dok ostali bazalni insulinski analozi spadaju u kategoriju C.

Da li pušenje menja dejstvo analoga?

Efekat nije ispitan.

Pitanje je zanimljivo. Ako se zna da pušenje smanjuje kapilarnu cirkulaciju, moguće je očekivati da deluje na apsorpciju insulinskih analoga.

Kakva je potvrda iz realnog života o uporednom dejstvu IDeg i IGLar?

Rezultati iz kliničkih studija su dobili potvrdu i u realnom životu (CONFIRM studija) u kome je IDeg doprineo većem smanjenju vrednosti HbA_{1c} u poređenju sa IGLa-300, uz 30% manji rizik od hipoglikemije i dozu insulina za oko 10% nižu (što je ranije primećeno i u BEGIN studijskom programu).

Literatura

1. Bolli GB, Owens DR. Insulin glargine. *Lancet* 2000; 356:443-445.
2. Heise T, NL, Ronn BB et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;53:1614-1620.
3. Havelund S, Plum A, Ribell U, et al. The mechanism of protraction of insulin detemir; a long-acting, acylated analog of human insulin. *Pharm Res* 2004;21:1498-1504.
4. Haycox A. Insulin aspart: an evidence-based medicine review. *Clin Drug Invest* 2004; 24 (12): 695-717
5. Kahn R. Weight gain and insulin therapy. *Br J Vasc Dis* 2004;4:264-7.
6. Hordern SV, Russell-Jones DL. Insulin detemir, does a new century bring a better insulin? *Int J Clin Pract.* 2005; 59:730-9.
7. Holmes G, Galitz L, Lyness W. Pharmacokinetics of insulin aspart in obesity, renal impairment, or hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:469-76
8. Danne T, Becker RH, Heise T et al. Pharmacokinetics, prandial glucose control, and safety of insulin glulisine in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2100-15
9. Yki-Jarvinen H, K-MR, Tiikkainen M et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia*, 2006;49:442-451.
10. Heise T, Piebre TR. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycemic clamp studies. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:648-459.
11. Klein O, Lyng J, Endhal L, Damholt B, Nosek L, Heise T. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:290-299.
12. Raoch P. Basal analogue insulin pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:595-610.
13. Rosenstock J, Home PD, et al, A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:408-416.
14. Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, Pedersen CB. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther.* 2008;30:1976-1987.
15. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB et al. Similar risk of malignancy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: findings from a 5 year randomized, open-label study. *Diabetologia* 2009;52:1778-1788.
16. Sandow J. Growth effects of insulin and insulin analogues. *Arch Physiol Biochem* 2009;115:72-85.
17. Vigneri P, et al. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1103-1123.
18. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009;52:1732-44.

19. Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia* 2009;52:1971-3.
20. Coulthom HM, Scottish Diabetes Research Network. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. *Diabetologia* 2009;52:1755-65.
21. Hallschmid M, Jauch-Chara K, Korn O, et al. Euglycemic infusion of insulin detemir compared to human insulin appears to increase direct current brain potential response and reduces food intake while inducing similar systemic effects. *Diabetes* 2010;59:1101-1107.
22. Poon K, King AB. Glargine and detemir: Safety and efficacy profiles of long-acting basal insulin analogues. *Drug, Healthcare and Patient safety* 2010;2:213-223.
23. Suissa A, Azoulay L, Dell Aniello S, et al. Long-term effects of insulin glargine on the risk of breast cancer. *Diabetologia* 2011;54:2254-2262.
24. Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J, King AB. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. *Diab Metab Obesity* 2011;13:677-684.
25. Bolli GB, Luzio S, Marzotti S, et al. Comparative pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics of subcutaneous insulin glulisine and insulin aspart prior to a standard meal in obese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011;9:746-53.
26. Kalra S, Gopalakrishnan A, et al. Degludec insulin: A novel basal insulin. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15:12-16.
27. Hollander A P. Insulin detemir for the treatment of obese patients with type 2 diabetes. *Diab MS Obes: Targets and therapy* 2012;5:11-19.
28. Rüter R, Visser LE, van Herk-Sukel MPP, Coebergh JWW et al. Risk of cancer in patients on insulin glargine and other insulin analogues in comparison with those on human insulin: results from a large population-based follow-up study. *Diabetologia* 2012;55:51-62.
29. Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al. Insulin degludec, an ultra longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379:1498-1507.
30. Korsatko S, Deller S et al. Ultra-Long Pharmacokinetic Properties of Insulin Degludec are Comparable in Elderly Subjects and Younger Adults with Type 1 Diabetes Mellitus. *Drugs & Aging* 2014;31:47-53.
31. Biester T, Blaesig S, et al. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014;15:27-33
32. Koehler G, Heller S, Korsatko S. et al. Insulin degludec is not associated with a delayed or diminished response to hypoglycaemia compared with insulin glargine in type 1 diabetes: a double-blind randomised crossover study. *Diabetologia* 2014;57:40-9
33. Kupčova V, Arold G, Roepstorff C et al. Insulin degludec: pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment. *Clin Drug Invest* 2014;34:127-133.
34. Kiss I, Arold G, Roepstorff C et al. Insulin degludec: pharmacokinetics in patients with renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:175-183.
35. Vora J, Cariou B, Evans M, Gross JL et al. Clinical use of insulin degludec. *Diab Res Clin Pract* 2015; 109:19-32.
36. Bodenlenz M, Ellmerer M, et al. Bioavailability of insulin detemir and human insulin at the level of peripheral interstitial fluid in humans, assessed by open-flow microperfusion. *Diab Obesity Metabol* 2015; 17: 1166-72.
37. Brusko C, Taylor A, Jackson JA, Bunck Mc. Clinical challenges with concentrated insulins: setting the record straight. *Diabetes spectrum* 30:229-232.
38. Heise T, Norskov M, Leszek N et al. Insulin degludec: Lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19:1032-1039.
39. Heise T, Kaplan K, Haahr HL. Day-to-Day and Within-Day Variability in Glucose-Lowering Effect Between Insulin Degludec and Insulin Glargine (100 U/mL and 300 U/mL): A Comparison Across Studies *Journal of Diabetes Science and Technology* 2017; 1-8
40. Iga R, Uchino H, Kanazawa K, Usui S et al. Glycemic variability in type 1 diabetes compared Degludec and Glargine on the morning injection; an open-labelled randomized controlled trial. *Diab Ther* 2017;8:783-792.
41. Marso PR, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR and investigators for the DEVOTE study group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *NEJM* 2017;377:723-732.
42. Lane W, Bailey TS, Gerety G et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes; The SWITCH 1 randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:33-44.
43. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: The SWITCH 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:45-56.
44. Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, Zinman B et al on behalf of the DEVOTE study group. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia* 2018; 61:58-65.
45. Ritzel R, Roussel R, Glaccari A et al. Better glycemic control and less hypoglycemia with insulin glargine 300U/ml vs glargine 100U/ml; 1-year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. *Diab Obes Metab* 2018;20:541-8.
46. Didaz M, Hramiak I. Second-generation insulin analogues – a review of recent real world data and forthcoming head-to-head comparisons. *Eur Endocrinol* 2018;14:2-9.
47. Heisse T, Heckermann S, DeVries HJ. Variability of insulin degludec and glargine 300 U/mL: A matter of methodology or just marketing? *Diabetes Obes Metab.* 2018;1-6.
48. Slattery D, Amiel SA, Choudhary P. Optimal prandial timing of bolus insulin in diabetes management: a review. *Diab Med* 2018; 35:306-316.
49. Rosenstock H, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C et al. More similarities than differences in testing insulin glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial *Diabetes Care* 2018;41:21

BIOSIMILARI INSULINA

Generički lekovi sadrže egzaktne kopije aktivne supstance originalnog leka. To su obično oralni preparati, identične molekularne strukture kao originalni lek. Šta su onda biosimilarni lekovi? To su biološki medicinski proizvodi koji sadrže verzije aktivne supstance, već registrovanog leka. Pošto se obično radi o velikim molekulama, proteinima, redosled aminokiselina mora biti isti kao kod originalnog leka. Takođe, između biosimilara i originalnog leka mora da postoji ista biološka aktivnosti, bezbednost i efikasnost.

Biosimilari nisu isti kao generički lekovi zbog drugačijeg procesa proizvodnje. Proces proizvodnje originalnog i generičkog leka je isti. Ali nije isti za biosimilare, pošto su biosimilari velike molekule, koje je teško standardizovati. Kompanija koja se odlučila da proizvodi biosimilarni lek, radi to svojom proizvodnjom, a ne načinom proizvodnje kojim je nastao originalni lek. Iako se trudi da proizvodi originalni lek, radi to drugom tehnologijom. Ta druga tehnologija ne obezbeđuje egzaktnu reproduktivnost molekularne mikroheterogenetske strukture leka. Uvek postoje izvesna, dozvoljena oneščišćenja. Znači, biosimilar se razlikuje od generike u tehnologiji proizvodnje i molekularnim karakteristikama. Biosimilari su obično injektibilni lekovi. Uvek se navode pod zaštićenim imenom i jeftiniji su od originalnih lekova.

Postoji, za sada, 1 biosimilar insulina. To je **Abasaglar** – biosimilar insulina glargin-100 (LY2963016). Abasaglar je odobren za upotrebu u Evropi septembra 2014. U Americi je odobren de-

cembra 2015 pod imenom Basaglar. Još nekoliko farmaceutskih kuća će proizvoditi biosimilar ovog insulina. Sanofi je u procesu proizvodnje biosimilara insulina lispro.

Uvek postoji pitanje bezbednosti zbog imunogenosti, stvaranja antitela koje mogu da povećaju ukupnu dnevnu dozu insulina i alergijskih reakcija. Zbog toga su potrebne preregistracione studije koje dokazuju biosimilarost i postmarketinško praćenje. Abasaglar je prošao 5 studija faze 1 i 2 randomizovane, kontrolisane studije faze 3. Studije faze 1 su dokazale farmokokinetiku i farmakodinamsku biosimilarost Abasaglara i Lantusa. ELEMENT 1 i ELEMENT 2 su studije faze 3 koje su dokazale komparabilnu efikasnost i bezbednost Abasaglara i Lantusa u T1 i T2 dijabetesu.

Metabolizmom Abasaglara nastaju dva metabolita, M1 i M2, koji imaju aktivnost sličnu metabolitima Lantusa. Nakon injekcije ovog kiselog insulina, dolazi do neutralizacije i mikroprecipitacije u potkožnom tkivu. Iz mikroprecipitata heksamera Abasaglara, oslobađaju se monomeri, obezbeđujući konstantnu koncentraciju leka tokom 24 časa. Dejstvo ostvaruje preko insulinskog receptora.

Preporuke su da se Abasaglar uvodi kod onih osoba koje nisu bile na insulin glargin-100. Ukoliko je osoba dobro regulisana na Lantusu, ne savetuje se da se prebaci na Abasaglar, npr. da bi se smanjili troškovi lečenja.

Literatura

1. Heinemann L, Hompesch M. Biosimilar insulins. Basic considerations. *J Diab Sci Technol* 2014;8:6-13.
2. Blevins TC et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared to insulin glargine (Lantus) in patients with type 1 diabetes in a randomised controlled trial (The ELEMENT 1 study). *Diab Obes Metab* 2015;17:726-33.
3. Rosenstock J et al. Similar efficacy and safety with LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomised, double blind controlled trial (The ELEMENT 2 study). *Diab Obes Metab* 2015;17:734-741.
4. Llano A, Fisher M, McKay G. Biosimilar insulin: the current landscape. *Practical Diabetes* 2017;34.
5. Davies M, Dahl D, Heise T, Kiljanski J, Mathieu C. Introduction of biosimilar insulins in Europe. *Diabetic Medicine* 2017;34:1340-1353.
6. McCall C. Biosimilars for insulin: a cost-saving alternative? *The Lancet* 2018;391: 463-464.

INSULINSKA TERAPIJA – KADA, KAKO I PREPREKE

Svako ko ima dijabetes tip 2 trebalo bi da zna da je insulinska terapija neminovnost. Insulin je osnovni lek kada je sekrecija insulina iz β ćelija nedovoljna da održi normalan nivo šećera u krvi. Velika klinička studija započeta 1977. godine u Velikoj Britaniji (UKPDS), pratila je 5102 novotkrivene osobe sa dijabetesom tip 2 tokom 15 godina. Utvrđeno je da je 53% zahtevalo insulinsku terapiju nakon 6 godina trajanja šećerne bolesti. Tri pitanja vezana su za uvođenje insulinske terapije: Kada? Kako? Prepreke? Tabela 38 daje odgovor na *KADA?*

Sve do objavljivanja rezultata UKPDSa smatralo se da je insulin poslednji korak u lečenju dijabetesa tip 2. Na insulin se prelazilo nakon 10 – 15 godina upotrebe oralnih agenasa, kada su već bile uznapredovale vaskularne komplikacije. Micheal Berger je 1999. godine prvi hipotetisao da bi uvođenje insulinske terapije trebalo da prati patogenetske promene u

tip 2 dijabetesu. Dijabetes tip 2 je progresivno oboljenje koje dovodi do iscrpljivanja β ćelije pankreasa. Ranije uvođenje insulina usporilo bi taj proces. Takođe, popravilo bi insulinsku senzitivnost jetre, mišićnog i masnog tkiva i endotelnu disfunkciju. Rana insulinska terapija smanjuje pojavu vaskularnih komplikacija i dobijanje u težini, vezano za insulin. Smatra se da je optimalno vreme za uvođenje insulina naon 5 – 8 godina trajanja dijabetesa, pod uslovom da se dijabetes tip 2 na vreme bio dijagnostikovao.

Rano uvođenje insulinske terapije prirodno prati patogenetske promene u T2 dijabetesu i smanjuje komplikacije insulinske terapije.

Insulinska terapija data u momentu dijagnoze dijabetes tip 2 obnavlja i čuva β ćelijsku sekreciju.

Tabela 38. *Različiti scenariji neophodnog uvođenja insulinske terapije*

Tok dijabetesa	Uvođenje insulina
U momentu dijagnoze	<ul style="list-style-type: none"> - ketoacidoza kao prvo ispoljavanje bolesti - akutna stanja: operacija, nakon infarkta, upotreba kortikosteroida - hiperglikemija, ketonurija i HbA1c >10 %
Rano nakon dijagnoze	<ul style="list-style-type: none"> - LADA - Neadekvatan odgovor na metformin i promenu stilu života
Kasnije u toku dijabetesa tip 2	<ul style="list-style-type: none"> - neuspostavljanje ciljnog HbA1c na kombinaciji 2 ili 3 oralna agensa zbog iscrpljenog odgovora β ćelije - akutna infekcija ili drugi događaj koji iznenada kvari dobru kontrolisan dijabetes

Takođe, smanjuje lošu metaboličku memoriju! Šta to znači? Tkiva pamte dugotrajno dobru, ili dugotrajno lošu kontrolu dijabetesa. Ako osoba ima više godina loše kontrolisan dijabetes koji je doveo do komplikacija, uvođenje insulina će popraviti HbA_{1c}, ali neće usporiti ili sprečiti nastanak novih komplikacija. Naprotiv, ako osoba ima dugo dobru kontrolu dijabetesa, koju ostvaruje samokontrolama i samopodešavanjem insulinske terapije, neće stvoriti komplikacije dijabetesa, čak i ako kontrola dijabetesa kasnije popusti. To je pokazalo praćenje ispitanika koji su bili u UKPDS studiji. Isti rezultati dobijeni su praćenjem osoba sa tip 1 dijabetesom nakon završetka DCCT studije.

Drugo pitanje je KAKO? Dugo se ispitalo koji je optimalni vid uvođenja insulinske terapije. Da li je to uvođenje bolusnih insulina za pokrivanje prandijalnih skokova? Ili je to uvođenje bazalne insulinske terapije? Ili je najbolje dati 2 doze fiksne insulinske mešavine?

Uvođenje bolusnih insulina za normalizaciju postprandijalne glikemije činilo se logičnim rešenjem. DIGAMI studija je potvrdila da je postprandijalna hiperglikemija zaslužnija za razvoj vaskularnih komplikacija od povišene glikemije našte. Bolusna insulinska terapija u 550 osoba sa tip 2 dijabetesom na oralnim agensima, smanjila je HbA_{1c} sa 9.6% na 8.1% tokom 2 godine praćenja. Tada se još uvek smatralo da je HbA_{1c} od 8% poželjan rezultat.

Potom se prešlo na različite kombinacije insulina i oralnih agenasa. Uočeno je da kombinovana terapija zahteva manje doze insulina od mono terapije insulinom. Kombinovani su derivati SU i fiksne mešavine, derivati SU i bazalni insulini/analozni i metformin sa bazalnim insulinima/analozima. Cilj je bio uspostaviti sniženje HbA_{1c} do ciljnih vrednosti, sa što redom pojavom hipoglikemija, najmanjim dobijanjem u težini i sa najmanjom dozom insulina. Studija koja je poredila efekat večernje doze glargina i NPH insulina dodatih na oralne agense tokom 24 nedelja, ustanovila je da se sniženje HbA_{1c} isto na oba insulina, ali da sa glarginom ima manje hipoglikemija, iako mu je prosečna doza viša od NPH insulina (glargin 0.48 j/kg TT, NPH insulin 0.42 j/kg TT). To su potvrdile i kasnije studije sa insulinom detemir i insulinom degludek. Iz tog razloga, najnoviji algoritmi za lečenje dijabetesa tip 2 dali su prednost bazalnim insulinima u ranom uvođenju insulinske terapije. Međutim, ukoliko se radi o starijim osobama, sa komorbiditetom i ograničenim životnim vekom, prihvatljivo je lečenje premiksima.

Rana insulinizacija podrazumeva dodavanje bazalnog insulina na oralnu terapiju (BOT), obično nakon 5 – 8 godina trajanja T2 dijabetesa

Međutim, glavna prepreka u uspešnom lečenju dijabetesa tip 2 nije bio vid insulinske terapije, već ne sagledavanje značaja ranog uvođenja insulina od strane lekara i pacijenata. To se zove *klinička inercija*. Još uvek su prisutne brojne prepreke na ovom putu. Lekari misle da je komfornije prepisati još jedno oralno antihyperglikemijsko sredstvo, nego pristupiti insulinu i edukaciji pacijenata. Pacijenti se plaše insulina kao stalne terapije, posmatrajući ga kao doživotnom obavezom i faktorom koji će pokvariti njihov kvalitet života. To jeste istina, kada se sa insulinskom terapijom kasni. Tada je teško, pošto nedostaje endogeni insulin koji bi “pomagao” egzogenom. Međutim, kada se insulin uvede na vreme, egzogeni insulin pomaže endogenom – i insulinska terapija izgleda kao “prirodna”. Popravlja kvalitet života, daje izbor u odabiru hrane i ne dovodi do dobitka u težini.

Klinička inercija je često povezana sa nemogućnošću edukacije pacijenata za insulin.

I još jedan problem je vezan za uvođenje insulina, a to je edukacija pacijenata. Da bi uspeh insulinske terapije bio potpun, potrebno je savladati samopodešavanje insulina. Stručni termin za to je “titracija”. Svakih nekoliko dana pravi se prosek 2 ili 3 jutarnje glikemije i bazalni insulin se povećava ili smanjuje, za tačno utvrđen broj jedinica, dok se ne postigne zadata jutarnja glikemija. Svaki lekar mora, na prikladan način, da nauči pacijenta titraciji insulina. Prošlo je vreme kada se kod lekara dolazilo da bi lekar “odredio dozu insulina”. Šta je problem? Lekari su pritisnuti ispunjavanjem normi i novim pacijentima. Neophodno je uvođenje medicinskih sestara i edukatora u timski rad.

Tri glavna koraka u injektibilnoj terapiji
Inicijacija – kada, kako, prepreke
Titracija – kako
Intenziviranje – kada, kako

Šta je glukozna intoksikacija β ćelije?

To je oslabljen sekretorni odgovor insulina iz β ćelije.

Sekretorni odgovor insulina zavisi od početne glikemije. Uvek je izdašniji nakon gladovanja, a slabiji ako postoji duža izloženost povišenoj glikemiji. Oslabljena insulinska sekrecija u stanju hiperglikemije može biti reverzibilna, ako stanje hiperglikemije traje kratko. Ukoliko duže vreme postoji loša kontrola dijabetesa, sekretorni odgovor insulina iz β ćelije se gubi ili je jako oslabljen. To stanje se zove glukozna intoksikacija β ćelije. Rešava se insulinskom terapijom.

Kada je optimalno vreme uvođenja insulinske terapije?

To vreme je jasno definisano.

Ukoliko je osoba na maksimalnoj dozi oralnih agenasa i ne uspeva da uspostavi jutarnju glikemiju od 7 mmol/L, kao ni HbA_{1c} od 7%, vreme je za insulin. Razlika ne postoji da li se radi o gojaznim ili mršavim osobama.

Za većinu osoba to je period od 5 do 10 godina trajanja dijabetesa tip 2.

Tada aktivnost β ćelije pankreasa nije dovoljna do pokrije porast šećera posle obroka, niti da drži šećer u normalni u jutarnjim časovima, odnosno tokom noći.

Koje su najčešće strepnje koje osećaju pacijenti prilikom uvođenja insulinske terapije?

Neke su realne, a neke su rezultat neobaveštenosti.

Realne strepnje su bojazan od dobijanja u težini i strah od ozbiljne hipoglikemije. Neobaveštenost dovodi do toga da se misli da uvođenje insulinske terapije govori da se radi o težem obliku dijabetesu. Insulin se vezuju za potrebu veće discipline u ishrani, više samokontrola i više obaveza. Međutim, pokazalo se da pacijenti imaju manje nedoumica od lekara i da su često spremniji za insulin od lekara.

Koliki je očekivani porast u težini na insulinskoj terapiji?

Zavisi od vremena početka insulinske terapije i od vrste insulina.

Ukoliko se insulin rano uvodi, porast u težini je minimalan.

Ukoliko je dugo bio povišen HbA_{1c}, porast u težini je veći. Svako sniženje HbA_{1c} za 1% povećava težinu za 1.5 do 2kg. To znači, ukoliko je HbA_{1c} bio 12%, normalizacija HbA_{1c} sa insulinskom terapijom može dovesti do porasta težine i do 10kg.

Manji porast u težini je na bazalnim insulinima, u poređenju sa premiskima. Najmanji porast u težini beleži se na insulinu detemir.

Koliko je važna bazalna insulinizacija?

Polemika se vodi da li je važnije imati normalnu glikemiju ujutru ili je važnije imati niske postprandijalne glikemije. Važna su oba, ali je glikemija našte možda važnije. Ima istine u onome „Po jutru se dan poznaje“. Niske glikemije po buđenju su preduslov za nisku postprandijalnu glikemiju i bolju senzitivnost tkiva na insulin. Zamislite kakav je dan osobi koja se budi sa glikemijom 15 mmol/l!

Da li se insulin primenjuje kod nekih osoba ranije?

Da, neke osobe sa tip 2 dijabetesom zahtevaju insulin ranije.

To se dešava onima koji imaju latentni autoimuni dijabetes odraslih (LADA). Njima bi trebalo objasniti da imaju šećernu bolest koja je slična tip 1 dijabetesu. Razlikuje se od nje što duže traje β ćelijska insulinska sekrecija, pa 1-2 godine mogu da se leče preparatima sulfonilureje. Takve osobe su obično mršave i, moguće, imaju neko drugo autoimuno oboljenje, pr vtiligo, ili oboljenje štitaste žlezde. Njima se insulin daje odmah, ili u prvoj godini po dijagnozi. Oni koriste insulin, obično, u obliku intenzivirane terapije.

Češći primer su osobe koje nisu ni bile svesne da imaju dijabetes tip 2. U takvih se nakon par godina od "dijagnoze" javlja retinopatija ili ozbiljna polineuropatija. Ili se šećerna bolest otkrije kada se radi koronarografija, ili kada čovek doživi infarkt miokarda. To znači da je dijabetes tip 2 bio prisutan više godina pre dijagnoze. Takvim osobama, insulin se kombinuje sa OHA i pre nego što se navrš 5 godina od dijagnoze dijabetesa.

Da li se insulin daje i kod gojaznih osoba kod kojih postoji insulinska rezistencija perifernih tkiva?

Da. Postoje veoma stroga pravila za lečenje dijabetesa.

Gojazna osoba mora da smanji telesnu težinu. To je preduslov bilo kakvog lečenja. Mora da uvede šetnja (7000 koraka dnevno minimalno), rekreacija (joga, hod na traći, rad u bašti) ili sport u svoj život. To je glavna terapijska mera za povećanje osetljivosti tkiva na insulin. Uporedo se smanjuje unos kalorija. Ukoliko ove promene ne uspeju da kontrolišu nivo šećera u krvi, a osoba već koristi kombinaciju dva leka, i pri tome je HbA_{1c} iznad 7%, uvodi se insulin. Bazalni insulin se tada kombinuje sa metforminom i lekovima koji smanjuju telesnu težinu, pr GLP-1 analogima ili SGLT2 inhibitorima.

U kojim situacijama se primenjuje insulin "vanredno"?

"Vanredna" primena insulina podrazumeva vremenski kraću potrebu za insulinom u osobe koja ima očuvanu β ćelijsku sekreciju insulina, ali koja je u tom trenutku nedovoljna. To su sledeće situacije:

- Trudnoća
- Priprema za operaciju i postoperativni period
- Ozbiljne upale, septička stanja ili pojava drugih oboljenja
- Infarkt miokarda
- Povrede, prelomi i druga stresna stanja

Da li se nekim osobama daje insulin u trenutku dijagnoze dijabetesa tip 2?

Da.

Ako postoje izrazito povišene glikemije, pr. preko 15 mmol/l sa visokim glikoziliranim hemoglobinom

(HbA_{1c} >10%), treba dati insulin odmah po dijagnozi. Ovakva terapija će smanjiti glukoznu toksičnost, koja indukuje odumiranje (apoptozu) β ćelija. Insulin primenjen u momentu dijagnoze dijabetesa tip 2 može dovesti do boljeg oporavka β ćelija. Takođe smanjuje metaboličku memoriju – ”pamćenje dugotrajno loše glikoregulacije koja indukuje glikozilaciju tkiva“. Po normalizaciji vrednosti glikemija i HbA_{1c}, može se preći na oralna antihiperглиkemijska sredstva.

Da li sledeći primeri ukazuju da je pravo vreme za insulin?

1. Osoba ima dijabetes tip 2 preko 10 godina i izgubila je 10kg u težini. Lekar se nije javljala. Lečila je sebe lekovima i upornom dijetom. Komplikacije su već prisutne.

Odgovor: NE! Takvoj osobi se mora dati do znanja da je zakasnila i da insulinska terapija neće popraviti komplikacije koje su nastale. To je važno naglasiti jer se često čuje rečenica: ”Primam insulin i opet ne vidim. Zašto sam uopšte pristao?”

2. Osoba zna da ima dijabetes tip 2 oko 3 godine. Uzima maksimalnu dozu oralnih hipoglikemijskih sredstava i pati od ozbiljne polineuropatije. Glikozilirani hemoglobin je 7,3%.

Odgovor: DA. Moguće je da je dijabetes bio prisutan više godina pre dijagnoze.

3. Osoba koristi gliklazida i metformin 5-6 godina. Gojazna je. Preko dana su glikemije uredne, ali je jutarnja jako povišena. Glikozilirani hemoglobin je 8,5%.

Odgovor: DA. Povišena jutarnja glikemija govori za povećanu hepatičku produkciju glukoze tokom noći, koja nije zakočena endogenom bazalnom insulinskom sekrecijom. Povišena jutarnja glikemija govori za hepatičku insulinsku rezistenciju. Rešenje je uvođenje bazalnog insulina u večernjim časovima. Takođe, gojaznoj osobi bi trebalo zameniti gliklazid lekom koji dovodi do gubitka u telesnoj težini, a to je GLP-1analog ili SGLT-2 inhibitor.

4. Osoba zna za dijabetes 2 godine. Pušač je. Upravo je otpuštena iz bolnice gde joj je amputiran palac stopala zbog gangrene. Otpuštena je sa insulinskom terapijom i pita da li se može vratiti na tablete?

Odgovor: NE. Ovo je pravo vreme za insulin. Ukoliko osoba sa dijabetesom tip 2 ima ozbiljne promene na krvnim sudovima, zbog pušenja, povišenog pritiska ili povišenih lipida u krvi, koje nije lečila, i preživi kardiovaskularni događaj (infarkt, šlog, operaciju zbog gangrene), insulin ostaje kao definitivna terapija. Obično se insulin kombinuje sa lekom koji

ima dokazana dobra kardiovaskularna svojstva i koji produžava život. U te lekove spadaju GLP-1 analozi i SGLT-2 inhibitori.

5. Starija osoba zna za početnu renalnu insuficijenciju. Kreatinin je oko 200 mmol/l. Saopšteno joj je da ima dijabetes tip 2. Jutarnje glikemije su oko 12 mmol/l. Radi se o mršavoj osobi. Da li se odmah prelazi na insulin?

Odgovor: DA.

Literatura

1. Malmberg K, for the DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997;314:1512-15.
2. UKPDS. *Lancet* 1998;352:854-865.
3. Ramlo-Halsted BA, Edelman SV. The natural history of type 2 diabetes: implications for clinical practice. *Prim Care*. 1999;26:771-89.
4. Berger M, Jorgens V, Muhlhauser I. Rationale for the use of insulin therapy alone as the pharmacological treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:C71-C75.
5. Bastyr EJ III, Stuart CA, Brodows RG, Schwartz S, Graf CJ, Zagar A, Robertson KE. Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA_{1c}. IOEZ Study Group. *Diabetes Care*. 2000;23:1236-1241
6. Riddle M. Timely addition of insulin to oral therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:395-6.
7. Holman RR, Thorne KE, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007;357:1716-30.
8. Klonoff DC. United Kingdom Prospective Diabetes Study follow up studies establish a legacy effect of therapy for hyperglycemia, but not hypertension. *J Diabetes Sci Technol* 2008;2:922-924.
9. Ceriello A. Hypothesis: the “metabolic memory” the new challenge of diabetes. *Diab Res Clin Prac* 2009;86:S2-S6.
10. Home Ph, Riddle M, Cefalu WT, Bailey CT, Bretzel RG, del Prato S, Leroith D, Schernthaner G, van Gaal L, Raz I. Insulin therapy in people with type 2: opportunities and challenges. *Diab Care* 2014;37:1499-1508.
11. Davidson MB. Insulin therapy: A personal approach. *Clin Diabetes* 2015;33:123-135.
12. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018*. *Diab Care* 2018; 41(Supplement 1): S73-S85.
13. Beljić Živković T, Đinđić B, Šuluburić Toljić D, Milenković Vulović K, Udovičić D, Zdravković D. Unmet needs in the management of type 2 diabetes mellitus patients starting insulin therapy with basal or premix insulin in routine clinical practice in Serbia. *Diabetes Therapy* 2018; <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0530-1>.

UVOĐENJE INJEKTIBILNE TERAPIJE – INSULIN ILI GLP-1RA

Insulinska terapija bi trebalo da oponaša fiziološku sekreciju insulina ili da nadomesti nedostatak u sekreciji insulina iz β ćelija pankreasa. Insulinska sekrecija iz β ćelija pankreasa odvija se u bazalnom i bolusnom (prandijalnom) ritmu. Bazalna insulinizacija obezbeđuje oko 50% dnevnih potreba za insulinom. Ostatak obezbeđuje prandijalna insulinska sekrecija, mada to nije baš uvek 50:50%. Prema tome postoje bazalni i bolusni HM insulini i insulinski analozi. Fiksne insulinske mešavine sadrže oba tipa insulina u naznačenom procentu. Tabelarno su prikazani insulini prisutni na našem tržištu (Tabela 39). Isti se primenjuju putem penova koji mogu biti višekratni (NovoPen 4, Humapen Ergo) ili jednokratni (FleksPen, SoloStar, FlexTouch). Bočice insulina sada nisu prisutne, što ne znači da će tako uvek biti.

Postoje više internacionalnih i nacionalnih preporuka za inicijaciju insulinske terapije (Tabela 40).

Mnogi lekari su prihvatili inicijaciju injehtibilne terapije prema ADA Standards of Medical Care 2017 (Tabela 41). Svima je lako zapamtiti da je bazalna insulinska terapija – prva opcija. Nakon neuspeha takve terapije, i pored adekvatne titracije, ide se na intenziviranje sa: bolusnim insulinom, GLP-1RA ili sa premiks insulinom.

Najnoviji ADA/EASD 2018 algoritam savetuju GLP-1RA kao početnu injehtibilnu terapiju (Tabela 42). Ovo će biti neprihvatljivo za mnoge lekare

u praksi, zbog visoke cene terapije. Međutim, treba imati u vidu da postoje i oralne formulacije GLP-1RA. To je oralni semaglutid!. Postoji i dugotrajni injehtibilni GLP-1 receptorski analozi, koji se daju subkutano, ali jednom nedeljno. U toku su kliničke studije koje testiraju efikasnost i bezbednost nedelnog semaglutida dodatog na bazalni insulinski analog, u odnosu na klasičnu bazal bolus terapiju. Kako bi to izmenilo kvalitet života pacijenata – 1 injekcija semaglutida nedeljno, umesto 3 bolusa svaki dan! I pri tome nema porasta u težini, nema čestih samokontrola i ima manje hipoglikemija! Upravo zbog tih mogućnosti, najnoviji ADA/EASD algoritam daje prednost GLP-1RA, u odnosu na insuline. Uvek se gleda budućnost.

Mnogi lekari će zbog visoke cene GLP-1RA, odmah preći na bazalni insulin. Prvi tome, treba imati u vidu da su 2 situacije za uvođenje insulinske terapije moguće:

- bazalni insulin se započinje istovremeno sa GLP-1RA ili prandialnim insulinom i metforminom u momentu dijagnoze T2DM, kada je $HbA_{1c} \geq 10\%$. Retko je bazalni insulin u kombinaciji sa metforminom dovoljan kada je tako visok HbA_{1c} .
- bazalni insulin se uvodi kao treći lek, nakon neuspeha dvojne kombinovane terapije, kada je $HbA_{1c} \geq 7\%$ (ili drugog ciljnog HbA_{1c} , ali koji je $< 8\%$).

Tabela 39. *Insulini prisutni na našem tržištu*

Bolusni insulin			
Actrapid HM	Novo Nordisk	HM	NovoPen 4
Humulin R	Lilly	HM	Humapen
Insuman Rapid	Sanofi Aventis	HM	SoloStar
Apidra	Sanofi Aventis	Glulizin	SoloStar
NovoRapid	Novo Nordisk	Aspart	FlexPen
FiAsp	Novo Nordisk	fast Aspart	FlexTouch
Bazalni insulin			
Insulatard	Novo Nordisk	HM	NovoPen 4
Humulin NPH	Lilly	HM	Humapen
Insuman Basal	Sanofi Aventis	HM	SoloStar
Levemir	Novo Nordisk	Detemir	FlexPen
Lantus	Sanofi Aventis	Glargin 100	Solostar
Toujeo	Sanofi Aventis	Glargin 300	SoloStar
Tresiba	Novo Nordisk	Degludek	FlexTouch
Abasaglar	Lilly	Glargin biosimilar	Humapen
Fiksne insulinske mešavine			
Mixtard 30	Novo Nordisk	HM	NovoPen 4
Insuman Comb 25	Sanofi Aventis	HM	SoloStar
Humulin M3	Lilly	HM	Humapen
NovoMix 30	Novo Nordisk	Protamin/aspart	FlexPen
Humalog Mix 25	Lilly	Protamin/lispro	Humapen
Humalog Mix 50	Lilly	Protamin/lispro	Humapen
Insulinske koformulacije			
Rysodeg	Novo Nordisk	Degludek/aspart	FlexTouch

Tabela 40. *Inicijacija insulinske terapije u T2 dijabetesu*

Preporuke	Inicijacija insulina
ADA/EASD 2018	Bazalni insulin nakon neuspeha GLP-1RA
ADA/EASD 2015	Bazalni insulin
IDF 2017	Bazalni insulin Premiks 1x ili 2x dnevno
Diabetes Australia 2016-2018	Bazalni insulin Premiks 1x dnevno
Diabetes Canada 2018	Bazalni insulin Premiks 1x ili 2x dnevno
NICE 2015	Bazalni insulin 1x ili 2x dnevno Bazalni insulin + prandijalni bolus Premiks insulin
AACE/ACE 2018	Bazalni insulin

Tabela 41. Inicijacija insulinske terapije u T2 dijabetesu prema ADA 2017

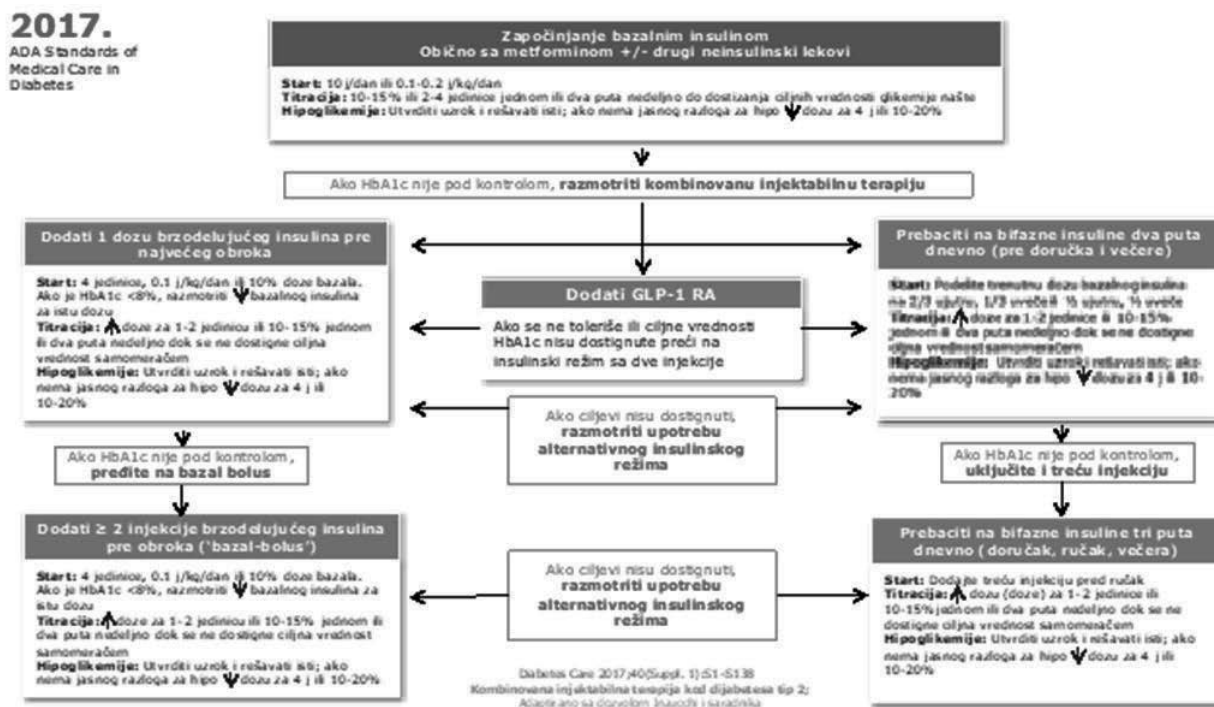
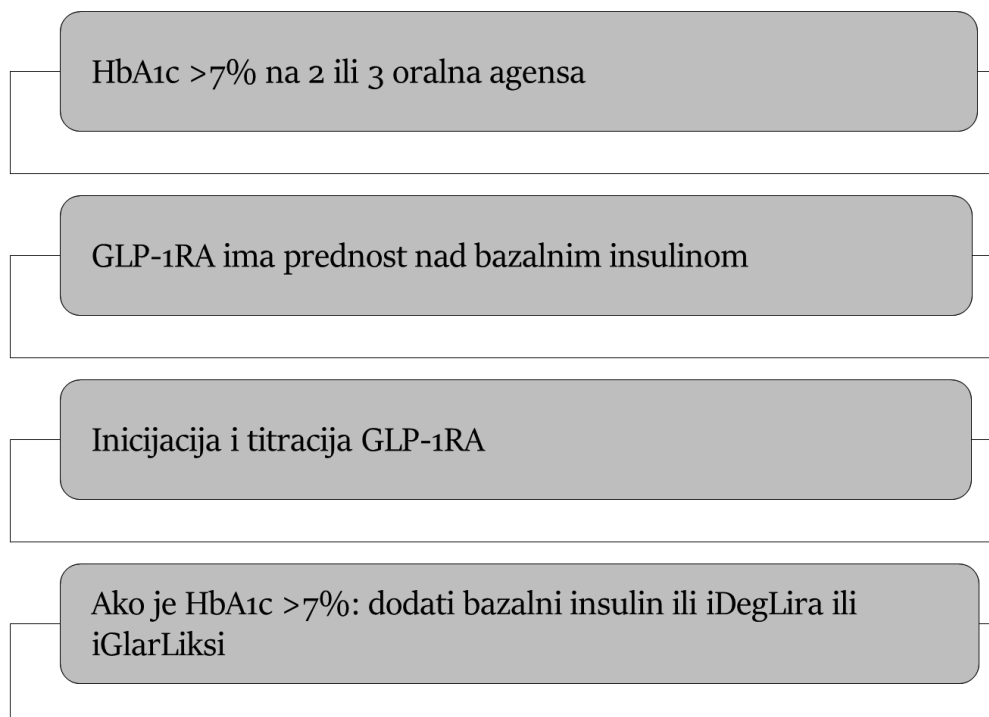


Tabela 42. Inicijacija injektibilne terapije prema ADA/EASD algoritmu 2018.



Kako se uvodi GLP-1RA?

Uvek u najmanjoj dozi, zbog mogućih gastrointestinalnih smetnji.

Podešavanje GLP-1RA do optimalne doze održavanja radi se prema postojećim algoritmima.

Šta su iDegLira i iGlarLiksi?

To su 2 u 1 kombinacije GLP-1RA i bazalnog insulinskog analoga.

Postoje kombinacije insulina degludek sa liraglutidom (IDegLira) i insulina glargin sa lixisenatidom (IGlarLiksi). Novi ADA/EASD algoritam preferira rano uvođenje injektibilne terapije i to GLP-1RA. Ukoliko se ne postignu dobra kontrola dijabetesa, zamišljeno je da se na GLP-1RA uvode bazalni insulin, odnosno IDegLira ili iGlarLiksi.

Zašto se u inicijaciji insulinske terapije preporučuje bazalna insulinska terapija?

Preporuke su nastale nakon što je urađeno više kliničkih studija koje su se bavile pitanjem optimalnog vida početne insulinske terapije.

Kod "insulin naivnih" pacijenata, koji nikada nisu primali insulin, ispalo je da je bolje uvesti bazalni insulin od premiks insulina. To je pokazala meta analiza 14 randomizovanih kliničkih studija. Prosečno trajanje dijabetesu u ovoj meta analizi bilo je 9.2 godine, pre uvođenja insulina, ITM 30.2 kg/m², a prosečna starost ispitanika bila je 58 godina. To je naša klinička realnost i zbog toga se mogu prihvatiti zaključci ove studije. Bazalna insulinska terapija sa metforminom, smanjila je HbA_{1c} u insulin naivnih pacijenata do 7,5%, za 6 meseci. Premix terapija je nešto efikasnija i smanjenje HbA_{1c} je bilo 7.22%. Dnevna doza na bazalnom insulinu bila je 37j, a na premiksu 42j. Na premiks terapiji je bilo veće dobijanje u težini.

Tabela 43. Uvođenje bazalne insulinske terapije.

Uvođenje bazalnog insulina

Obično sa metforminom +/- dr ne insulinski agens

Početak: 10 j dnevno ili 0.1-0.2j/kg/dnevno

Podešavanje: 10-15% ili 2-4j jednom ili dva puta nedeljno do postizanja glikemije našte

Ako postoji hipo: ustanoviti i analizirati okolnosti nastanka hipoglikemije; ako nema jasnog razloga, smanjiti dozu za 4j ili 10-20%

Šta je BOT?

To je bazal – oral terapija. Bazalni HM insulin ili insulinski analog koristi se da bi se normalizovala glikemija tokom noći i pred zorom. Oralna terapija savladava druge poremećaje i prandijalnu kontrolu.

U osoba sa dijabetesom tip 2 insulinska rezistencija pre svega pogađa jetru. Tkivo jetre je rezistentno na fiziološku bazalnu sekreciju insulina, čija je uloga da zakoči procesu glikoneogeneze. Produkcija glukoze se odvija tokom noći i ljudi se bude sa povišenom jutarnjom glikemijom. Kasnije, tokom dana, glikemija se opet normalizuje. Bazalnu insulinizaciju bi trebalo prihvatiti kao pomoć fiziološkoj, bazalnoj

Tabela 44. Uvođenje premiks terapije

Uvođenje premiks insulina

Obično sa metforminom +/- dr ne insulinski agens koji nije sekretagog

Početak: u insulin naivnih: 10-12 j dnevno ili 0.3j/kg/dnevno

Nakon neuspeha bazalne 1+insulinizacije: 1:1 ukupne dnevne doze, podeljeno u 2 doze

Podešavanje: individualno podešavanje doze zavisno od tipa bifaznog insulina. Titracija je kompleksna na 3 doze bifaznog insulina

Ako postoji hipo: ustanoviti i analizirati okolnosti nastanka hipoglikemije; ako nema jasnog razloga, smanjiti odgovarajuću dozu premiksa za 2 - 4j

insulinskoj sekreciji. Time se sekrecija insulina iz β ćelija preorijentiše na postprandijalne glikemije.

Koji se insulini savetuju u inicijaciji BOT režima?

To ne zavisi od lekara već od zdravstvenog osiguranja.

HM insulini su jeftiniji od insulinskih analoga. Pokazalo se da su i NPH i bazalni analozi podjednako dobri u redukciji HbA_{1c}. Razlika je u dobijanju u telesnoj težini i u učestalosti hipoglikemija.

Šta je terapija premiksima?

To je primena insulina u fiksnoj dozi 1 do 3 puta dnevno.

Za ovaj vid koriste se obično fiksne insulinske mešavine - premiksi. Terapija premiksima podrazumeva inicijaciju fiksne doze insulina, 1 ili 2 puta u toku dana, vezano za obroke. To je najčešći vid insulinske terapije za starije osobe sa tip 2 dijabetesom. Profil dejstva bifaznog humanog insulina 30 (BHI30) je

Kako se uvodi premiks terapija prema ADA/EASD 2018 algoritmu?

Premiks insulin se uvodi ako se nije postigla optimalna kontrola na Bazal 1+ insulinskoj terapiji. Tada je početna ukupna dnevna doza premiksa jednaka dozi bazalnog insulina (1:1). Obično se ta ukupna dnevna doza deli u 2 doze.

Kako se premiks terapija uvodi prema drugim algoritmima?

Internacionalna dijabetološka federacija (IDF) stavlja znak jednakosti između bazalnog i premiks insulina.

Premiks insulinska terapija se uvodi kod starijih "insulin naivnih" osoba sa komorbiditetom, koji vode jednostavniji život. U praksi se ovo često koristi. Preporuka je da se počne sa 0.3 j/kg TT u jednoj dozi ili podeljeno u 2 doze.

Kako je raspodeljuje ukupna dnevna potreba premiks insulina u dve doze?

Prema sadašnjim pravilima FONDa, uvek se počinje sa HM premiks terapijom. Obično se počinje tako što se 2/3 ukupne dnevne doze daje ujutru, a 1/3 uveče. Primera radi, odredi se da osoba prima ukupno 30 jedinica. To bi značilo da prima 20j ujutru i 10j uveče. Međutim, ako je osoba gojazna i ako se na toj 2/3 - 1/3 empirijskoj dozi uvek budi sa povišenim glikemijama, večernju dozu bi trebalo povećati. Kod nekih gojaznih osoba sa tip 2 dijabetesom, večernja doza je jednaka jutarnjoj, a može biti i veća.

Kako se uvodi bifazni insulin aspart (Novo-Mix 30)?

Ako na premiks terapiji sa HM insulinima, koja je titrirana tokom 6 meseci, i dalje postoji HbA_{1c} > 7% sa postprandijalnim hiperglikemijama, može se uvesti bifazni insulin aspart. Prevođenje se radi 1:1 j. Ovo je uobičajena praksa kod nas.

U zemljama gde se bifazni insulin aspart može uvesti kao prva terapija, u "insulin naivnih" pacijenta, počinje se sa 6j pre doručka i 6j pre večere. Alternativno, ako postoji veliki večernji obrok, bifazni insulin se može uvesti pre večere, kao BOT terapija. Obično se tada uvodi 12j pre večere. Dalje sledi titracija.

Koje su prednosti, a koje su mane premiks terapije?

Prednosti: smanjen broj injekcija.

Mane: Resuspenzija pre upotrebe, smanjena sloboda titracije svake komponente mešavine, manja felksibilnost u dnevnim aktivnostima.

Kako bi se mogao prevazići "jaz" između zahteva za uvođenjem HM insulinske terapije, kao prve injektibilne opcije, i savremenih ADA/EASD 2018 preporuka?

Jednostavno.

Iskoristiti prvih 6 meseci terapije sa HM insulinom da se pacijenti maksimalno edukuju. Naučiti ih samokontroli i osnovnim principima titracije insulina. Ako postoje uslovi, nakon 6 meseci prebaciti ih uvek na bazalni insulinski analog. Onda raditi titraciju bazalnog analoga, pa dodati bolusni insulin. Ako se i nakon toga ne postigne ciljni HbA_{1c}, razmišljati o daljem intenziviranju sa još jednim bolusom ili sa prelazanjem na bifazne analoge.

Mesto GLP-1RA će zavisi od troškova terapije.

Literatura

1. Yki-Järvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkila M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130:389-96.
2. Jacobsen LV, Sogaard B, Riis A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart. *Eur J Clin Pharm* 2000;56:399-403.
3. Kilo C, Meztis N, Jain R, Mersey J, McGill J, Raskin P. Starting patients with type 2 diabetes on insulin therapy using once-daily injections of biphasic insulin aspart 70/30, biphasic human insulin 70/30, or NPH insulin in combination with metformin. *J Diabetes Complications.* 2003;17:307-13.
4. Raccach D, Bretzel RG, Owens D, Riddle M. When basal insulin therapy in type 2 diabetes mellitus is not enough: what next? *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:257-264
5. Bretzel RG, Eckhard M, Landgraf W, Owens DR, Linn T. Initiating insulin therapy in type 2 diabetic patients failing on oral hypoglycemic agents. Basal or prandial insulin? The APOLO trial and beyond. *Diab Care* 2009;32:S260-65.
6. Fritsche A, Larbig M, Owens D, Haring HU, on behalf of the GINGER study group. Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes - results of the Ginger study. *Diab Obes Metab* 2010;12:115-23.
7. Yki-Järvinen H, Kotronen A. Is There Evidence to Support Use of Premixed or Prandial Insulin Regimens in Insulin-Naive or Previously Insulin-Treated Type 2 Diabetic Patients? *Diabetes Care* 2013;36:S205-S211.
8. Inzucchi S, Bergenstal R, Buse J, Diamant M, Ferrannini E et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38: 140-149.
9. NICE. Type 2 diabetes in adults: management. NICE Clinical Guidelines 28. 2015.
10. Giugliano D, Chiodini P, Malorino MI, Bellastell G, Esposito K. Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2016;51:417-428.

11. IDF Clinical practice recommendations for management of type 2 diabetes in primary care. International Diabetes Federation 2017.
12. ADA Standards of medical care in diabetes 2017. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S64-S75.
13. Royal Australian College of General Practitioners. General Practice management of type 2 diabetes. *Diabetes Australia* 2016 – 2018.
14. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):S1-S325.
15. ADA Standards of medical care in diabetes 2018. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diab Care* 2018;41(Suppl 1): S73-S85.
16. Garber AJ, Abrahamson et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2018 Executive summary. *Endocr Pract* 2018;24:91-120.
17. Davies J M, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5 i *Diab Care* 2018 doi.org/10.2337/dci18-0033
18. Bjekić-Macut J, Beljić Živković T, Kocić R. Clinical Benefit of Basal Insulin Analogue Treatment in Persons with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Prior Insulin Therapy: A Prospective, Noninterventional, Multicenter Study. *Diabetes Therapy* 2018;9: 651-662.

TITRACIJA INSULINSKE TERAPIJE

Samopodešavanje insulina je srž uspeha insulin-ske terapije. Lekari to nazivaju titracijom, a pacijenti to razumeju kao samopodešavanje. Ranije su lekari uzimali na sebe obavezu određivanja doze insulina, a zadatak pacijenata je bio da se toga pridržavaju. To je bilo neko davno vreme, kada nije bilo savremenih insulina, traka za merenje glikemija, velikog izbora oralnih agenasa koji se mogu kombinovati sa insulinom i kada jeftine “brze” hrane nije bilo u izobilju! Obaveza lekara i medicinskih sestara danas je da edukuju pacijente da sami podešavaju dozu insulina. To su omogućili savremeni “predvidivi” insulini i rezultati kliničkih studija, koji su dali jasne smernice. Veliki broj obolelih i nemogućnost čestog odlaska kod lekara, nalaže pacijentu da nauči da podešava dozu svog insulina.

Pacijenti moraju biti naučeni da podešavaju insulinu terapiju.

Lako je titrirati bazalnu insulinu terapiju. Tu postoje lako zapamtljivi algoritmi. Zbog toga se favorizuje rano uvođenje bazalne insulin-ske terapije. Za njeno podešavanje potrebne su samo jutarnje glikemije. NPH insulin je manje predvidiv od bazalnog insulin-skog analoga. Titracija NPH insulina je manje pouzdana od titracije bazalnog analoga. Moguće su hipoglikemije u vreme vršnog dejstva insulina. NPH insulin se može primati u 2 doze. Titracija večernjeg insulina radi se prema proseku 3 jutarnje glikemije, a titracija jutarnje doze NPH insulina radi se prema proseku 3 glikemija pre večere.

Bazalni insulin-ski analozi prve generacije se primaju u jednoj dozi. Izuzetno, mogu se primati u 2 doze, ako im dejstvo ne dostiže 24 sata (obično zbog male doze). Tada je titracija otežana i obično se prelazi na bazalne analoge druge generacije. Insulin-ski analozi druge generacije su manje varijabilni od analoga prve generacije. Stoga je titracija bazalnih insulin-skih analoga druge generacije pouzdanija. Neophodno je poznavati titracione algoritme za svaki bazalni insulin.

Bolusni, ili prandijalni, insulini se uvode pred najveći obrok, ako se nije postigao ciljani HbA_{1c} sa bazalnim insulinom, i pored optimalnih jutarnjih glikemija. Druga situacija za inicijaciju bolusnog insulina je kada je doza bazalnog insulina $>0.7 - 1$ j/kg TT, a nije postignut optimalni HbA_{1c}. Uvek je doza pri inicijaciji 4 j ili 10% doze bazalnog insulina. Titracija bolusnog insulina je prema glikemiji 2 sata nakon obroka, ili prema glikemiji pred sledeći glavni obrok, ako osoba ima 3 obroka.

Algoritmi titracije insulina moraju biti jednostavni i pouzdani.

Teže je titrirati premiks insuline. Bolusna komponenta iz premiksa datog pre doručka, kontroliše nivo glikemije između doručka i ručka, dok bazalna komponenta kontroliše glikemiju u periodu od ručka do večere. Doza premiksa data pre večere, na sličan način, kontroliše glikemiju do sledeće injekcije, pre doručka. Bolusna komponenta večernjeg premiksa sprečava postprandijalni skok glikemije u periodu

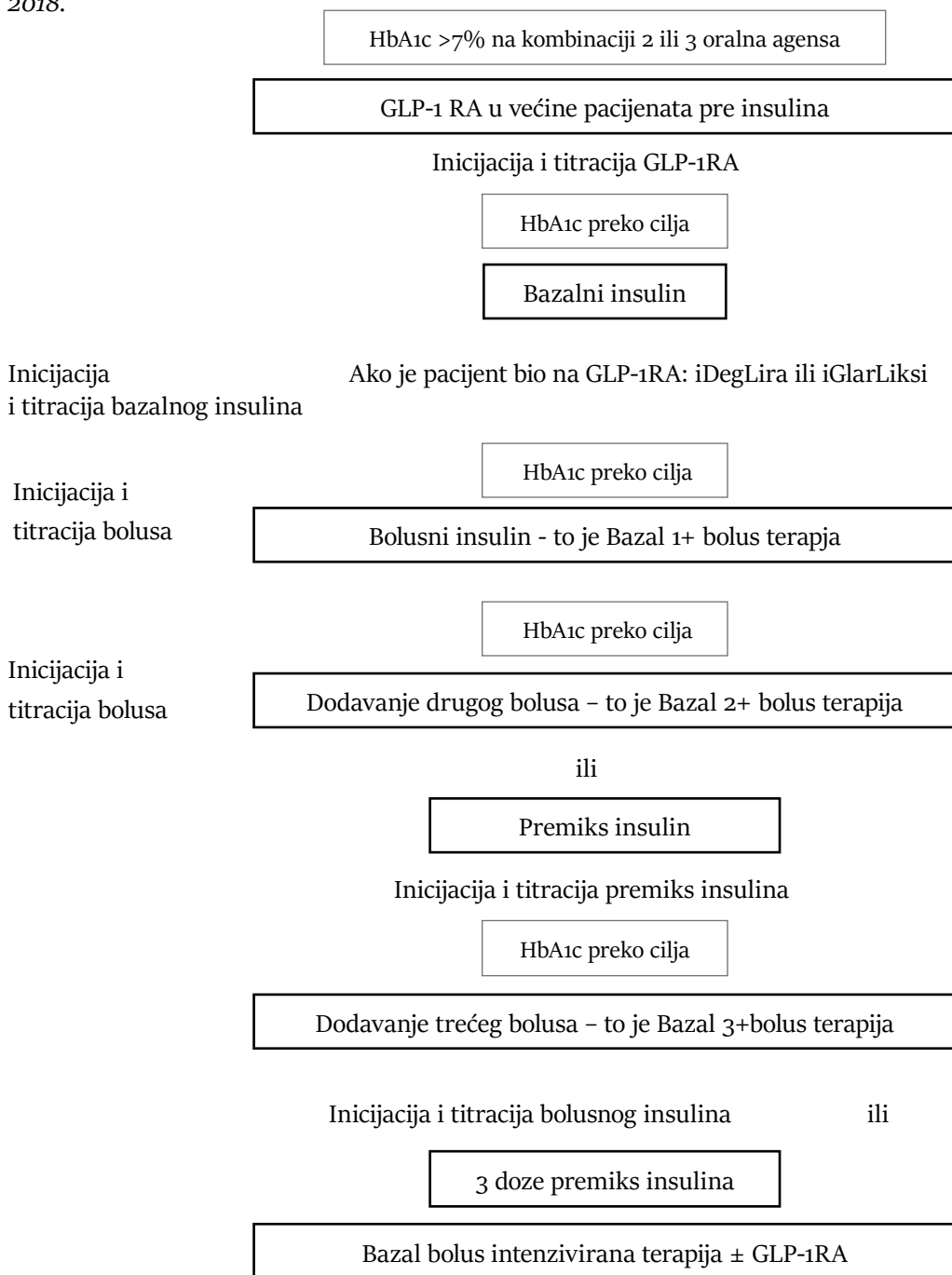
posle večere do spavanja, dok bazalna komponenta koči hepaticku produkciju glukoze tokom noći i omogućava normalnu jutarnju glikemiju. Optimalni razmak između dve doze premiks insulina trebalo bi da bude oko 12 sati. Jasno je da se za samopodešavanje premiks terapije koriste glikemije pre doručka i pre večere.

HM premiksi su manje predvidivi u dejstvu od bifaznih insulinskih analoga. Stoga je titracija bifaznih insulinskih analoga lakša. Postoje titracioni algoritmi za bifazne analoge. Ukoliko se ne postigne ciljani HbA_{1c} na 2 doze bifaznog analoga, uvodi se i treća doza, pred ručak. Alternativno se može uvesti doza bolusnog analoga pred ručak.

Koformulacije insulina, koje u jednom penu sadrže heksamere bolusnog analoga i diheksamere bazalnog analoga (pr IDeg Asp) koji se ne mešaju međusobno, još se lakše titriraju od bifaznih analoga. ADA/EASD algoritam iz 2018 daje prednost bazal bolus insulinskoj terapiji. Međutim, koformulacija insulina je upravo bazal +1 bolus, u jednoj injekciji. Koformulacije insulina će tek naći mesto u budućim algoritmima. U toku su kliničke studije koje će ih pravilno pozicionirati.

Titracija postoji i za kombinacije bazalnih analoga sa GLP-1RA (iDegLira i iGlarLiksi). Ovo su najbolji, ali i najskuplji insulini. U Tabeli 45 ponovo su prikazane smernice za uvođenje injektibilne terapije,

Tabela 45. Koraci uvođenja injektibilne terapije sa inicijacijom i titracijom, prema ADA/EASD algoritmu 2018.



kada nije postignut optimalni HbA_{1c} na kombinaciji 2 ili 3 oralna agensa.

Postoji li algoritam za podešavanje doze NPH insulina?

Postoji veoma jednostavan algoritam za povećanje doze.

Svako jutro meri se glikemija. Izračuna se prosek 3 poslednje jutarnje glikemije. Ako je prosečna jutarnja glikemija >5.5 mmol/l, doza NPH insulina se povećava za 2j ili 10% sadašnje doze. Titracija se radi nedeljno.

Doza NPH insulina se kod gojaznih može povećavati za 4j ili 15% sadašnje doze. Samopodešavanje se može raditi jednom nedeljno ili 2 puta nedeljno.

Postupak se ponavlja dok se ne postigne optimalna jutarnja glikemija od 4 – 6 mmol/l. Ako se desi hipo, koji se ne može objasniti nekim razumnim razlogom, i koji se ponavlja, doza NPH insulina se smanjuje za 4j.

Kada se dodaje druga doza NPH insulina?

Kada postoji povišena jutarnja glikemija, na maksimalnoj večernjoj dozi NPH insulina koja ne dovodi do hipoglikemije tokom noći. Tada se uvodi jutarnja doza NPH insulina.

Ovaj vid terapije primenjuje se često kod starijih osoba koje su na vreme počele insulinsku terapiju i koje jedu jednolično i malo. Njihova endogena insulinska sekrecija nije dovoljna da pokrije dnevne potrebe za insulinom. Ali, ako se bazalna insulinizacija popuni sa jutarnjom dozom NPH insulina, prandijalni skokovi glikemija mogu biti pokriveni endogenom sekrecijom. Osobe sa popuštanjem bubrega su takođe pogodne za ovaj vid terapije. Obično je jutarnja doza veća od večernje, mada mnoge osobe imaju 2 jednake doze NPH insulina. Razmak između dve doze insulina je 12 sati. Večerja doza NPH insulina daje se pre večere, dok se jutarnja doza NPH insulina daje pre doručka.

Koja je maksimalna doza bazalnog HM insulina?

Ne postoji maksimalna doza. Postoji optimalna doza koja normalizuje jutarnje glikemije, a ne dovodi do noćnih hipoglikemija.

Uobičajeno je maksimalna doza od 20j – 30j NPH insulina u večernjim časovima. Ona zavisi od telesne težine osobe, da li postoji masna jetra ili ne, i od podložnosti osobe hipoglikemijama.

Šta je najveća prednost bazalnih analoga?

Lakoća podešavanja doze.

Sa bazalnim analogom, osoba može sama da odredi najoptimalniju dozu. Istraživanja su pokazala

la da pacijenti mnogo bolje i brže određuju sebi dozu, od lekara. Potrebno je da se pridržavaju uputstava, koji se danas naziva titracioni algoritam.

Postoje više testiranih algoritama za insulin detemir i za insulin glargin. Svi algoritmi se zasnivaju za izračunavanje proseka 3 glikemije na budenje. Razlikuju se u brzini promene doze (na 3 dana, sedmično ili na 2 nedelje) i veličini promene doze. Takođe se razlikuju u postavljenoj ciljnoj vrednosti prosečne glikemije.

Kako se vrši prevođenje sa NPH insulina na bazalne analoge prve generacije?

Ako se NPH insulin primao jednom dnevno, prevođenje je 1:1. Ako se NPH insulin primao u 2 doze, doza bazalnog analoga se dobija kada se od zbira obe doze oduzme 20%.

Kako se vrši prevođenje sa NPH insulina na IGLar-300?

1:1.

Međutim, mnogi lekari odmah dodaju 10-18%, naročito ako je visok HbA_{1c}. Ako je pacijent primao 2 doze NPH insulina, doza IGLar-300 bi mogla da bude jednaka zbiru obe doze, ako je visok HbA_{1c}. Ali, ako je HbA_{1c} 7 – 8%, savetuje se redukcija od 20% od ukupne dnevne doze.

Kako se vrši prevođenje sa NPH insulina na IDeg-100 ili IDeg-200?

1:1.

Ako se NPH insulin primao u 2 doze, doza IDeg-100 ili IDeg-200 se dobija kada se od zbira obe doze oduzme 20%.

Kako se titrira insulin detemir?

Primer titracionog algoritma za insulin levemir data je u tabeli 46. Svaka 3 dana, doza insulina detemir se menja, zavisno od proseka 3 jutarnje glikemije. Ciljna jutarnja glikemija za IDet je 4.4 – 6.1 mmol/l.

Tabela 46. Titracioni algoritam za insulin detemir prema PREDICTIVE studiji.

Prosek 3 jutarnje glikemije mmol/l	Doza insulina detemir
≥ 6.2	+ 3j
4.4 – 6.1	Ostaje ista doza
≤ 4.3	- 3j

Ciljne vrednosti mogu biti strože kod mladih ljudi. Doza se ne menja ako je prosek 3 jutarnje glikemije 3.9 – 5.0 mmol/l. Doza se smanjuje za 3 jedinice ako je prosek jutarnjih glikemija <3.9 mmol/l, odnosno povećava za 3 jedinice ako je prosek >5 mmol/l. Ukoliko se osoba pridržava ovog algoritma i nema hipoglikemije, biće efikasnija u smanjenju HbA_{1c}.

Kako se titrira insulin glargin?

Postoje 2 načina. U oba je ciljna jutarnja glikemija 4.0 - 5.6 mmol/l.

Prvi je jako jednostavan za pamćenje. To je ATLANTUS 3-2-1 titracioni algoritam. Ako je prosek 3 jutarnje glikemije >5.6 mmol/l, dodati na postojeću dozu +2j. Titracija se radi jednom ili dva puta nedeljno. Ako je prosečna jutarnja glikemija <4 mmol/l smanjiti postojeću dozu za 2j. Ovo je veoma pogodno za pacijente, pošto se lako pamti.

Drugi algoritam je prikazan u tabeli 47. Svakih 7 dana doza insulina glargin se menja zavisno od proseka 3 jutarnje glikemije.

Tabela 47. Titracioni algoritam za insulin glargin prema GOAL HbA1c studiji

Prosek 3 jutarnje glikemije	Doza insulina glargin
>10 mmol/l	+8j
7.8 - 9.9 mmol/l	+6j
6.7 - 7.7 mmol/l	+4j
5.5 - 6.6 mmol/l	+2j
4.0 - 5.4 mmol/l	Doza je ista
<4 mmol/l	-2j

Kako se radi titracija IGLar-300?

Postoje tri načina. U oba načina je ciljna jutarnja glikemija 4.4 - 5.6 mmol/l. Na lekaru je da odluči koji će način predložiti pacijentu.

INSIGHT studija je radila titraciju IGLar-300 tako što je inicijalna doza od 0.2 j/kg TT povećavana svakog dana za 1j. Proces se zaustavljao kada je uspostavljena jutarnja glikemija 4.4 - 5.6 mmol/l. Ovo se pokazalo kao veoma brzi način samopodešavanja. Međutim, pacijenti se obično plaše svakodnevnog dodavanja jedinica.

EDITION studija je radila titraciju jednom nedeljno, na osnovu 3 jutarnje glikemije. Ova titracija je prihvaćena kao najjednostavnija u praksi. Ako je prosek 3 jutarnje glikemije > 5.6 - ≤ 7.8 mmol/l, postojeća doza se povećava za +3j, a ako je >7.8 mmol/l, povećava se za 6j. Ako je prosek 3 jutarnje glikemije <4 mmol/l, doza se smanjuje za 3j (Tabela 48). Ako se meri glikemija < 3.3 mmol/l, doza se može smanjiti i više, prema odluci lekara.

Titracija koja je primenjena u BRIGHT studiji bila je drugačija. Ako je prosek 3 jutarnje glikemije bio ≥ 4.4 - ≤ 5.6 mmol/l - doza insulina ostajala je ista. Ako je prosek glikemija bio > 5.6 - ≤ 6.7 mmol/l - doza insulina se povećavala za 2j. Ako je prosek 3 jutarnje glikemije bio > 6.7 - ≤ 7.8 mmol/l - doza insulina se povećavala za 4j. I, ako je prosek 3 jutarnje glikemije

bio > 7.8 mmol/l, postojeća doza insulina se povećavala za 6j. Naravno, u slučaju hipoglikemije sa vrednostima glikemija < 4 mmol/l, doza je smanjivala za 2 jedinice. Titracija je rađena jednom nedeljno.

Tabela 48. Titracioni algoritam za insulin glargin 300 j/ml.

Prosek 3 jutarnje glikemije mmol/l	Podešavanje doze insulina glargin 300j/ml
>7.8	+ 6 j
> 5.6 - ≤ 7.8	+ 3 j
4.4 - 5.6	Doza ostaje ista
> 3.3 - ≤ 4.4	- 3 j

Kako se radi titracija insulina degludek?

Jednostavno.

Ciljna prosečna jutarnja glikemija je 4.1 - 5.0 mmol/l. Ako je prosek 2 jutarnje glikemije > 5.0 mmol/l, na postojeću dozu se dodaje +2j. Ako je prosek 2 jutarnje glikemije < 4.0 mmol/l, postojeća doza se smanjuje za -2j (Tabela 49). Titracija se radi nezavisno da li osoba koristi IDeg-100 ili IDeg-200.

Tabela 49. Titracioni algoritam za insulin degludek 100 j/ml ili 200 j/ml.

Prosek 2 jutarnje glikemije mmol/l	Doza insulina degludek
≥ 5.1	+ 2j
4.1 - 5.0	Ostaje ista doza
≤ 4.0	- 2j

Koliko dugo se radi korekcija doze bazalnog analoga titracijom?

Dok se ne postignu stabilne ciljne vrednosti.

U kliničkim studijama se ovo zove titracioni period. On obično traje 12 nedelja. Očekuje se da će se optimalna doza bazalnog insulina održavati izvesno vreme, ukoliko pacijent ne menja način života, navike i telesnu težinu. Ovo se zove period stabilizacije.

Jednom mesečno se može "proveriti baza", kroz titracioni protokol.

Da li se očekuju različite prosečne doze bazalnog analoga, ukoliko se koriste različiti oralni agensi?

Da.

Doza insulina zavisi od oralnog antihiperглиke-mijskog sredstva.

Navodi se primer insulina glargin:

Prosečna dnevna doza insulina glargin u kombinaciji sa metforminom je 0.45 j/kg TT nakon 12 nede-

lja i 0,52 j/kg TT nakon 24 nedelja. Ako se IGLar-100 kombinuje sa SU doze su 0,39 nakon 12 nedelja i 0,44 j/kg TT nakon 24 nedelja. Ako se IGLar-100 kombinuje sa metforminom i SU, što je najčešći slučaj, prosečne dnevne doze su: 0,37 j/kg TT nakon 12 nedelja i 0,42 j/kg TT nakon 24 nedelja.

Doza insulina je obično manja sa SGLT2 inhibitorima, GLP-1RA i pioglitazonom.

Kako se dodaju insulinski analozi pacijentu koji koristi npr. GLP-1RA, liraglutid?

Uvek se počinje se početnom dozom insulinskog analoga.

Ona obično iznosi 10j za bazalne analoge prve generacije i za insulin degludek. Početna doza IGLar-300 je 0,2 j/kg TT.

Da li je potrebno korigovati dozu insulinskog analoga, ako je uvodi GLP-1RA?

Da. Treba unapred razmišljati o hipoglikemijama.

Savetuje se da se doza bazanog analoga druge generacije smanji za 20%

Šta govore izmerene samokontrole na premiks insulinima?

Samokontrole obezbeđuju pravilno doziranje.

Glikemija prilikom buđenja i pre doručka govori da li je optimalna doza NPH insulina iz večernjeg premiksa. Glikemija 2 sata posle doručka i pre ručka govori za optimalnost bolusnog insulina iz jutarnjeg premiksa. Glikemija 2 sata posle ručka i pred večeru govori da li je dovoljna doza NPH insulina iz jutarnje injekcije. Adekvatnost glikemije posle večere i pred spavanje određuje bolusni insulin iz večernje injekcije.

Da li postoje više premiksa?

Postoje više premiksa koji se koriste u dvokratnoj konvencionalnoj terapiji:

- 70/30 NPH/bolusni HM (Mixtard 30),
- 75/25 NPH/bolusni HM (Insuman Comb 25),
- 70/30 protamin aspart/aspart insulin (bifazni insulin aspart – BiAsp30, NovoMix 30),
- 75/25 protamin lispro/lispro (Humalog Mix 25) i
- 50/50 protamin lispro/lispro (Humalog Mix 50).

Kako se vrši titracija premiks insulina?

Za HM premikse, ne postoji jasna shema. Tu nam pomaže pacijent. On mora da radi samokontrole!

Ima više načina da se urade samokontrole, a to zavisi od toga šta lekar voli. Neki lekari više vole da im pacijenti donesu dnevni profil. Drugi lekari više vole da se samokontrole rade u različito vreme, različitih dana. Neki pak traže da im zaposleni urade više samokontrola tokom radnih dana (ponedeljak – petak) i tokom vikenda. Tako zaključuju da li je potrebno odrediti 2 terapije – za radne dane i za dane vikenda.

Za osobe koje imaju vikendice ili kuće sa baštom, uočava se potreba određivanja zimске (više doze - kada je osoba manje aktivna) i letnje doze premiksa.

Kako se vrši titracija bifaznog insulina aspart – NovoMix 30?

Ukoliko je osoba samo na večernjoj dozi bifaznog insulina i ima povišene jutarnje glikemije, a nema noćne hipoglikemije, prvo se ta doza podešava. Podešavanje se radi jednom nedeljno prema proseku 3 jutarnje glikemije. Kada večernja doza bifaznog insulina dostigne 30j, vreme je za uvođenje jutarnje doze. Obično se doza od 30j deli u dve jednake doze, pa sledi titracija. Alternativno, može da ostane večernja doza od 30j, a uvodi se ujutru 6j.

Titracija bifaznog insulina aspart radi se prema proseku 3 jutarnje glikemije, za večernju dozu, odnosno proseku 3 glikemije pre večere, za jutarnju dozu (Tabela 50).

Tabela 50. Titracioni algoritam za bifazni insulin aspart

Prosek 3 glikemije pred obrok (mmol/l)	Podešavanje doze insulina NovoMix 30
< 4.4	- 2 j
4.4 – 6.1	Doza ostaje ista
6.2 – 7.8	+ 2 j
7.9 – 10	+ 4 j
> 10	+ 6 j

Kako se vrši titracija bifaznog insulina lispro – Humalog Mix 50?

Slično kao i NovoMix 30, ali ima razlika u ciljnim vrednostima glikemija.

Svaka 3 do 4 dana, kontrolisati glikemiju (na tašte) pre doručka i pre večere i podešavati dozu. Dozu pre doručka podesite na osnovu glikemije pre večere. Dozu pre večere podesite na osnovu glikemije (na tašte) pre doručka (Tabela 51). Promena u dozi insulina se radi sledećeg dana. Ako su dobre glikemije preko dana, a povišena jutarnja glikemija, prebaciti večernji Humalog Mix 50 na Humalog Mix 25.

Tabela 51. Titracioni algoritam za bifazni insulin lispro – Humalog Mix 50

Glikemija (mmol/l)	Promena u dozi sledećeg dana
< 4.4	- 2 j
4.4 – 6.0	Doza ostaje ista
6.1 – 7.6	+ 2 j
7.7 – 10.9	+ 4 j

Literatura

1. Davies M et al. The AT. Lantus Study. *Diabetes Care* 2005;28:1282.
2. Yki Jarwinen H et al. The LANMET Study. *Diabetologia* 2006;49:443.
3. Garber AJ et al. The 1-2-3 Study. *Diabetes, Obesity, Metabolism* 2006;8:58
4. Davies M, Storms F, Shutler S, Bianchi-Biscay M, Gomis R. The ATLANTUS Study Group: Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care* 2005;28:1282-1288
5. Kennedy L, Herman WH, Strange P, Harris A. Impact of active versus usual algorithmic titration of basal insulin and point-of-care versus laboratory measurement of HbA1c on glycemic control in patients with type 2 diabetes: the Glycemic Optimization with Algorithms and Labs at Point of Care (GOAL A1C) trial. *Diabetes Care*. 2006; 29(1):1-8.
6. Meneghini L, KC, Weng W, Selam JL, The usage of a simplified self-titration dosing guideline (303 Algorithm) for insulin detemir in patients with type 2 diabetes - results of the randomized, controlled PREDICTIVE 303 study. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:902-913.
7. Blonde L et al. Patient directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets - the TITRATE™ study. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:623- 631.
8. Unnikrishnan AG, Tibaldi J, Hadley-Brown M et al. Practical guidance on intensification of insulin therapy with BIAsp 30: a consensus statement. *Int J Clin Prac* 2009; 63:1571-1577.
9. Jain SM, Mao X, Escalante-Pulido M, et al. Prandial-basal insulin regimens plus oral antihyperglycaemic agents to improve mealtime glycaemia: initiate and progressively advance insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2010;12:967-75
10. Philis-Tsimikas A, Brod M, Niemeier Met al. Insulin degludec once-daily in type 2 diabetes: simple or step-wise titration (BEGIN: once simple use). *Adv Ther* 2013;30:607-622.
11. Owens DR, Traylor L et al. Efficacy and safety of basal insulin glargine 12 and 24 weeks after initiation in persons with type 2 diabetes: A pooled analysis of data from treatment arms of 15 treat-to-target randomised controlled trials. *Research Clin Pract* 2014;106:264-274. *Diabetes Obes Metab* 2010;
12. Wu T, Betty B, Downie M et al. Practical Guidance on the Use of Premix Insulin Analogs in Initiating, Intensifying, or Switching Insulin Regimens in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 2015; 6: 273-287.
13. Yale JF, Berard L, et al. TITRATION: A Randomized Study to Assess 2 Treatment Algorithms with New Insulin Glargine 300 units/mL. *Can J Diabetes* 2017;41:478-484.

INTENZIVIRANJE INSULINSKE TERAPIJE

Intenziviranje bazalne insulinske terapije vrši se kada se ne postigne ciljni HbA_{1c}, a postoji optimalna jutarnja glikemija, postignuta titracijom bazalnog analoga. Podrazumeva dodavanje druge vrste insulina. Obično se dodaje prandijalni insulin uz najveći obrok. Druga mogućnost je da se doda premiks insulin. Intenziviranje insulinske terapije na ovaj način je ušlo u preporuke 2012 godine (IDF preporuke). Tada je urađena meta analiza više inicijacionih studija za T2DM (Once Mix, Easy Mix, Initiate, EuroMix), nakon koje je premiks terapija ušla u vodiče. Ustanovljeno je da više pacijenata postigne ciljni HbA_{1c} na premiksima, ali sa nešto više hipoglikemija i dobijanja u težini.

Jedno je šta kažu meta analize, a drugo je šta kažu pacijenti. Postepeno uvođenje bolusa uz obroke daje pacijentu osećaj sigurnosti i razumevanja, manje hipoglikemija i veću slobodu. Ali, niko ne voli dodavanje injekcija koje se završe na 4 uboda. Treba poznavati komplikovani režim titracija bolusa i bazala. Prednost premiks terapije je u manjem broju injekcija i visokoj početnoj efikasnosti. Međutim, tehnika davanja je malo drugačija. Premikse je potrebno resuspendovati. Postoji velika varijabilnost sa svakom injekcijom. Nije sasvim pouzdana titracija. I, što je nekima važno, nema fleksibilnosti u svakodnevnom životu.

Lekari, medicinske sestre i pacijenti moraju poznavati titraciju insulina. Poznavanje nije dovoljno - dosledna primena je važna. Velika je greška preći u intenziviranje, ako nije postignuta optimalna bazalna insulinska terapija. Intenziviranje je pitanje odlu-

ke, koju zajednički donose lekar i pacijent. Ne postoji "najbolja insulinska terapija".

Sve insulinske terapijske opcije su dobre u rukama iskusnog pacijenta.

Postoje novi insulini koji oponašaju bazal 1+ terapiju. To su insulinske koformulacije, koje olakšavaju intenziviranje insulina, bez dodatnog uboda. Primer takve terapije je koformulacija insulina degludek i insulina aspart (IdegAsp – Ryzodeg). Ovaj insulin je koformulacija brzog analoga i insulinskog analoga druge generacije. Prednost u odnosu na bifazne insuline je da koformulaciju nije potrebno resuspendovati. Znači, ako je pacijent na insulinu degludek i ima povišene glikemije posle večere, intenziviranje ne mora da znači insulin aspart uz večeru, već primena insulina Ryzodeg kao jedinog insulina pre večere. U poređenju sa bazal bolus terapijom, terapija sa insulinom Ryzodeg u jednoj ili 2 doze, daje isti HbA_{1c}, ali sa manje noćnih hipoglikemija, smanjenom ukupnom dnevnom dozom insulina i naravno, manjim brojem injekcija.

Kako se intenzivira insulinska terapija?

Zavisí od početne terapije

Ukoliko bazalna insulinska terapija pokriva "bazalne" potrebe za insulinom, obično sa insulinskim analogom, a skok glikemije se javlja nakon najvećeg obroka, prelazi se na BAZAL 1+ terapiju. Bolusni HM insulin/analog pokriva postprandijalni skok glikemije. Bazal 2 + terapija podrazumeva primenu 2 bolusa.

Ukoliko je osoba na terapiji premiksima, intenziviranje podrazumeva primenu još jedne doze bifaznog insulina ili bolusnog analoga, pre ručka.

Šta je bazal – plus terapija?

Neki kažu da je to uvod u bazal – bolus terapiju.

Bazal – plus terapija je takva terapija kada jedna doza bolusnog insulina savladava postprandijalni skok glikemije posle najvećeg obroka. Bazalna insulinizacija je obično pokrivena bazalnim analogom. Doza bolusnog insulina zavisi od količine ugljenih hidrata u obroku. Ovaj vid terapija je dosta uspešan za osobe koje imaju 1 veliki obrok. Idealan je za zaposlene koji obično imaju veći obrok u periodu 16 – 18 časova, nakon povratka sa posla. Bazal - plus terapija olakšava prevođenje na bazal – bolus insulinsku terapiju

Kako se uvodi bolusni insulin?

Uvodi se 4 j. ili 10% doze bazalnog insulina pred najveći obrok.

Neki doktori smatraju da uvođenje bolusnog insulina podrazumeva smanjenje doze bazalnog insulina za 10%, ako je HbA_{1c} < 8%. Drugi to ne rade već, jednostavno, na postojeću dozu bazalnog insulina dodaju 4j prandijalnog insulina pred najveći obrok.

Kako se titrira bolusni insulin?

Prema vrednosti glikemija 2 – 3 sata nakon obroka.

Ciljna prandijalna glikemija je < 9 mmol/l. Povećavanje se može vršiti za po +1j svaki dan. Ako je jako visoka postprandijalna glikemija, podešavanje se može vršiti i sa +2j svaki dan.

Šta je “korak po korak” uvođenje bolusa?

To je postepeno uvođenje još po jednog bolusa, ako se ne postigne ciljni HbA_{1c}.

Npr, pacijent je na Bazal 1+ terapiji. Ima idealne postprandijalne glikemije nakon obroka sa bolusom i idealne jutarnje glikemije. HbA_{1c} se radi na 3 – 6 meseci. Dok god je on ispod 7%, terapija ostaje ista. Ako se HbA_{1c} poveća preko ciljne vrednosti, vreme je za još jedan bolus. Drugi bolus se uvodi pred drugi najveći obrok. Postupak uvođenja i titracije drugog bolusa se ponavlja. Prati se HbA_{1c}. Treći bolus se uvodi ako se na Bazal 2+ nije postigao optimalni HbA_{1c}.

Šta je intenzivirana insulinska terapija?

To je vid terapije koji najbolje oponaša fiziološku sekreciju insulina. Zove se bazal - bolus terapija.

Primenjuje se odmah kod svih osoba sa tip 1 dijabetesom.

Takođe se primenjuje kod osoba sa tip 2 dijabetesom kod kojih ne postoji fiziološka insulinska sekrecija. Insulin se primenjuje u vidu 4 doza. Jedna injek-

cija bazalnog insulina pokriva bazalne potrebe. Tri injekcije bolusnih insulina pokrivaju obroke. Neki lekari odmah daju intenziviraju bazalnu insulinsku terapiju na bazal 3+ bolusnu terapiju.

Kako se intenzivira bifazna insulinska terapija?

Primena bifaznog insulina aspart ili lispro u tri doze.

Ovaj vid terapije pogodan je da zaposlene osobe koje imaju 3 obroka, manji jutarnji i podnevni obrok i veći večernji obrok. Profil dejstva bifaznog insulina aspart ne zahteva užine. Pogodan je za neposredno davanje pred obrok i ne zahteva 30 minutni interval između injekcije i obroka.

Intenziviranje bifazne insulinske terapije podrazumeva i dodavanje bolusnog insulinskog analoga pred ručak.

Šta uraditi ako se sa 3 doze bifaznog insulina ne postigne ciljni HbA_{1c}?

Reedukovati pacijenta.

Mnogo se može postići kretanjem i dijetom.

Neki lekari dodaju još jedan oralni agens – najčešće pioglitazon ili SGLT-2 inhibitor. Drugi lekari prevode takve pacijente na intenziviranu insulinsku terapiju.

Šta uraditi ako se sa intenziviranom insulinskom terapijom ne postigne ciljni HbA_{1c}?

Isto, reedukovati pacijenta!

Mnogi lekari dodaju GLP-1RA, na bazal bolus terapiju. Mnogi dodaju SGLT-2 inhibitore. Mnogo je teško regulisati starije gojazne osobe, koje se slabije kreću, a koje su kasno prešle na insulin (i nemaju endogenu rezervu).

Literatura

1. Raccach D, Huet D, Dib A et al. Review of basal-plus insulin regimen options for simpler insulin intensification in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabet med* 2017; 34:1193-1204.
2. Davies J M, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5 i *Diab Care* 2018 doi.org/10.2337/dci18-0033
3. Riddle MC, Gerstein HC, Holmann RR et al. A1C targets should be personalized to maximize benefits while limiting risks. *Diabetes Care* 2018;41:1121-1124.

PITANJA IZ KLINIČKE PRAKSE

Zašto je važno merenje telesne težine pri svakom pregledu?

Da bi se proverilo da li se osoba pridržava zadate joj dijeta i rekreacije, i da bi se procenila dnevna doza insulina.

Primer: Žena starosti 68 godina već 12 godina prima insulin i to Mixtard 30 penfil, 34j ujutru i 12j uveče. Držala je uvek istu težinu od 70kg na visinu od 162cm. Međutim, pre godinu dana imala je infarkt miokarda i od tada je izgubila 3kg. Oseća je odlično, ali je "muče" hipoglikemije tokom dana.

Nekim ljudima je dovoljno da malo izgube u težini, a da jako puno poprave osetljivost tkiva na insulin. Ova pacijentkinja je skoro dostigla gornju granicu dozvoljene optimalne težine ($TV-100 \pm 10\%$) i time smanjila insulinsku rezistenciju tkiva. Doza insulina se mora smanjiti, i to jutarnja doza. Dalje bi trebalo pokušati sa 30j ujutru i 12j uveče, iste fiksne insulinske mešavine. I, naravno, stimulirati pacijentkinju da i dalje postepeno gubi u težini. Shodno tome i doza insulina će se smanjivati.

Zašto je potrebno tražiti samokontrole od pacijenata?

Samokontrole omogućavaju da se koriguje terapija, na korektan način

Primer. Osoba prima bifazni insulin aspart: 28 j ujutru i 14j uveče. Donosi HbA_{1c} koji je 8.5% i dnevnik samokontrola. Prosečne glikemije su sledeće:

- Doručak: 9.8 mmol/l, 2č. posle doručka: 10.8 mmol/l

- Ručak: 7.3 mmol/l, 2č. posle ručka: 9.4 mmol/l
- Večera: 6.3 mmol/l, 2č. posle večere: 13.4 mmol/l
- Pred spavanje, oko ponoći: 10.8 mmol/l

Kako se koriguje insulinska terapija?

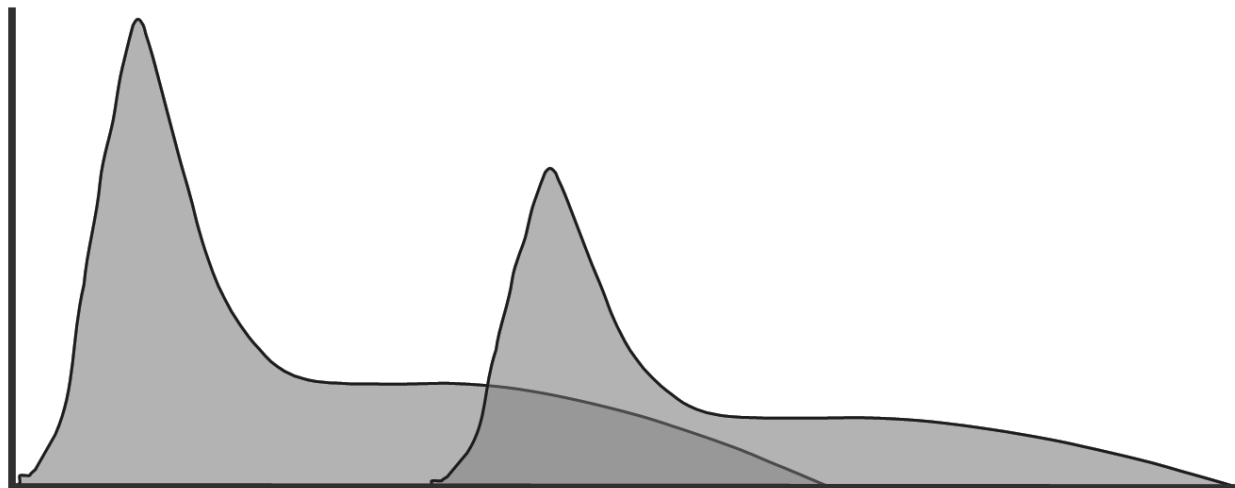
Jasno je da večernja doza insulina nije adekvatna. To se odmah vidi iz visoke jutarnje glikemije i iz visoke postprandijalne glikemije posle večere, ali i pred spavanje. Trebalo bi povisiti večernju dozu za 2 jedinice. Pošto je HbA_{1c} 8.5%, večernja doza bi se mogla povećati i za 4j. Korigovana doza bila bi: 28j ujutru i 18j uveče.

Zašto je uputno nacrtati profil dejstva insulina u svesci u kojoj pacijent zapisuje samokontrole.

Na taj način, pacijent će razumeti zašto ih teramo da mere glikemije pre i posle glavnih obroka. I zašto nije dovoljno da "mere šećer" samo ujutru. Pacijent je lekarov partner u kontroli dijabetesa. Uz pomoć sheme dejstva jutarnje i večernje doze insulina, lako je objasniti koji insulin "radi" kada se npr. hipoglikemija dogodi tokom noći ili pred zorom. Na taj način pacijentu postaje jasno da ponavljane hipoglikemije prilikom buđenja znače da je potrebno smanjiti večernju dozu insulina, a ne jutarnju.

Iz ovog grafikona vidi se kako deluju bolusni i bazalni insulin u sastavu bifaznog insulina aspart. Hipoglikemije u prepodnevnim časovima se obično događaju do 11 časova, a u večernjim časovima oko 23 časa; zato je neophodna užina ili manji obrok pred spavanje. Takođe, vidi se da insulin ne pokriva po-

Slika 27. Profil dejstva dvokratno aplikovanog bifaznog insulina aspart:



trebe za ručkom. Ukoliko osoba nema nikakvu fiziološku sekreciju insulina, uvek će imati povišene glikemije posle ručka. To se može rešiti samo daljim intenziviranjem insulinske terapije: dodavanjem bolusnog analoga ili sa 3 doze bifaznog insulina aspart.

Da li je pogrešna korekcija terapije kada se pri-lože samo jutarnje glikemije?

Uglavnom jeste.

Primer: Pacijent je merio glikemije samo ujutru i one su bile između 9 i 12 mmol/l. HbA1c iznosi 7.8%. Neki lekari bi tada povećali jutarnju dozu insulina. Ili bi povećali obe doze insulina. Ili bi povećali večernju dozu. I ne bi mogli da budu sigurni da li su pravilno uradili. Insulinska terapija se nikada ne koriguje bez samokontrola!

Koliki je minimum samokontrola za mesec dana?

Nema određenog odgovora i sve zavisi od pacijenta i dostupnosti traka.

Minimum od 7 merenja pomaže da se done-se ispravnija odluka. Merenja se rade pre glavnog obroka i 2 sata posle svakog glavnog obroka i pred spavanje. Ukoliko pacijent donese više "kompleta" od sedam merenja, i uz to izmeri glikemiju svaki put

kada je osetio hipoglikemiju, može biti siguran da će dobiti dobru korekciju doze od svog lekara.

U početku je potrebno raditi više samokontrola, dok se ne postigne stabilna doza i ciljni HbA1c oko 7%. Posle se može preći na "racionalnu samokontrolu". Podrazumeva oko 10-15 mesečnih merenja (Tabela 53). Potrebno je ostaviti prostor u tabeli za hipoglikemije i za dodatna merenja. "Dodatna" zna-či da se ponavljaju ona merenja koja su bila izrazito visoka, ili nelogična. Rezultati racionalne samokontrola i HbA1c rađen nakon 3 ili 6 meseci, daju dobru mogućnost lekaru da odredi optimalnu insulinsku terapiju. Ovu racionalnu samokontrolu pokriva 50 traka na 3 meseca, koliko sada dobija osoba sa tip 2 dijabetesom sa manje od 4 doze insulina.

Da li je potrebno tražiti samokontrola, čak iako je HbA1c 7%?

Da.

HbA1c ne može da pokaže da li pacijent ima hipoglikemije. Takođe, ne može da pokaže veliku varijabilnost glikemija. Uvek je dobro tražiti samokontrola. To tera pacijenta da ih radi i zapisuje. Time i pacijent sam sebe disciplinuje! Zna unapred da će lekar tražiti merenja i da će dobiti grdnju, ako ih ne

Tabela 52. Primer racionalnih samokontrola za osobe na ustaljenoj dozi insulina

Dan u mesecu	buđenje	doručak	2 sata pose	ručak	2 sata posle	večera	2 sata posle	spavanje	noć
1.	*							*	*
7.		*	*						
14.				*	*				*
21.						*	*		
28.	*							*	
hipoglikemije									

pokaže. Merenja su mogućnost otvaranja dijaloga sa lekarom; prilika da svoje rezultate prodiskutuje.

Da li je važno davati insulin u isto vreme?

Jeste, i neophodno je.

Naročito ako osoba koristi NPH insulin, bazalne analoge prve generacije i bifazne insuline. Uvek se mora imati u vidu kriva dejstva insulina.

Jedino bazalni analozi druge generacije trpe fleksibilnost i mogu se dati "orijentaciono" ujutru ili uveče.

Da li za dvokratnu terapiju sa bifaznim insulinom aspart važi isto pravilo - 2/3 ujutru, 1/3 kao za premikse sa HM insulinima?

Ne.

Ne postoji algoritam za preraspodelu dnevne doze bifaznog insulina aspart. Titracija se vrši postepeno, do postizanja optimalnih vrednosti glikemija i HbA_{1c}. Često se večernja doza viša od jutarnje.

Da li je bolja terapija sa premiksom HM insulina ili sa bifaznim insulinom aspart?

To je individualno.

Sve zavisi od načina života, insulinske rezistencije tkiva, hrane koja se konzumira. Ukoliko se radi o osobi koja se više kreće tokom dana, bifazni insulin aspart je bolji. Ako osoba ima sedeći posao, ali uzima uvek isti doručak od 3 kašike musli sa jogurtom i neće užinu da se ne bi ugojila, bifazni insulin aspart je, takođe, bolji. Ukoliko je radi o gojaznoj osobi koja se slabije kreće iz objektivnih razloga, fiksna mešavina HM insulina je bolja.

Koji deo dana terapija bifaznim insulinom aspart slabije pokriva od terapije sa HM premiksima?

Period pre i posle ručka.

Dvokratna terapija sa bifaznim insulinom aspart je idealna za zaposlene koji imaju manji obrok na poslu, obično u vidu sendviča ili salate. Njima večera u 18č zamenjuje ručak i večeru. Razumljivo se stoga što je večernja doza veća.

Kako se prevazilazi problem viših glikemija u periodu oko ručka?

Trećom dozom bifaznog insulina aspart ili bolusom asparta.

Ima osoba kojima savršeno odgovara dvokratna terapija sa bifaznim insulinom aspart, ali ne postižu ciljne vrednosti glikemija oko ručka i ciljni HbA_{1c}. Treća doza se uvodi tako što se počinje sa 3j bifaznog insulina aspart neposredno uz ručak ili posle ručka. Titracija se vrši svaka tri dana prema glikemijama 2 sata posle ručka i pre večere.

Druga opcija je da se doda 4j insulina aspart, koji se postepeno titrira prema glikemiji 2 sata posle ručka ili glikemiji pre večere.

Da li se sa dve doze premiks HM insulina uvek prelazi na bifazne analoge?

Ne.

Ukoliko osoba ima ponavljane hipoglikemije, sa merenjima ispod 3,5 mmol/l, može da pređe na bazalni insulinski analog. To važi za one osobe koje su "na vreme" ili "ranije" prevedene na insulin, pa imaju sačuvanu endogenu insulinsku sekreciju. Međutim, ako je osoba prevedena na insulin nakon više od 10 godina trajanja dijabetesa, najverovatnije će joj odgovarati prelaz na bifazne analoge. Ili, na bazal 1+ bolus terapiju.

Kako se vrši prelazak na bazal bolus režim sa dvokratne terapije premiksima?

Prvo se odredi doza bazalnog insulina iz ukupne dnevne doze. Ukupna dnevna doza izračuna se sabiranjem jutarnje i večernje doze. Potom se izračuna koliko je 70% od ukupne dnevne doze. To je doza NPH insulina. Izračunata doza bazalnog analoga je obično 50% ukupne dnevne doze. To bi značilo da ukupna doza bolusnih analoga iznosi koliko i doza bazalnog analoga. Podeliti je na 3 i dobija se doza bolusa pred svaki obrok.

Da li sve osobe sa tip 2 dijabetesom prelaze na intenziviranu terapiju?

Zavisi.

Ovaj vid terapije je idealan za osobe sa tip 2 dijabetesom kod kojih je iscrpljena sekreciji β ćelije i koje vode veoma aktivan život. Ako se kasno prelazi na insulin, ova terapija je neminovnost. Međutim, ako se rano prešlo na bazalni insulinski analog, pa postoji endogena sekrecija insulina, onda se može "računati" da će terapija sa jednom dozom potrajati. Intenziviranje se može vršiti postepeno, dodavanje jednog, pa drugog i, na kraju, trećeg bolusa.

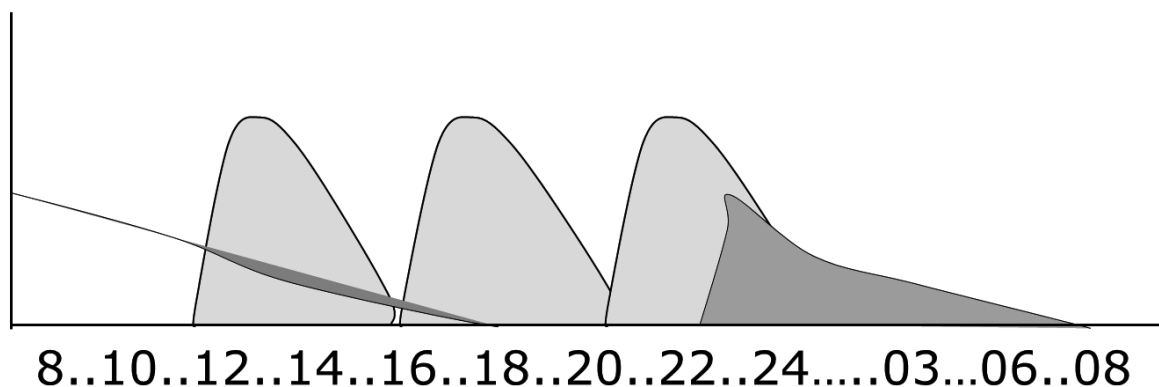
Kome se savetuje bazal – bolusni režim sa HM insulinima?

Kada se mladoj osobi postavi dijagnoza dijabetesa tip 1, obično se počinje sa intenziviranom terapijom sa HM insulinima. Računa se da će slediti period "medenog meseca" i da će se doza smanjivati. U svakom slučaju biće nestabilna kontrola. Takve osobe su obično mršave i jedu mnogo i bolje se ponašaju ako primaju bolusni insulin pre obroka.

Trudnice sa gestacijskim dijabetesom takođe primaju ovaj vid terapije.

Isto važi za osobe sa tip 2 dijabetesom koje imaju potrošenu insulinsku sekreciju, kao poslednji korak u intenziviranju terapije. Međutim, mršave osobe sa tip 2 dijabetesom sa izrazito lošom kontrolom, kao i one sa LADA dijabetesom mogu da primaju bazal-bolus terapiju od samog početka.

Slika 28. Shematizovani prikaz bazal bolus terapije sa HM insulinima



Koja je optimalna doza bazalnog insulina u bazal-bolus režimu terapije?

Ona obično predstavlja 35% - 50% ukupne dnevne doze insulina, ako se bazalna insulinizacija vrši sa NPH insulinom. Shematizovani prikaz bazal bolus terapije sa HM insulinima dat je u slici 28. U ovom vidu terapije postoji "rupa" u dejstvu NPH insulina od oko 14 do 22 časa. Ova rupa je pokrivena bolusima za ručak i večeru. Jako je bitno da ručak i primanje bolusnog analoga bude oko 13 časova, a da večera bude oko 18 časova. Vidi se da bazal bolus terapija sa HM insulinima nije toliko fleksibilna.

Ukoliko se prima bazalni analog, doza mu je obično 50% ili više ukupne dnevne doze. Određuje se prema telesnoj težini (TT).

Za mršave osobe to je 0.2 - 0.3 j/kg TT.

Za normalno uhranjene to je 0.4 - 0.5 j/kg TT.

Za gojazne osobe doza bazalnog analoga je obično 0.6 - 0.7 j/kg TT.

Dalja titracija bazalnog insulina radi se prema algoritmima koji su navedeni u delu Titracija insulina. Shematizovani prikaz bazal bolus terapije sa insulinskim analogima prikazan je u slici 29.

Da li vrednost HbA1c olakšava korekciju doze kod bazal-bolus terapije?

Da.

Ukoliko je HbA1c < 7%, pregledati samokontrole da li postoje hipoglikemije. Ukoliko nema hipoglikemija, doza je idealna i nikakve korekcije nisu potrebne.

Ukoliko je HbA1c 7% - 8.5%, potrebno je korigovati bolusnu terapiju. Ako osoba radi samokontrole, standardno pred obroke i pred spavanje, a prima bolusne analoge, nije moguće uraditi korekciju. Potrebno je da meri postprandijalni skok 2 sata posle svakog obroka da bi se shvatilo gde "beži" i kolika je potrebno da bude korekcija. Ako je osoba na HM bolusnim insulinima, merenje pred glavne obroke daje dobar uvid za korekciju.

Ukoliko je HbA1c > 8.5%, prvo se koriguje bazalni insulin titracijom, pa se prelazi na korekciju doza bolusnih insulina.

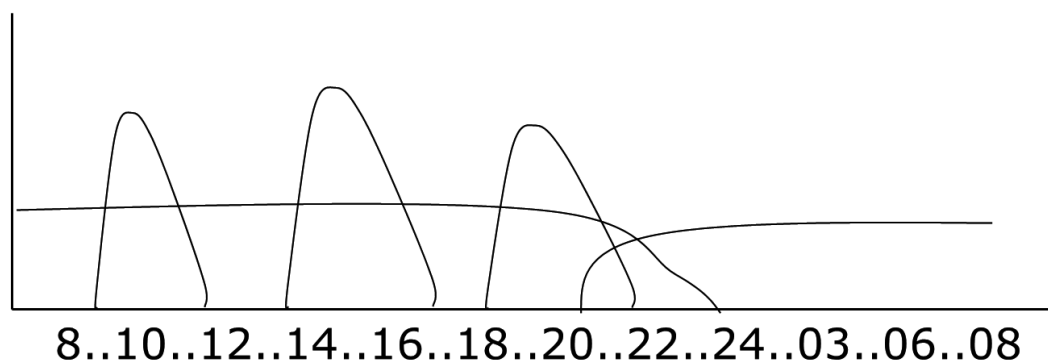
Koja je optimalna početna doza bolusnog analoga u bazal-bolus ili bazal-plus režimu terapije?

Obično iznosi 0.05 do 0.1 j/kg TT po obroku.

Ne bi smelo da pređe 0.5 j/kg TT po obroku. Neki autori savetuju 4j ili 6j pred obrok kao početnu terapiju. Prema drugim autorima bezbedan početak je 10% od doze bazalnog analoga. Ne zavisno od početne doze, ukupna dnevna doza bolusnih analoga ne bi trebalo da bude veća od 50% ukupne dnevne doze insulina.

U slici 29. predstavljena je bazal - bolusna terapija sa analogima. Bazalni analog se prima bilo koje vreme, pošto deluje 24 časa. Njegova doza iznosi 50% od ukupnih dnevnih potreba. Može se primati bilo kada u toku dana, ali uvek u isto vreme. Uz svaki glavni obrok, prima se doza bolusnog analoga.

Slika 29. Shematizovani prikaz bazal bolus terapije sa insulinskim analogima



Njihova doza iznosi 50% ukupnih dnevnih potreba. Dejstvo svake doze traje oko 2 - 3 sata.

U ovom vidu intenzivirane terapije ne postoji "rupa" u bazalnoj insulinizaciji. To znači da bolusni insulini vezani za ručak i večeru ne moraju da se daju strogo u 13, odnosno u 18 časova. Bolusi su vezani za obroke, a vreme obroka nije fiksirano.

Kako se vrši korekcija terapije u bazal - bolusnom režimu?

Nekada lako, pošto se iz samokontrola odmah vidi gde je problem.

Prvo se gleda da li je optimalna bazalna insulinizacija. To je najlakše, pošto se to vidi iz jutarnjih glikemija. Potom se gleda da li postoje hipoglikemije tokom noći. Pa se gleda da li postoje hipoglikemije tokom dana. Na kraju se gledaju postprandijalne hiperglikemije.

Primer - porast glikemije pred večeru rešava se povećanjem bolusnog insulina pred ručak.

Pr. Osoba prima NovoRapid 8j + 10j + 10j i Levemir 28j u 22 časa. Korekcija doze mogla bi da bude: NovoRapid: 8j + 12-14j + 10j i Levemir 28j u 22 časa.

Pr. Osoba prima Insulatard 28j u 22 časa i Actrapid 12j + 10j + 14j. Ima ponavljane hipoglikemije oko 02 časa. Takođe postoje povišene glikemije posle doručka. Ovu osobu je najbolje prevesti na bazalni analog, u odnosu 1:1. Korekcija doze bolusa pred doručak zavisice od postprandijalne glikemije, ali nakon postizanja optimalne jutarnje glikemije sa bazalnim analogom. Ukoliko postoji i povišena glikemija 2 časa posle doručka, korekcija bi mogla da bude: Actrapid: 14j + 10j + 14j i Insulin Detemir 30j u 22 časa, ili ranije. Ukoliko je odluka da se insulin detemir daje uveče, do može da bude pre večere, zajedno sa bolusom pred večeru, ili posle večere, ili u 22 časa, kako se osoba navikla na HM insulinima.

Da li se u bazal plus i bazal bolusnom režimu mogu kombinovati analozi i HM insulini?

Mogu.

To se pokazalo veoma uspešno. Stariji ljudi obično ne podnose dobro bolusne analoge zbog brzog dejstva. Nekima efekat bolusog analoga traje kratko. Može se kombinovati bazalni analog sa HM bolusnim insulinom.

Ako osoba ima 2 glavna obroka, da li opet mora da prima 3 bolusa i 1 bazalni analog?

Ne. U tome se ogleda fleksibilnost bazal-bolus terapije.

Ako čovek jede prvi put u 10 časova i drugi put u 17 časova, koristiće 2 bolusa. Ali, to će biti 2 veća bolusa. Ako taj čovek ogladni i ima potrebu da uzme i parče sira i čašu vina, pred spavanje, tada će dati sebi i "mali" bolus. Inače, neće.

I suprotno, ako čovek ima 3 obroka, ali mu se ukaže prilika da pojede nešto još jednom - npr u društvu, dodaće i četvrti bolus.

Koji su osnovni preduslovi za uspešno intenziviranje insulinske terapije?

Ima ih više.

Osnovni preduslov je posvećen tim za dijabetes koji minimalno čine medicinska sestra i lekar, a optimalno i edukator (osoba sa dijabetesom ili druga osoba koja je edukovana za dijabetes), dijetetičar, trener, psiholog i sociolog. Pacijent mora biti dobro edukovan. Mora posedovati odgovarajući samomerač sa dovoljnim brojem traka. Idealno bi bilo da samomerač ima podešenu memoriju koja se može putem softvera preneti na kompjuter i iscrtati putem grafikona. Važno je održavanje telefonskog/elektronskog kontakta, u slučaju potrebe, sa nekim od članova tima.

Koliko je potrebno raditi samokontrola da bi se ostvario HbA1c <6.5% na bazal-bolusnoj terapiji?

Najbolji odgovor je: "Što više to bolje".

Prema nekim proračunima potrebno je dnevno raditi 6 - 10 merenja. Postoje tu i tehnički problemi. Mnogi rade i 4 - 6 merenja dnevno, ali ih ne beleže. Kažu da im aparat čuva sve u memoriji. Kada se pitaju kakve su orijentacione vrednosti u određeno doba dana, obično znaju da kažu kakve su jutarnje glikemije, a ostale navode po sećanju. Idealno bi bilo imati takav aparat koji će prebaciti memoriju iz samomerača na mobilni telefon ili laptop.

Šta je korektivna doza i kako se izračunava?

Korekcija se daje na standardu dozu bolusa, ako je visoka glikemija pred obrok, a da bi se sprečio preterani porast postprandijalne glikemije. Pacijent bi morao da zna, kolika 1 j bolusa snižava mmol/l glikemije.

Izračunava se tako što se 100 podeli sa ukupnom dnevnom dozom insulina. Npr. osoba prima 40j bazala i po 8j bolusa 3 puta dnevno. Ukupna dnevna doza je 64j. Kada se 100 podeli sa 64 dobija se 1.5. To znači da 1j bolusnog insulina će smanjiti glikemiju za 1.5 mmol/l.

Primer: Taj pacijent ima glikemiju 10 mmol/l pred ručak. Njegova standarda doza pred ručak je 8j. Za koliko će povećati dozu bolusa? Pre obrok bi trebalo da ima 6 mmol/l. Znači, višak je 4 mmol/l. Umesto doze od 8j pred ručak daće sebi +2 ili 3j, zavisno od obroka, znači 10 ili 11j.

Ovo je orijentaciona kalkulacija koja ne važi ako osoba ima ukupnu dnevnu dozu veću od 80j. Takođe, ne može se "strogo" primeniti u tip 2 dijabetesu. Važi za osobu se tip 1 dijabetesom.

Da li bolusni insulin može dati i “na prazno”?

Da.

“Na prazno” znači da se daje bolus da bi se oborila visoka glikemija, bez da se nakon toga jede.

Pr. Čovek ima T2 dijabetes i koristi insulin. Jako se potresao zbog događaja na poslu. Izmerio je 20 mmol/l. Šta da radi? On zna da 1j bolusa obara glikemiju za 2 mmol/l. Tolika mu je korektivna doza. U dilemi je da li da da sebi 10j ili manje?

To, niko ne može da zna. Najvažnije je da čovek nešto uradi. Neka da sebi i manji broj jedinica, pa neka se izmeri za 1 i 2 sata. Tako će znati kako da se ponaša, u sličnoj situaciji, sledećeg puta.

Osobe sa tip 2 dijabetesom moraju sami, iskustveno, da dođu do doze bolusa koja bi se dala “na prazno”.

Kako osoba može da sazna koliko 1 j bolusa pokriva grama ugljenih hidrata?

Kalkulacija uglavnom važi za tip 1 dijabetes, mada su se mnogi sa tip 2 dijabetesom našli u njoj.

500 se deli sa ukupnom dnevnom dozom. Primer: čovek prima 20j NPH insulina ujutru pre doručka i 12j uveče pre večere, i prima još 6j bolusa pred doručak, 8j pred ručak i 6j pre večere. Ukupna dnevna doza je 52j. Kada se 500 podeli sa 52 dobija se 9.6. Znači da 1j bolusa pokriva 9.6 gr ugljenih hidrata, a to nije ni cela “šećerna jedinica” .1 ugljeno hidratna, ili šećerna, ili hlebna jedinica ima 12 gr.

