



SMJERNICE ZA LIJEČENJE DIJABETESA MELITUSA U REPUBLICI SRPSKOJ

Udruženje endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske

Autori:

Snježana Popović-Pejičić, Valentina Soldat-Stanković
Gabrijela Malešević, Aleksandra Marković, Milena Brkić, Bojana Carić

Autori-saradnici:

Članovi Udruženja endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske

Prof. dr Gordana Bukara Radujković, prim. dr Vesna Jelača, doc. dr Ivona Risović, mr sc. dr Sneža Mališ, prim. dr Mladen Blagojević, prim. dr Dragomir Berić, prim. dr Mirjana Todorović, prim. dr Slavica Turanjanin, prim. dr Dragana Borovčanin, prim. dr Gordana Grubor, prim. dr Aleksandra Kamburov Čeček, prim. dr Radmila Nogo, prim. dr Marina Tomanić, prim. dr Mirjana Tekić, dr Svjetlana Grahovac, dr Olivera Čančar, dr Dušan Biuković, Danijel Đekić, dr Ljupka Cvijetić, dr Zoran Pudar, dr Draženka Subotić, dr Jelena Malinović Pančić, dr Nataša Filipović Subotić, dr Dragana Pačvara, dr Tamara Dojčinović, dr Gordana Rakita, dr Milan Grubor, dr Ana Jevrić, dr Marko Semiz, dr Marko Popović

1. PREGOVOR

Snježana Popović-Pejičić

U Republici Srpskoj (RS) je oktobra 2004. godine, pod pokroviteljstvom Ministarstva zdravlja i socijalne zaštite (MZSZ), objavljen prvi „Nacionalni vodič za diabetes mellitus“, koji je vremenom dopunjen i osvremenjen u skladu sa novim naučnim saznanjima u dijabetologiji. Sljedeća publikacija, pod naslovom „Bolesti žlijezda sa unutrašnjim lučenjem, ishrane i metabolizma“ objavljena je 2010. godine u izdanju MZSZ RS, a sadrži i „Vodič za diabetes melitus“ koji je prvenstveno namijenjen doktorima porodične medicine.

Kako je u prethodnom desetljeću, došlo do znatnih pomaka u raspoloživim terapijama za diabetes, pojave novih klasa lijekova, kao i naučnih saznanja o njihovoj efikasnosti i sigurnosti, ukazala se potreba da se prethodni vodič, u dijelu farmakološke terapije, osavremeni sa najnovijim podacima iz objavljenih kliničkih studija i prakse. Aktuelne smjernice Američke dijabetesne asocijacije (ADA) i Evropske asocijacije za proučavanje dijabetosa (EASD), objavljene su krajem 2018. godine i ažurirane 2019. godine i kao takve su primjenjive u praksi. Ono što predstavlja ključnu razliku u odnosu na prethodne smjernice iz 2015. godine, koje su imale glukocentričan pristup, jeste stavljanje kardiovaskularnih ishoda u fokus i preferiranje terapije koja ima kardiovaskularne benefite.

Uzimajući u obzir da je liječenje DMT2 posebno dinamično područje medicine, u okviru kojeg intenzivno stičemo nova saznanja, kao i da je zdravstveni sistem i organizacija dijabetološke zaštite u RS specifična, ukazala se potreba za ažuriranjem postojećih i izradom novih, lokalnih smjernica za liječenje osoba sa DMT2. Potreba za lokalnim smjernicama ogleda se u pojavi novih dostupnih terapija, kao i promjeni paradigme terapije koja postaje sveobuhvatnija u smislu prevencije komplikacija, u prvom redu kardiovaskularnih.

Kao osnova za farmakološku terapiju hiperglikemije u DMT2 u RS u 2021. godini, uzete su posljednje ADA/EASD smjernice iz 2018. i 2019. godine, sa neophodnim prilagođavanjem aktuelnoj praksi i stručnom iskustvu endokrinologa u RS. Želja nam je bila da izradimo praktične, racionalne i u praksi provedive smjernice. Osnovni cilj je bio prilagoditi liječenje osoba sa DMT2, uzevši u obzir sve važne parametre pojedinog bolesnika, kao prisustvo kardiovaskularne bolesti, životnu dob, trajanje bolesti, očekivano trajanje života,

rizik od hipoglikemije, komorbiditete, razvijene vaskularne i ostale komplikacije. Preporuke koje su iznijete u smjernicama nude osnovu za farmakološki pristup DMT2, u okviru kojeg je neophodno poštovati individualan pristup svakom pacijentu, koji se zasniva na fiziološkim principima regulacije glikemije.

Kompleksnost terapijskog pristupa, usljed povećanja broja dostupnih antihiperglikemijskih agensa, podstakla je izradu jednostavnih i razumljivih terapijskih smjernica sa ciljem olakšanja svakodnevnog rada ljekarima na svim nivoima zdravstvene zaštite koji se bave liječenjem osoba sa DMT2, a prvenstveno specijalistima endokrinolozima, specijalistima interne i porodične medicine.

Nadamo se da će smjernice biti korisno štivo u svakodnevnoj kliničkoj praksi i olakšati tretman hiperglikemije kod pacijenata sa DMT2 u RS.

Prof. dr Snježana Popović-Pejić

Predsjednica udruženja endokrinologa i dijabetologa RS

SAŽETAK

Uvod: Udruženje endokrinologa i dijabetologa Republike Srpske (UED RS) izradilo je smjernice za liječenje dijabetesa melitusa tipa 2, prepoznajući potrebu za nadopunom postojećih vodiča za dijabetes melitus u Republici Srpskoj u skladu sa najnovijim preporukama međunarodnih stručnih društava.

Materijal i metode: Izrađeni su jednostavni i pregledni terapijski algoritmi, uzimajući u obzir najnovija saznanja o djelotvornosti i sigurnosti primjene novih antihiperglikemijskih agensa, kao i njihovoj dostupnosti, sa ciljem olakšanja rada svim ljekarima koji se u okviru svakodnevnog kliničkog rada bave liječenjem oboljelih od DMT2.

Diskusija: Svim oboljelim od DMT2 je potrebna promjena stila života uz pridržavanje osnovnih mjera liječenja, kao što su pravilna ishrana, fizička aktivnost, strukturisana edukacija i samokontrola. Farmakološka terapija se primjenjuje, uz osnovne mjere liječenja, od trenutka dijagnoze DMT2. Metformin je prva, preferirana linija terapije, nakon koje slijedi postepeno uvođenje lijekova na osnovu procijenjenog individualnog nivoa HbA1c. Ono obuhvata dvojni ili kombinovanu terapiju, potom intenzifikaciju terapije, uz analizu potencijalnih neželjenih efekata i komorbiditeta, kao i ukupnih troškova. Posljednji trendovi u pristupu DMT2 obavezno uzimaju u obzir i postojanje komorbiditeta (ASCVD, HF, CKD,) prisutnih kod 15-25% populacije sa DMT2. U ovoj grupi pacijenata GLP-1RA ili SGLT2i su prvi izbor terapije. Za preostalih 75 -85% pacijenata sa DMT2, trebalo bi da budu razmotrene i ostale kliničke karakteristike nakon terapije prve linije, kao minimiziranje hipoglikemije, gubitak tjelesne težine i cijenu lijekova. Ciljeve liječenja i odabir farmakološke terapije potrebno je prilagoditi oboljeloj osobi, uzimajući u obzir životnu dob, trajanje bolesti, očekivano trajanje života, rizik od hipoglikemije, komorbiditete, razvijene komplikacije i ostale činioce.

Zaključak: U cilju poboljšanja liječenja i kvaliteta života oboljelih sa DMT2 neophodan je racionalan pristup u pozicioniranju pojedinih lijekova u algoritmu liječenja hiperglikemije u DMT2. Stoga je neophodno imati praktične, racionalne i lako provedive smjernice za liječenje DMT2, u cilju olakšanja rada svim ljekarima u RS koji brinu o ovim pacijentima.

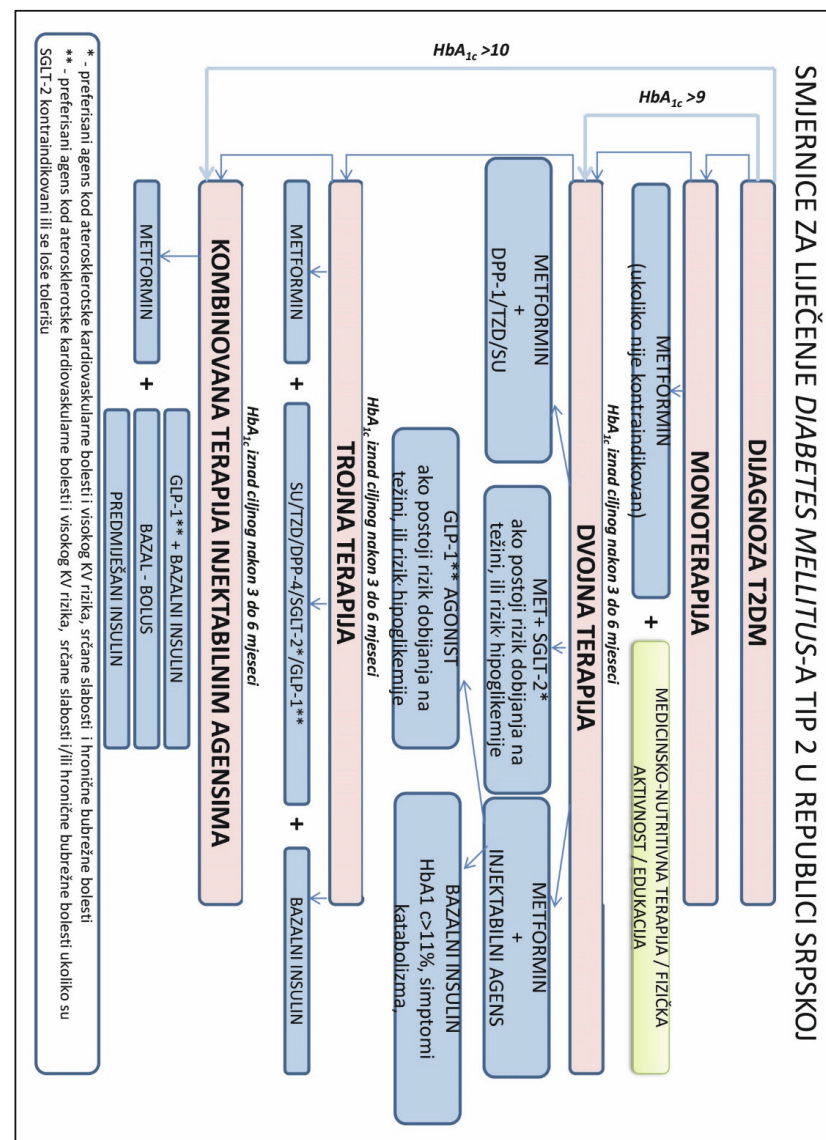
Terapijski algoritam za liječenje hiperglikemije u dijabetesu tipa 2 u Republici Srpskoj

Smjernice za liječenje hiperglikemije u DMT2 u Republici Srpskoj nastale su po uzoru na ADA/EASD smjernice iz 2018/2019. godine, uz neophodno prilagođavanje aktuelnoj praksi i stručnom iskustvu endokrinologa u Republici Srpskoj. Pri pristupu pacijentu sa novootkrivenim DMT2 potrebno je prvenstveno procijeniti karakteristike pacijenta i specifične faktore koji utiču na izbor terapije kao što su : individualna ciljana vrijednost HbA_{1c}, uticaj terapije na tjelesnu težinu, rizik hipoglikemije, troškovi liječenja i dostupnost terapije. Važno je procijeniti i kompleksnost terapije, mogući neželjeni efekat lijekova, kao i saradljivost i perzistentnost u liječenju.^{1,2}

Preporučeno je uticati na pacijente da promijene životni stil i uključiti ih u program strukturisane edukacije; razmatriti prisustvo komorbiditeta i hroničnih komplikacija i prevladati kliničku inerciju.³

Posljednji trendovi u pristupu DMT2 obavezno uzimaju u obzir i postojanje komorbiditeta (ASCVD, HF, CKD, gojaznost) koji su prisutni kod sve većeg broja pacijenata, kao i sigurnosni aspekt terapije, prvenstveno rizik hipoglikemije, te specifičnosti zdravstvenog sistema, uključujući troškove liječenja. Kada su u pitanju troškovi liječenja, važno je napomenuti da se pod ovim konceptom ne podrazumijeva jedinična cijena pakovanja određenog lijeka, koja je sama po sebi varijabilna, već se pod troškovima liječenja u obzir uzimaju različite komponente, kao što su:

- Režim doziranja i potrebna terapijska doza, efektivnost i efikasnost lijeka, mogućnost pokrivanja i drugih terapijskih područja (npr. lijek koji snižava glukozu može imati i pozitivne efekte na sniženje krvnog pritiska i lipida u krvi) pa se samim tim može korigovati i redukovati primjena drugih lijekova (npr. antihipertenziva, hipolipemika ili smanjiti doze drugih lijekova za tretman dijabetesa).
- Smanjenje doza, tj. jedinica lijeka/insulina, čime se sa ostvaruju uštede u smislu dužeg trajanja jednog pakovanja lijeka.
- Prevencija i smanjenje rizika od pojave hipoglikemija, čime se preveniraju troškovi akutnih komplikacija (npr. primjena glukagona, hospitalizacija, odsustvo s posla).
- Prevencija dugoročnih komplikacija (ASCVD, HF ili CKD) čime se umanjuju potencijalni troškovi liječenja komplikacija.¹



Slika 7-1. Smjernice za liječenje hiperglikemije u DMT2 u Republici Srpskoj
Udruženja endokrinologa i dijabetologa RS

2. ZAPOČINJANJE TERAPIJE – MONOTERAPIJA

Snježana Popović-Pejičić, Valentina Soldat-Stanković

Preporuka: Metformin se preporučuje kao inicijalna terapija kod većine novootkrivenih pacijenata sa DMT2.

Metformin je preferiran lijek zbog svoje efikasnosti, sigurnosti, podnošljivosti, niskih troškova i velikog kliničkog iskustva sa ovim lijekom.⁴

Kod većine pacijenata sa DMT2 bolest je progresivna te vremenom dovodi do smanjenja sekretornog kapaciteta insulina, postepenim gubitakom funkcije β ćelija gušterače, zbog čega se primjenom monoterapije nakon nekoliko godina ne mogu postići glikemijski ciljevi te je potrebno dodatno uključivanje lijekova na terapiju metforminom.⁵

Preporuka: U slučaju da se ne postignu individualne ciljane vrijednosti HbA1c nakon tri mjeseca, preporučuje se stepenasta terapija, tj. postepeno dodavanje drugih antihiperglikemijskih lijekova na inicijalnu terapiju metforminom.

Stepenasta terapija, tj. dodavanje drugih lijekova na metformin u cilju održavanja ciljnih vrijednosti HbA1c, je ustaljena praksa u Republici Srpskoj.

Preporuka: Kod pacijenata kod kojih je pri otkrivanju DMT2, HbA1c viši od 1,5% u odnosu na individualizovane ciljane vrijednosti, preporučeno je inicijalno započeti s kombinovanom terapijom.

Dokazano je da je inicijalna kombinovana terapija, DPP-4 inhibitora, vildagliptina sa metforminom, dovela do niže stope sekundarnog neuspjeha glikoregulacije sa ciljnim HbA1c <7% u odnosu liječenje samo metforminom ili dodavanjem vildagliptina nakon započetog liječenja metforminom.⁶

2.1. IZBOR LIJEKOVA NAKON METFORMINA

Preporuka: Izbor lijeka koji se dodaje na metformin vrši se na bazi specifične kliničke slike svakog pacijenta. Ključne kliničke karakteristike koje se uzimaju u obzir su: potvrđena ASCVD, ali i prisutni faktori rizika za ASCVD ili drugi komorbiditeti, kao što je HF ili CKD.

Takođe je potrebno procijeniti i rizik od specifičnih neželjenih efekata, u prvom redu, hipoglikemije i povećanje tjelesne težine ($BMI > 27 \text{ kg/m}^2$), kao i sigurnost i podnošljivost, a uzima se u obzir i trošak liječenja.⁷⁻⁹

Preporuka: Prvenstveno je potrebno procijeniti prisustvo ASCVD, HF i CKD. Kod ovih pacijenata, GLP-1RA ili SGLT2i su prvi izbor terapije. Za pacijente sa DMT2 bez prisutne ASCVD, HF i CKD, trebalo bi da se razmotre i ostale kliničke karakteristike nakon terapije prve linije, kao potrebu da se minimiziraju hipoglikemije, postigne gubitak tjelesne težine i cijene lijekova.

U skladu sa navedenim, izbor lijeka koji se može dodati na metformin je različit, a ustaljena praksa u RS je:

METFORMIN + DPP-1/SU/TZD

METFORMIN + SGLT-2 (preferisani agens kod ASCVD, HF i CKD)

METFORMIN + INJEKTABILNI AGENS (bazalni insulin ili GLP-1RA)

Preporuka: SGLT2i ili GLP-1RA su preporučeni kod pacijenata na terapiji metforminom sa ASCVD ili visokim/vrlo visokim KV rizikom, u drugoj liniji terapije, bez obzira na ciljanu vrijednost HbA1c.

Ovaj pristup je potkrijepljen dokazima velikih kliničkih studija.¹⁰⁻¹²

Preporuka: Potrebno je rano uvođenje bazalnog insulina, posebno kada je vrijednost HbA1c iznad 11%, $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ ili kada su prisutni simptomi i znaci katabolizma, kao gubitak tjelesne težine, poliurija i polidipsija.

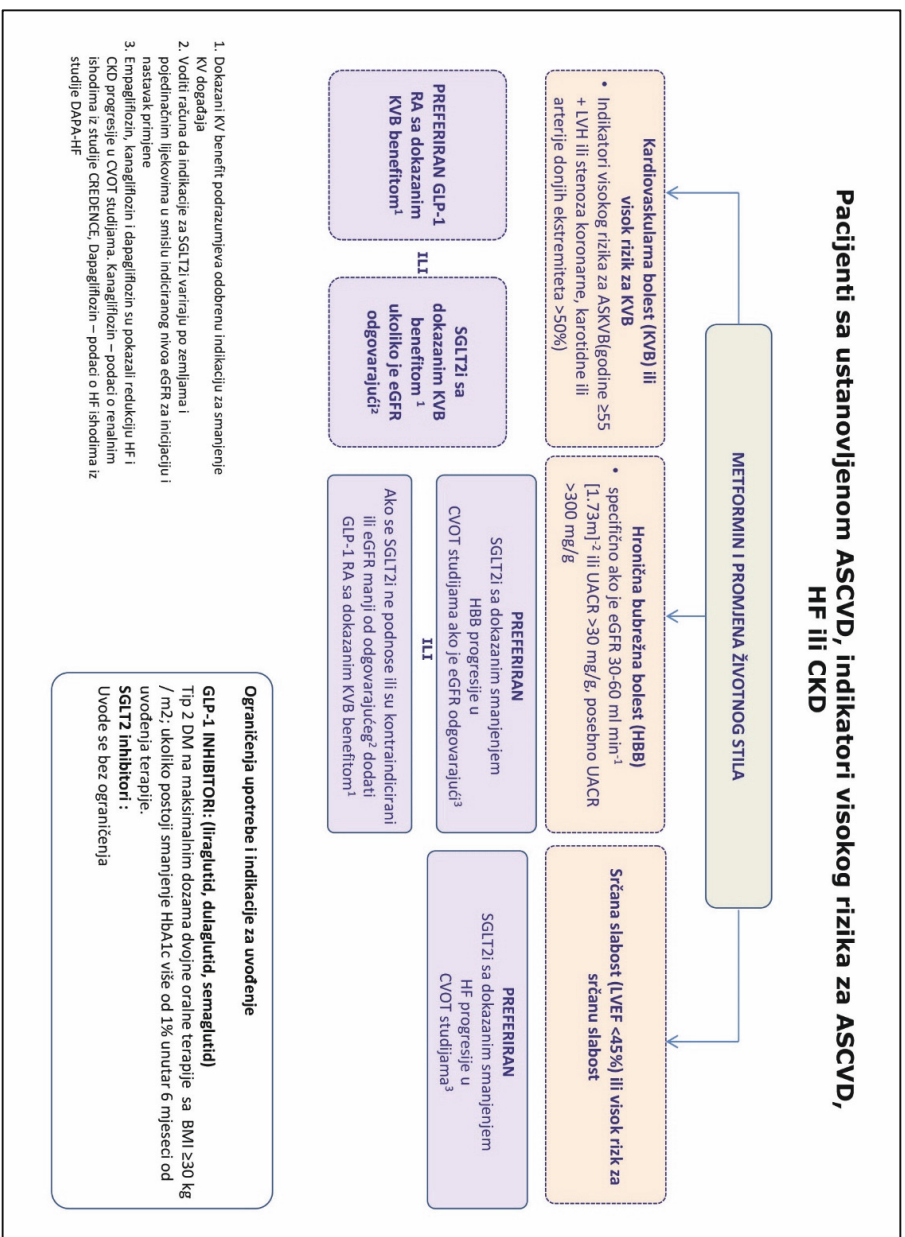
Potrebno je uvesti GLP-1RA, ako je $BMI > 27 \text{ kg/m}^2$, kod pojave hipoglikemija, i kod potvrđene ASCVD, ali i prisustva faktora rizika za ASCVD.

Kada su u pitanju pacijenti kod kojih je vrijednost HbA1c iznad 7%, preporučuje se primjena GLP-1RA i SGLT2i, koji daju i dodatni benefit u smislu sniženja tjelesne težine i pojave hipoglikemija.

Upotreba preparata sulfonilureje i insulina povezana je sa povećanim rizikom za hipoglikemije, pa nije najbolja opcija za pacijente kod kojih hipoglikemija može biti problem.

Gojaznost se definiše kao $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$. U odabiru lijekova treba uzeti u obzir gojaznost i efekte koje terapija ima na tjelesnu težinu, tjelesni sastav i metabolički status pacijenata sa DMT2.

Pacijenti sa ustanovljenom ASCVD, indikatori visokog rizika za ASCVD, HF ili CKD



Slika 7-2. Pacijenti sa ustanovljenom ASCVD, indikatori visokog rizika za ASCVD, HF ili CKD (Udruženje endokrinologa i dijabetologa RS)

Preporuka: Lijekove koji povećavaju tjelesnu težinu i imaju negativne metaboličke efekte treba izbjegavati ili zamijeniti.

Za pacijente kod kojih je primaran gubitak tjelesne težine, preporučeni su SGLT2i ili GLP-1RA, dok se kod onih kod kojih nije bitno sniženje tjelesne težine preporučuju DPP4 inhibitori.

Poželjno je primjenjivati lijekove koji dovode do gubitka tjelesne težine (GLP-1RA, SGLT2i) ili su neutralni u pogledu tjelesne težine (DPP-4 inhibitori).

U našim smjernicama se preporučuju GLP-1RA, u pogledu efekata na tjelesnu težinu, za pacijente sa BMI > 30 kg/m² ili BMI > 27 kg/m² sa komorbiditetima.

Kada se u obzir uzimaju troškovi liječenja, preparati sulfonilureje, pioglitazon i humani insulini su relativno jeftini, međutim, u konačnoj odluci potrebno je u obzir uzeti dugoročne terapijske troškove.

Preporuka: Kao prvi insulin kod novootkrivenih pacijenata sa DMT2, kao dodatak na metformin, potrebno je uvesti humani insulin u trajanju od šest mjeseci, u toku kojih se vrši evaluacija kako efikasnosti u smislu HbA1c svaka tri mjeseca, tako i pojava i učestalost hipoglikemija. U slučaju da ciljne terapijske vrijednosti HbA1c u ovom periodu nisu postignute ili se javljaju hipoglikemije, potrebno je umjesto humanih insulina u terapiju uvesti insulinske analoge (Slika 7-2).

2.2. INTENZIFIKACIJA SA VIŠE OD DVA LIJEKA

Intenzifikacija terapije sa više od dva lijeka podrazumijeva analizu potencijalnih neželjenih efekata i komorbiditeta, kao i ukupnih troškova.

Veliki broj pacijenata zahtijeva terapiju sa više od dva lijeka, uključujući i insulin. I u ovom slučaju prati se generalni princip dodavanja trećeg lijeka, kao i u slučaju davanja drugog.

Niti jedna od specifičnih kombinacija nije pokazala superiornost, osim u slučaju kada se na terapiju doda insulin ili GLP-1 RA. Što se dodaje više lijekova, to se povećava rizik od neželjenih efekata, ali i mogućnost interakcije lijekova, kao i kompleksnost liječenja, što negativno utiče na adherenciju pacijenata.¹⁴⁻¹⁶

Preporuka: *Potrebno je postaviti graničnu vrijednost za uvođenje GLP1- RA u terapiju nakon dva oralna agensa na BMI >30 kg/m², uzimajući u obzir da se pacijenti sa nižim BMI klasifikuju kao prekomjerno uhranjeni.*

Iako su efekti na sniženje glikemije isti između BMI podgrupa, imajući u vidu mali broj studija sa pacijentima sa normalnim BMI i neutemeljenim zaključcima, potrebne su dalje studije koje uključuju pacijente sa normalnim BMI i prekomjerno uhranjene/gojazne pacijente koje će utvrditi efikasnost GLP-1RA u zavisnosti od varijacija BMI.

Prepruka: *Uzimajući u obzir visoke troškove i značajne efekte na tjelesnu težinu, GLP1-RA su u našim smjernicama limitirani za liječenje pacijenata sa dijabetesom kod kojih je prisutna gojaznost.*

U slučaju povoljnog kliničkog odgovora (smanjenje HbA1c za 1% nakon šest mjeseci terapije sa GLP-1 RA) terapija se nastavlja (responderi). Ukoliko to nije slučaj, GLP-1RA treba da se obustave (non responderi).

Dodavanje lijekova rezultuje i povećanjem troškova. Preporučeno je da se u ovakvim situacijama vrši redovan monitoring terapijskih ishoda u smislu praćenja HbA1c.

2.2.1. Dodavanje/uključivanje injektabilnih lijekova

Prepruka: *Kod pacijenata kod kojih je potreban veći efekat na snižavanje glikemije, preferira se terapiju započeti GLP-1 RA, pa tek onda insulinom. Kod pacijenata sa ekstremno visokim vrijednostima glikemije preporučeno je odmah uključiti insulin.*

Dostupne kliničke studije kao i kliničko iskustvo koje je poredilo GLP-1RA i insuline (bazalni premiks ili bazal-bolus) potvrdilo je sličnu, ili čak bolju efikasnost na sniženje HbA1c primjenom GLP-1RA. Stoga su, GLP-1 RA preferirana opcija kod pacijenata kod kojih je neophodna injektabilna terapija.^{17,18}

Preporuka: *Ukoliko je potrebno dodatno sniženje glukoze u krvi, preporučeno je uključiti bazalni insulin. Alternativno, bazalni insulin se može dodati na oralnu terapiju, što se pokazalo efikasnim i sigurnijim u smislu manje hipoglikemija i povećanja tjelesne težine, u odnosu kada se uključe premiks ili prandijalni insulini.*

Prilikom izbora bazalnog insulina, potrebno je uzeti u obzir, pored efikasnosti, sigurnosni aspekt, kao što je manji rizik od pojave hipoglikemija, kardiovaskularnu sigurnost (potvrđena samo kod insulina degludek i insulina glargin U100) te potentnost insulina u smislu postizanja terapijskih efekata sa manjim brojem jedinica.^{19,20}

2.2.2. Intenzifikacija injektabilne terapije

Pacijentima, kod kojih nisu postignuti terapijski ciljevi HbA1c primjenom ranije terapije, potrebna je intenzifikacija terapije.

Preporuka: Preporučeno je da se intenzifikacija provodi kroz četiri koraka:

1. Uvođenje GLP-1RA
2. Dodavanje bazalnog insulina u kombinaciji sa GLP-1 RA ili u vidu dostupnih fiksnih kombinacija
3. Dodavanje komponente prandijalnog insulina
4. Potpuni bazal- bolus režim

Većina pacijenata sa DMT2 su gojazni i rezistentni na insulin, što zahtijeva mnogo veće doze insulina. Kod ovih pacijenata povećanje tjelesne težine je posebno problematičan neželjeni efekat insulina.

Preporuka: Potrebno je preferirati kombinovanje insulina sa lijekovima koji ne doprinose povećanju tjelesne težine.

Kombinacija bazalnog insulina i GLP-1 RA se često koristi u RS. Postojeće fiksne kombinacije insulina i GLP-1 RA, koje su dostupne u RS, doprinose manjem broju uboda u poređenju sa pojedinačnom primjenom monokomponenti, čime se povećava i komplijansa.

Ova kombinacija je je iznimno efikasna i posebno korisna u smislu sniženja HbA1c, gubitka ili održavanja tjelesne težine te rjeđe pojave hipoglikemija u poređenju sa insulinskim režimom.²¹

Preporuka: Kada se dodaje prandijalni insulin, najjednostavnija opcija je davanje jedne injekcije uz najveći obrok, a ukoliko se ne postigne željeni terapijski cilj, prandijalni insulin se može dodati i uz druge obroke.

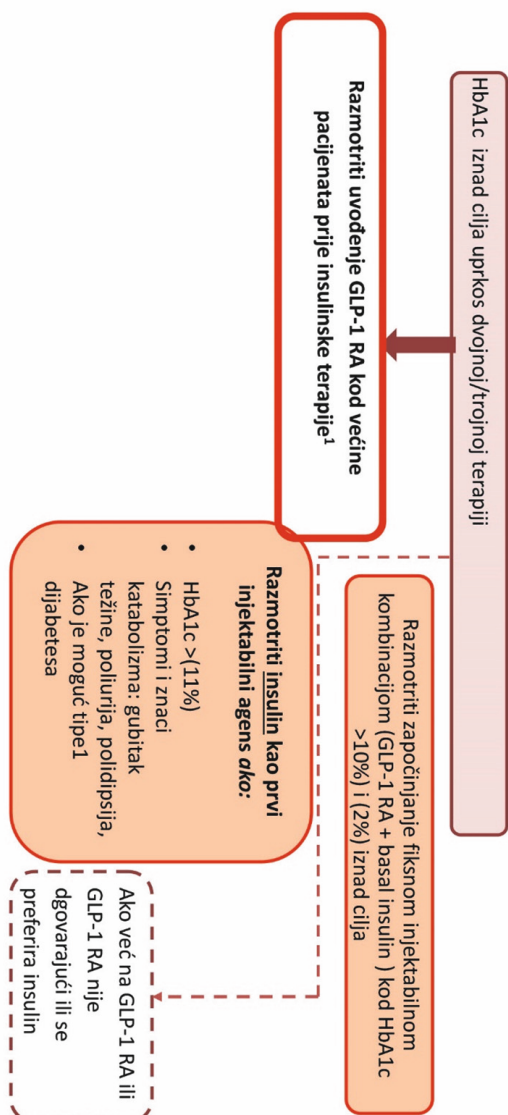
Ovo su pokazali i rezultati većeg broja studija.^{22,23}

Dostupna je koformulacija dugodjelujućeg bazalnog insulina (insulin degludek) i brzodjelujućeg insulina (insulin aspart), koja omogućava veću komfornost davanja insulina, nižu stopu hipoglikemija i nižu ukupnu dozu insulina.

Preporuka: Ukoliko, pored navedenih opcija intenzifikacije, ciljne vrijednosti glikemije izostanu, kao posljednji vid terapije se preporučuje potpuni bazal- bolus režim.

Navedena preporuka je u skladu i sa preporukama ADA/EASD.^{24,25}

INTENZIFIKACIJA INJEKTABILNIM TERAPIJAMA



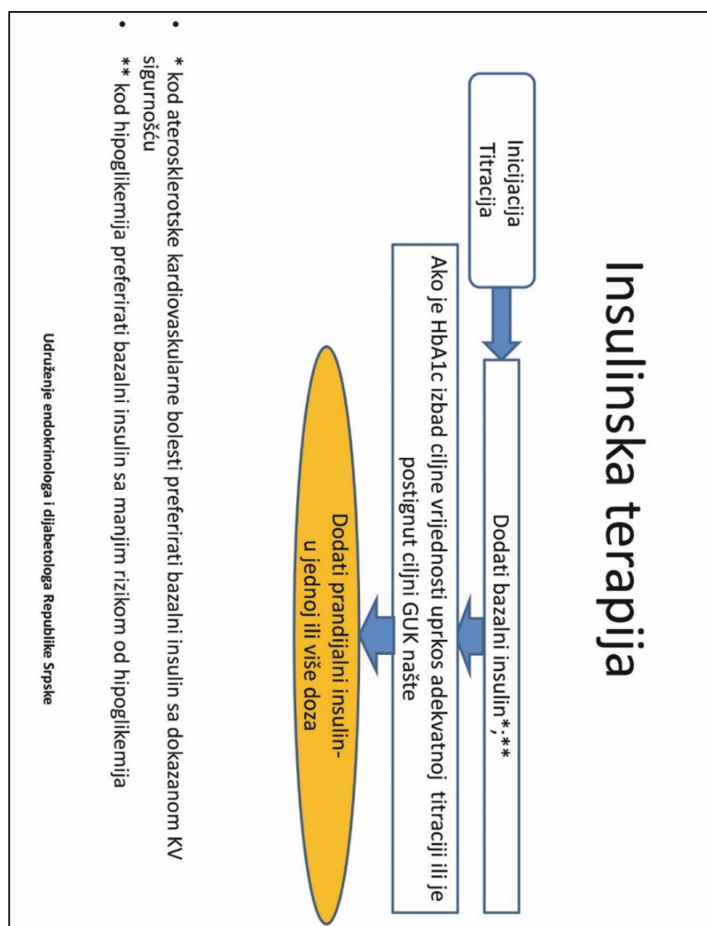
¹kod aterosklerotske kardiovaskularne bolesti preferirati GLP-1 agonist sa dokazanom KV protekcijom

Slika 7-3. Intenzifikacija injektabilnim lijekovima (UED RS)

Rizik od hipoglikemija treba uvijek biti jedna od vodilja pri izboru terapije, odnosno insulina.

Preporuka: Potrebno je birati insulin sa najmanjim mogućim potencijalom za uzrokovanje hipoglikemijskih događaja kada god je to moguće.

Potrebno je uvijek u obzir uzimati kardiovaskularne komplikacije i rizike te birati terapiju koja pored kontrole glikemije nosi i dokazan kardiovaskularni benefit i prevenciju kardiovaskularnih komplikacija.



Slika 7-4. Insulinska terapija (UED RS)

2.2.3. Kombinacije i koformulacije u intenzifikaciji

Preporuka: Intenzifikaciju insulinske terapije treba započeti dodatkom bazalnog insulina na GLP-1 RA te titrirati terapiju do ciljnih vrijednosti glikemije.

Takođe, pored ove dvije monokomponente (GLP-1 RA i bazalni insulin) na tržištu RS su dostupne fiksne kombinacije, i to: IDegLira koja predstavlja kombinaciju bazalnog insulina degludek i GLP-1 RA liraglutida te IGLarLixi, kombinaciju insulina glargin U100 i liksisenatid.^{26,27}

Preporuka: Ukoliko, pored ovog vida intenzifikacije insulinske terapije i primjene higijensko-dijetetskog režima, pacijent ne postiže ciljane vrijednosti HbA1c, potrebno je dodavanje prandijalnog insulina, do postizanja ciljnih vrijednosti glikemija.

Takođe, na našem tržištu je registrovana koformulacija bazalnog insulina degludek i brzodjelujućeg insulina aspart u omjeru 70:30. Klinički program za koformulaciju IDegAsp je pokazao svoje benefite kroz redukciju HbA1c, nižu stopu hipoglikemija te signifikantno nižu dozu.²⁸

Preporuka: U posljednjoj stepenici intenzifikacije terapije dodaje se brzodjelujući insulin u različitim opcijama - jedan, dva ili tri puta dnevno, u zavisnosti od individualnih potreba pacijenta.

Ovo rezultuje povećanim brojem injekcija (uboda) što značajno smanjuje kvalitet života pacijenata zbog izloženosti ubodu, komoditetu pacijenata te pojave veće stope hipoglikemija. Potrebno je birati insulin sa najmanjim mogućim potencijalom za uzrokovanje hipoglikemijskih događaja kada god je to moguće.^{29,30}

Zaključak

Savremena terapija DMT2 podrazumijeva integrativni pristup pacijentu cjelokupnog zdravstvenog tima.

Potrebno je uvijek u obzir uzimati kardiovaskularne komplikacije i rizike, kao ASCVD, HF i CKD te birati terapiju koja, pored kontrole glikemije, nosi i dokazan kardiovaskularni benefit i prevenira kardiovaskularne komplikacije.

Rizik od hipoglikemije i dobijanje na tjelesnoj težini treba uvijek da budu jedna od vodilja pri izboru antihiperglikemijske terapije.

Troškovi liječenja su u porastu, a najveći udio nose troškovi komplikacija usljed neadekvatne terapije. Stoga je korišćenje lijekova preduslov za smanjenje ukupnih troškova u dugoročnom smislu.

LITERATURA:

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669–2701.
2. John B. Buse, Deborah J. Wexler, Apostolos Tsapas, Peter Rossing, Geltrude Mingrone, Chantal Mathieu, David A. D'Alessio, and Melanie J. Davies. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *Diabetes Care* 2020;43:487–493.
3. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1): S55–S64.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–865.
5. American Diabetes Association. 8. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S73–S85.
6. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S; VERIFY study group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2019;394:1519–1529.
7. Monami M, Dicembrini I, Kundisova L, Zannoni S, Nreu B, Mannucci E. A meta-analysis of the hypoglycaemic risk in randomized controlled trials with sulphonylureas in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2014;16: 833–840.
8. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al.; Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) study group; Italian Diabetes Society. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulphonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:887–897.
9. Chen K, Kang D, Yu M, et al. Direct head-to-head comparison of glycaemic durability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas in patients with type 2 diabetes

mellitus: a meta-analysis of long-term randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1029–1033.

10. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–1844.
11. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373: 2117–2128.
12. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377: 644–657.
13. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al.; Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402–424.
14. Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, et al. Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabet Med* 2015;32:1530–1545.
15. Zaccardi F, Dhalwani NN, Dales J, et al. Comparison of glucose-lowering agents after dual therapy failure in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:985–997.
16. Moses RG, Round E, Shentu Y, et al. A randomized clinical trial evaluating the safety and efficacy of sitagliptin added to the combination of sulfonylurea and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control. *J Diabetes* 2016;8:701–711.
17. Gough SC, Bode B, Woo V, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Endocrinol* 2014; 2:885–8.
18. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial. *Diabetes Care* 2016; 39: 2026–2035.
19. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;384: 2228–2234.
20. Aroda VR, Bailey TS, Cariou B, et al. Effect of adding insulin degludec to treatment in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and liraglutide: a double-blind randomized controlled trial (BEGIN: ADD TO GLP-1 Study). *Diabetes Obes Metab* 2016;18:663–670.

21. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Capuano A, Esposito K, Giugliano D. Insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonist combination therapy in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2017;40:614–624
22. 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.
23. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiert LC, Shu DH. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:30–37.
24. Giugliano D, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella 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.
25. Anyanwagu U, Mamza J, Gordon J, Donnelly R, Idris I. Premixed vs basal-bolus insulin regimen in type 2 diabetes: comparison of clinical outcomes from randomized controlled trials and real-world data. *Diabet Med* 2017;34:1728–1736.
26. Gough SCL, 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.
27. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al.; LixiLan-L Trial Investigators. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care* 2016;39:1972–1980.
28. Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G, Polaszewska-Muszynska M, Mersebach H, Andersen TH, et al. Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-to-target trial. *Diabetes Care* 2014;37:2084–90.
29. Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (the 1-2-3 study). *Diabetes Obes Metab* 2006;8:58–66.
30. Linjawi S, Lee B-W, Tabak O, Løvkvist S, Werther S, Abusnana S. A 32-week randomized comparison of stepwise insulin intensification of biphasic insulin aspart (BIAsp 30) versus basal-bolus therapy in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2018;9:1–11.

