



# Protokol vodenja sladkorne bolezni v RADM

Mateja Bulc  
Andrej Janež



# Naloge družinske medicine (NPOSB)



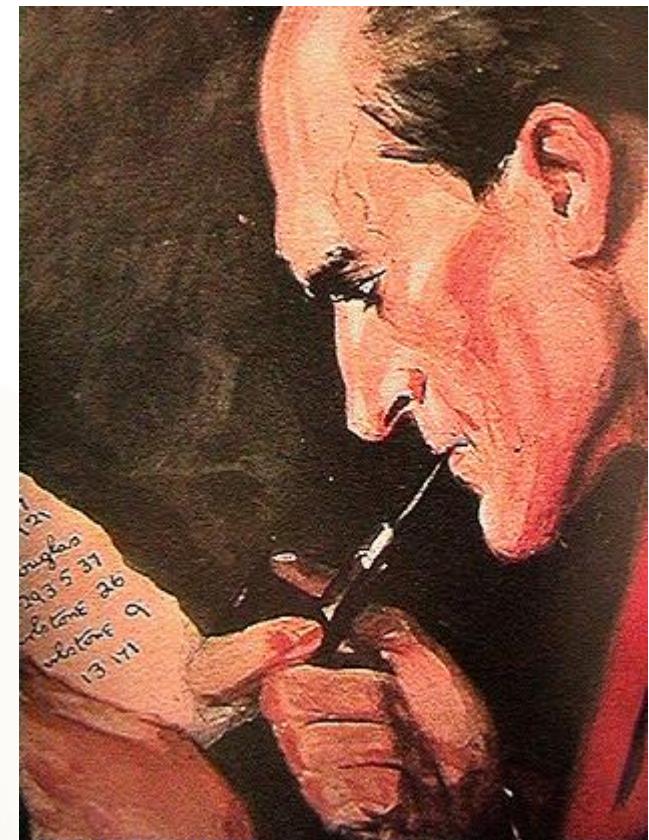
- Cilj 1. Zmanjšati pojavnost SB tipa 2 s populacijsko usmerjenimi ukrepi promocije zdravja
- Cilj 2. Prepoznavanje oseb z velikim tveganjem za razvoj sladkorne bolezni tipa 2 in intervencija
- Cilj 3. Zgodnje odkrivanje sladkorne bolezni z aktivnim iskanjem sladkorne bolezni pri osebah z velikim tveganjem
- Cilj 4. Zmanjšati zaplete in umrljivost zaradi sladkorne bolezni- zdravljenje

# Diagnostika SB tip 2- ZDM



- opredelitev bolezni
- dodatna diagnostika in morebitne napotitve

Pomoč pri odločanju: Slovenske smernice za klinično obravnavo SB tipa 2 pri odraslih osebah



# Diagnoza SB



- simptomi (poliurija, polidipsija, hujšanje) + KS po jedi  $> 11,1$  mmol/l

ali

- KS na tešče  $\geq 7,0$  mmol/l – DVAKRAT!

ali

- OGTT po 2 urah  $\geq 11,1$  mmol/l

# Diagnoza prediabetesa



	KS na tešče (mmol/l)	KS v 120 minuti OGTT (mmol/l)
MBG	6,1 - 6,9	-
Izolirana MBG	6,1 - 6,9	< 7,8
Izolirana MTG	> 6,1	7,8 – 11,0
MBG + MTG	6,1 - 6,9	7,8 – 11,0

# Zdravljenje sladkorne bolezni tip 2 (zdravnik in DMS)



## Edukacija (DMS)

# Življenjski slog



- Z zdravim načinom prehranjevanja, zadostno telesno dejavnostjo in primerno telesno maso je osnovni ukrep v zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2.
- Pri ljudeh z moteno toleranco za glukozo primeren življenjski slog prepreči oziroma odloži razvoj sladkorne bolezni tipa 2.

# Prehrana



Bolnikom s slatkorno boleznijo tipa 2, ki so prekomerno težki ali debeli, svetujemo zmanjšati telesno maso za vsaj 5 do 10 odstotkov v šestih mesecih in nato vzdrževanje znižane telesne mase.

Priporočimo življenjski slog, ki vključuje uživanje primerne prehrane in zadostno telesno dejavnost.

# Telesna dejavnost



Za izboljšanje urejenosti glikemije, vzdrževanje primerne telesne mase in zmanjšanje tveganja za nastanek srčno-žilnih bolezni svetujemo bolniku vsaj 150 minut aerobne telesne dejavnosti (od 50 do 70% maksimalne srčne frekvence) na teden ali vsaj 90 minut anaerobne vadbe (od 70 do 85 % maksimalne srčne frekvence) na teden, ki naj bo enakomerno razporejena preko vsaj treh dni v tednu, med dvema vadbama pa naj ne mineta več kot dva dneva.

# Razvade



Kadilcem svetujemo opustitev kajenja, pri tem jim omogočimo podporo.

Bolnikom priporočimo manj tvegano uživanje alkoholnih pihač (dnevno do 2 merici moškim in do 1 merico ženskam).

# Zdravljenje z zdravili

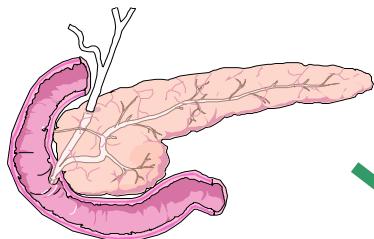


# Zdravljenje s peroralnimi antihiperglikemiki



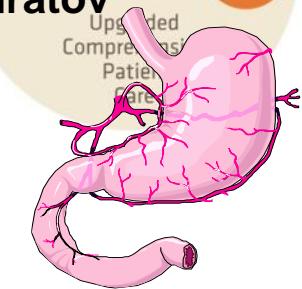
- ko nefarmakološko zdravljenje po največ treh mesecih ne zadošča za vzdrževanje ciljne ravni urejenosti glikemije.
- Pri uvajanju farmakološkega zdravljenja priporočamo diferenciran pristop glede na stopnjo glikemije, izraženo z glikiranim hemoglobinom (HbA1c), in prisotnost simptomov bolezni.
- Urejanje glikemije pri bolniku s sladkorno boleznijo tipa 2 z uveljavljenimi zdravili je pogosto povezano z neželenim povečanjem telesne mase in pri določenih antidiabetikih tudi s hipoglikemijami.
- Pred začetkom zdravljenja z antidiabetičnimi učinkovinami in med njim ostaja temelj zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2 zdrava prehrana, znižanje prekomerne telesne mase in redna telesna aktivnost.

## Moteno izločanje insulina



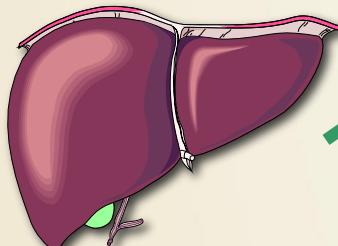
**Insulinski sekretagogi**  
(sulfonilsečnine, glinidi)

## Metabolizem ogljikovih hidratov



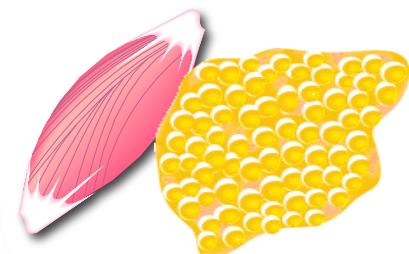
$\alpha$ -glukozidazni inhibitorji

## hiperglikemija



$\uparrow$  producije glukoze v jetrih

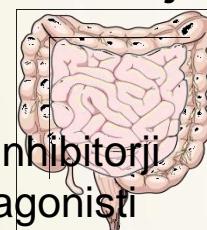
Bigvanidi



$\downarrow$  privzem glukoze

Tiazolidindioni

## Moteno izločanje inkretinov



DPP-4 inhibitorji  
GLP-1 agonisti

## Glibenklamid

(Glibenklamid, Daonil)

## Gliklazid

(Diaprel MR)

## Glikvidon

(Glurenorm)

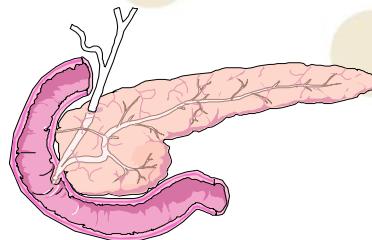
## Glimepirid

(Amaryl)

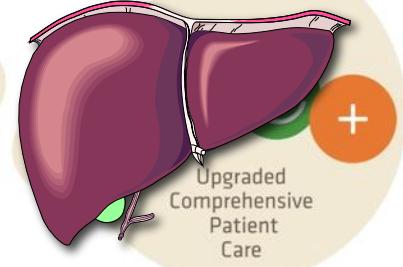
## Glipizid

(Glucotrol XL)

## Sulfonilsečnin Glinidi



## Bigvanidi



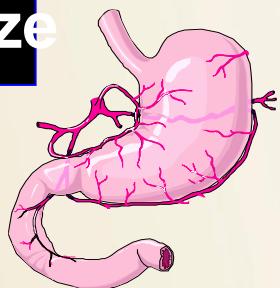
## Metformin

(Glucophage,  
Aglurab,  
Siofor, Gluformin)

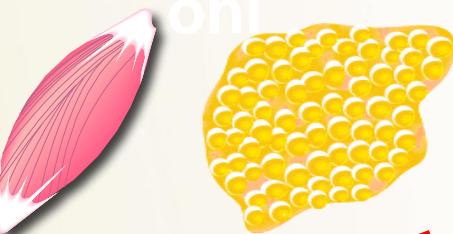
## Repaglinid (NovoNorm)

## Inhibitorji $\alpha$ -glukozidaze

Akarboza  
(Glucobay)

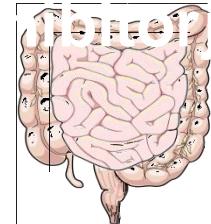


## Tiazolidindindi



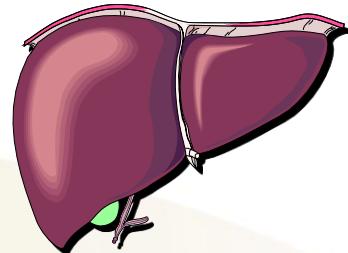
Rosiglitazon (Avandia)

## DPP-4



Sitagliptin  
(Januvia)  
Vildagliptin

# Bigvanidi



**Metformin**  
(Glucophage,Aglurab,Siofor)

# Metformin



<b>Prednosti</b>	<p>Ne povzroča hipoglikemij</p> <p>Nevtralen na telesno težo</p> <p>Kardiovaskularno ugoden</p> <p>Pozitiven vpliv na LDL-C in TG</p>
<b>Slabosti</b>	<p>GIT stranski učinki</p> <p>Kontraindiciran pri ledvični, jetrni okvari in srčen popuščanju</p> <p>Pri pravilni uporabi je laktacidoza redek zaplet!</p>
<b>Kombinacija z drugimi zdravili</b>	<p>Monoterapija in kombinacija z vsemi zdravili + insulin</p>

# Metformin- kontraindikacije

Upgraded  
Comprehensive  
Patient  
Care

## SPC:

- preobčutljivost na metformin ali katero od sestavin zdravila.
- Diabetična ketoacidoza
- **Ledvična odpoved ali popuščanje (klirens kreatinina<60 ml/min).**
- Akutna stanja, ki bi lahko poslabšala ledvično funkcijo: dehidracija, sepsa, šok.
- Akutno ali kronično obolenje, ki lahko povzroči tkivno hipoksijo: srčna ali dihalna odpoved, nedavni akutni miokardni infarkt, šok.
- Jetrna insuficienca, akutna zastrupitev z alkoholom, alkoholizem.

# Metformin- kontraindikacije

Upgraded  
Comprehensive  
Patient  
Care

## SPC:

- preobčutljivost na metformin ali katero od sestavin zdravila.
- Diabetična ketoacidoza
- **Ledvična odpoved ali popuščanje (klirens kreatinina<60 ml/min).**

- Testiranje ledvične funkcije (klirens kreatinina po CG enačbi) vsaj 1x letno
- testiranje ledvične funkcije vsaj 2x letno pri bolnikih z ledvično funkcijo na spodnji meji normale in pri starejših bolnikih
- Posebno pozorno spremljanje ledvične funkcije pri starejših, v primeru uvajanja novih zdravil, npr. antihipertenzivov in NSAID.

# METFORMIN - PRIPOROČILA



ADA/EASD, 2012

- Metformin ukiniti pri oGF pod 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>
- Znižati odmerek metformina ob oGF pod 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

AACE, 2011

- Metformin je kontraindiciran pri KLB 4. in 5. stopnje

KDIGO, 2013

- Z zdravljenjem nadaljujemo, če je GFR nad 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>
- O zdravljenju premislimo, če GFR med 30 in 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>
- Metformin ukinemo ob GFR pod 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

NICE, 2009

- Preverimo odmerek metformina, če je kreatinin >1.5 mg/dl ali oGF pod 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>
- Metformin ukinemo, če je kreatinin >1.7 mg/dl ali oGF pod 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>

NHMRC, AVSTRALIJA,  
2009

- Metformin kontraindiciran ob oGF pod 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>
- Potrebna previdnost pri uporabi metformina ob oGF 30-45 ml/min/1.73m<sup>2</sup>



## **Glibenklamid**

(Glibenklamid, Daonil)

## **Gliklazid**

(Diaprel MR)

## **Glikvidon**

(Glurenorm)

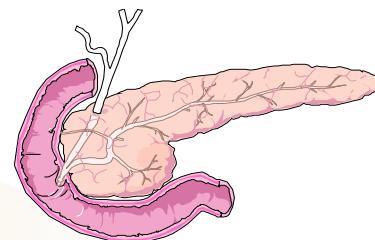
## **Glimepirid**

(Amaryl)

## **Glipizid**

(Glucotrol XL)

## **Sulfonilsečnine Glinidi**



## **Repaglinid**

(NovoNorm)

# Insulinski sekretagogi

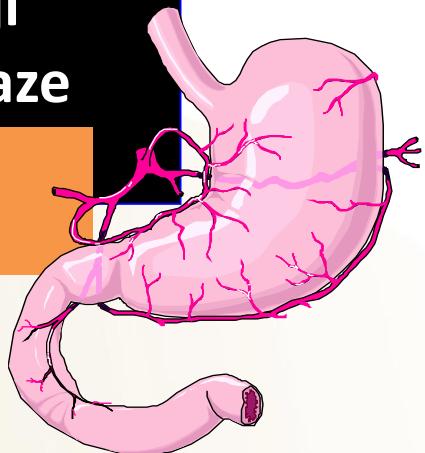


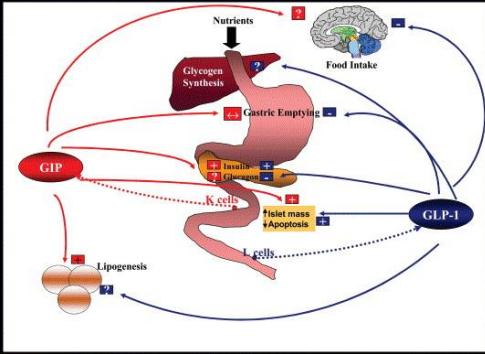
<b>Prednosti</b>	Potentna antihiperglikemična sredstva Poznana dolgoletna varnost
<b>Slabosti</b>	Hipoglikemija, porast teže Kontraindikacija pri ledvični okvari
<b>Kombinacija z drugimi zdravili</b>	Monoterapija, kombinacija z vsemi ostalimi peroralnimi antidiabetiki, običajno ne z insulinom!



## Inhibitorji $\alpha$ -glukozidaze

Akarboza  
(Glucobay)





# Inkretinska terapija

Sekrecija GLP-1 je motena pri DM2

Endogeni GLP-1 ima kratko delovanje



**GLP-1 analogi s podaljšanim delovanjem:**

Eksenatid (Byetta)  
Liraglutid (Victoza)

**Injekcije**

**Inhibicija encimov DPP-4, ki razgradijo endogeni GLP-1:**

Sitagliptin (Januvia)  
Vildagliptin (Galvus)  
Sa...  
Liraglutid (Victoza)

**Tablete**

# Zdravila ki delujejo na inkretinski sistem

Nativni GLP-1 hitro razgradijo encimi DPP-4

Metaboliti nimajo insulinotropnega učinka

Terapevtska strategija:

DPP-4 rezistentni analogi GLP-1  
(GLP-1 receptor agonisti; inkretinski mimetiki)

Namen

- povečati plazemsko koncentracijo agonistov v nivo farmakološke učinkovitosti
- inhibirati aktivnost encimov DPP-4  
(DPP-4 inhibitorji; spodbujevalci inkretinov)

Namen:

preprečiti razpad endogenih inkretinov in s tem povečati plazemski nivo intaktnih peptidov



# Inkretinska terapija

Upgraded  
Comprehensive  
Patient

Care

	<b>GLP1R agonisti</b>	<b>DPP4 Inhibitorji</b>
Način vnosa	Injekcije	Tablete
GLP1 koncentracija	Farmakološka	Fiziološke GLP1
Mehanizem delovanja	GLP1	+GIP
Vpliv na izločanje insulina	DA	DA
Zniža izločanje glukagona	DA	DA
Praznjenje želodca	Inhibira	Ni učinka
Izguba telesne mase	DA	NE

## Razred

## Stranski učinki

DPP-4 inhibitorji

Okužbe zgornjih dihal, glavobol,  
okužbe sečil, gastroenteritis

GLP-1 agonisti

Slabost, bruhanje, akutni pankreatitis



# DPP-4 inhibitorji: podobnosti in razlike

# Značilnosti DPP-4 inhibitorjev



	<b>Učinkovina t<sup>1/2</sup></b>	<b>Odmerjanje</b>	<b>DPP-4 inhibicija</b>
Sitagliptin	8 – 24 h	100 mg / 1x dan	Maks ~97%; ~80% 24 h po odmerku
Vildagliptin	1½ – 4½ h	50 mg / 2x dan	Maks ~95%; ~80% 12 h po odmerku
Saxagliptin	2 – 4 h (prvotna oblika) 3 – 7 h (metaboliti)	5 mg / 1x dan	Maks ~80%; ~70% 24 h po odmerku
Alogliptin	12 – 21 h	25 mg / 1x dan	Maks ~90%; ~75% 24 h po odmerku
Linagliptin	10 – 40 h	5 mg / 1x dan	Maks ~80%; ~70% 24 h po odmerku

# DPP-4 inhibitorji: klinične indikacije (EMA, 2014)



Indikacije	Sitagliptin	Vildagliptin	Saxagliptin	Linagliptin
Monoterapija	✓	✓	✓	✓
+ Metformin	✓	✓	✓	✓
+ SU	✓	✓	✓	
+TZD	✓	✓	✓	✓
Trotirna terapija	✓	✓		✓
+ Insulin	✓	✓	✓	✓

# DPP-4 zaviralci



## Prednosti

Nevtralni na telesno težo

Ne povzročajo hipoglikemij

## Slabosti

Dolgoročna varnost?

Nazofaringitisi, infekcije zgornjih dihal

Opisani primeri pankreatitis

## Kombinacija z drugimi zdravili

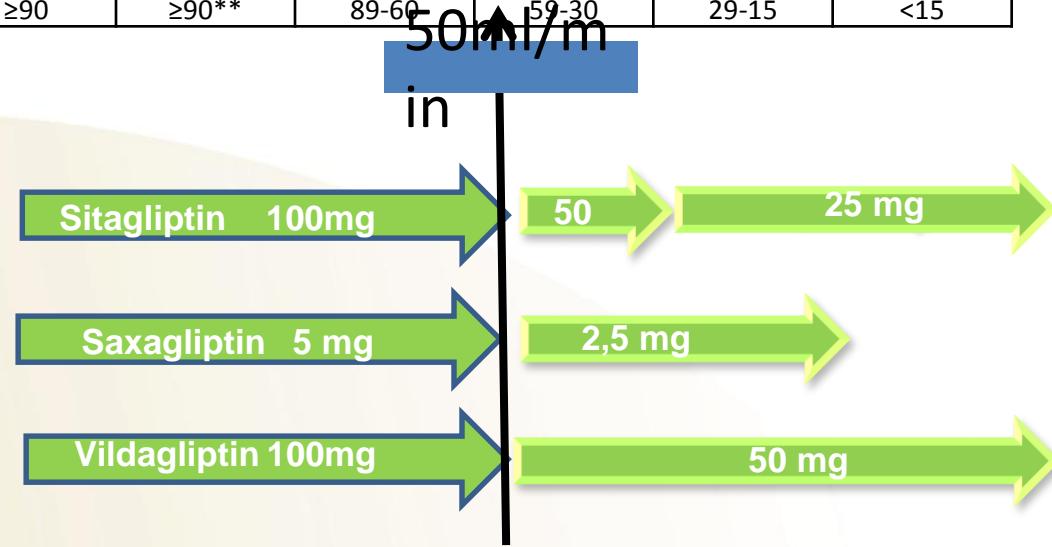
Monoterapija, kombinacija z Met, SU,  
TZD tudi z insulinom

# Prilagoditev odmerkov glede na ledvično okvaro



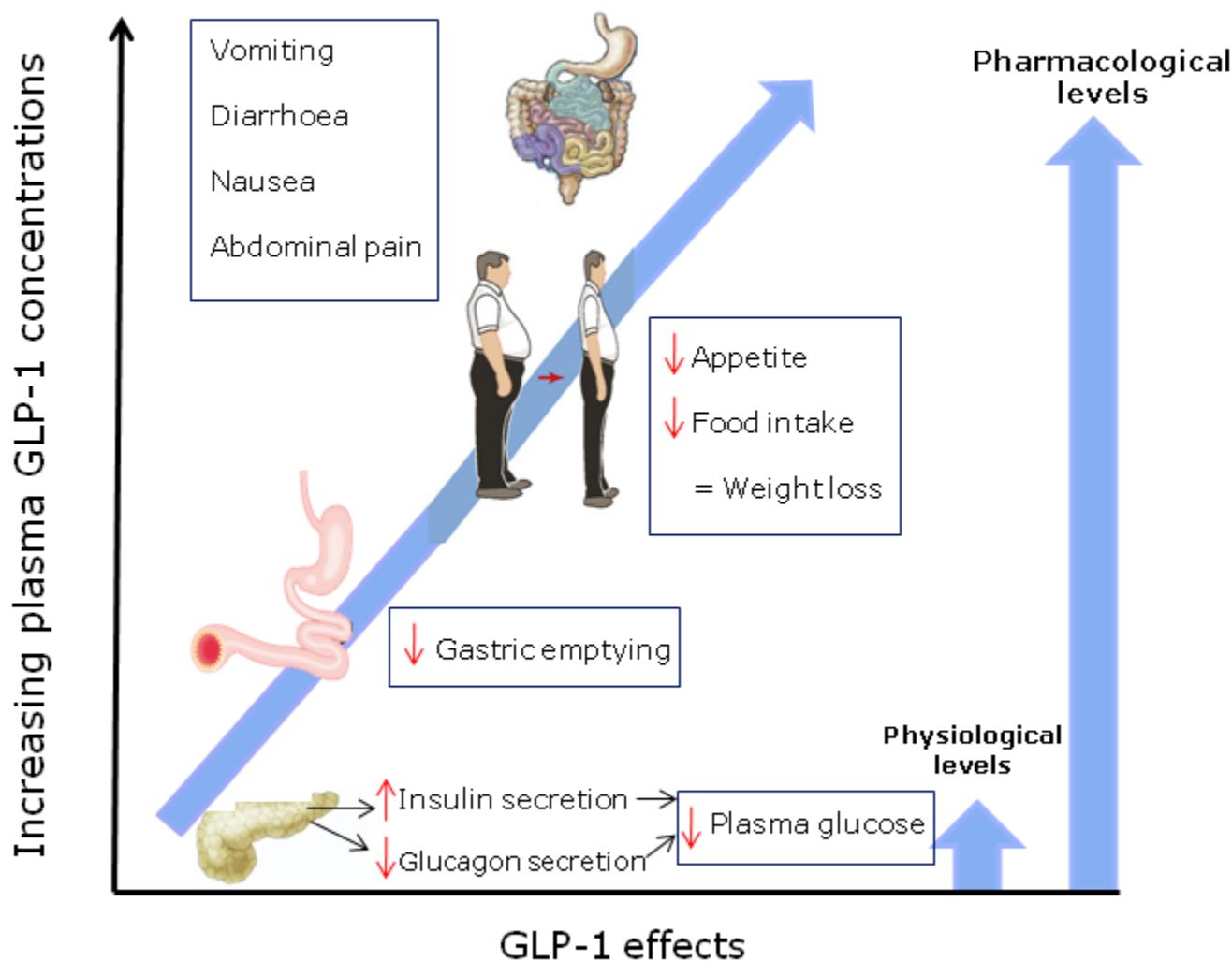
Upgraded  
Comprehensive  
Patient  
Care

Stopnja ledvične bolezni	0	1	2	3	4	5
oGF	≥90	≥90**	89-60	59-30	29-15	<15



Linagliptin 5mg- ni potrebno prilagoditi odmerka

# Učinki GLP-1 so odvisni od odmerka



# Recept, ZZZS 2013: GLP-1 agonisti

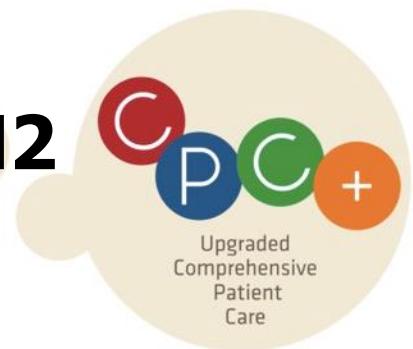


- Le za bolnike s slatkorno boleznijo tipa 2 ob maksimalnih odmerkih dvotirne peroralne terapije, ki imajo indeks telesne mase enak ali višji od  $35 \text{ kg/m}^2$ ; le, če je prišlo do znižanja glikiranega hemoglobina za več kot eno odstotno točko v 6 mesecih po uvedbi zdravljenja.



# Zdravljenje z insulinom

# Insulinska terapija DM1:DM2



DM1: nadomeščamo popolno pomanjkanje insulina.

DM2: delno pomanjkanje endogenega insulina.

DM1: uvedba ob postavitvi diagnoze.

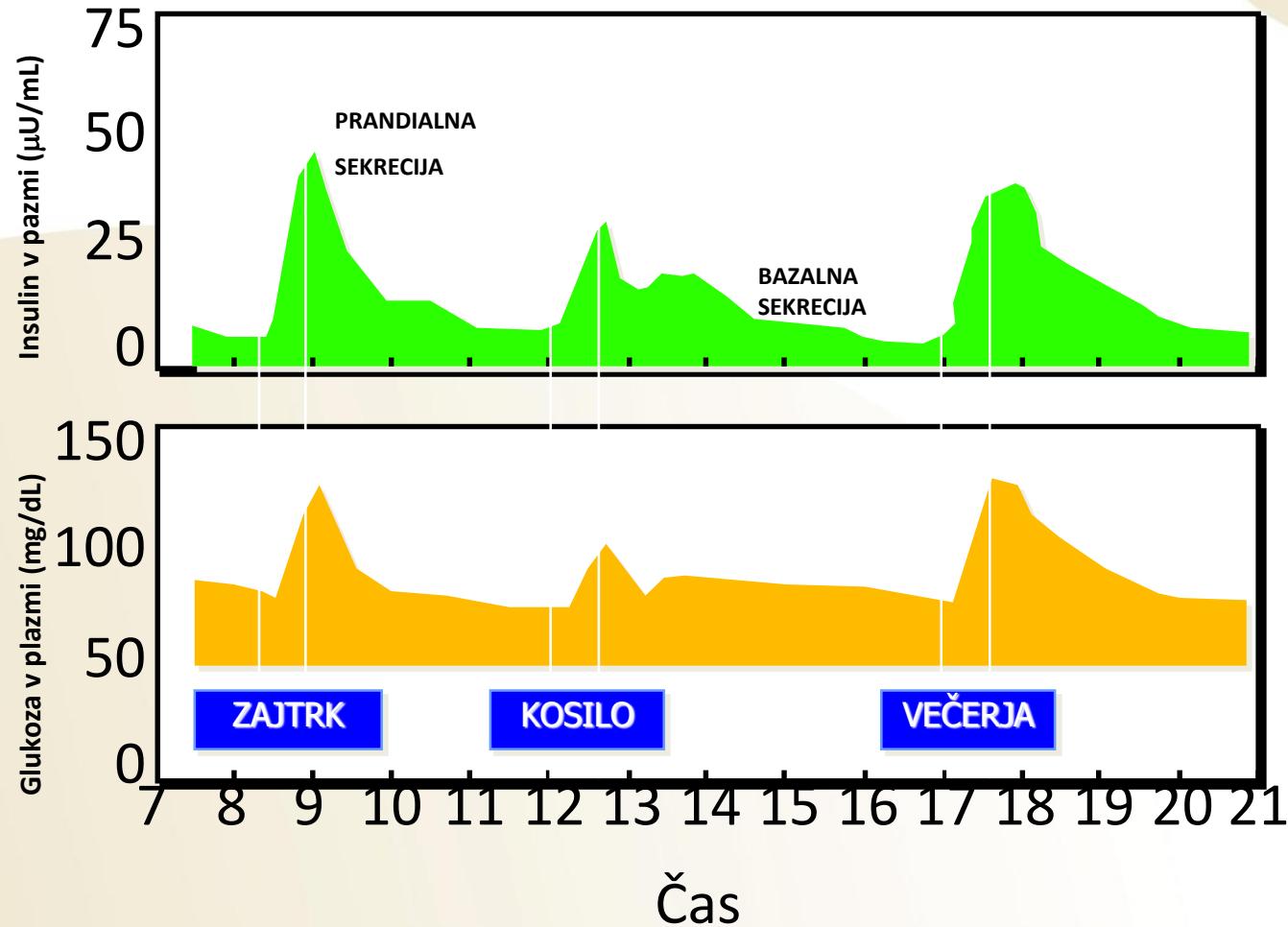
DM2: začetek zdravljenja običajno 5-10 let kasneje.

DM1: stabilna potreba po insulinu (Honey moon).

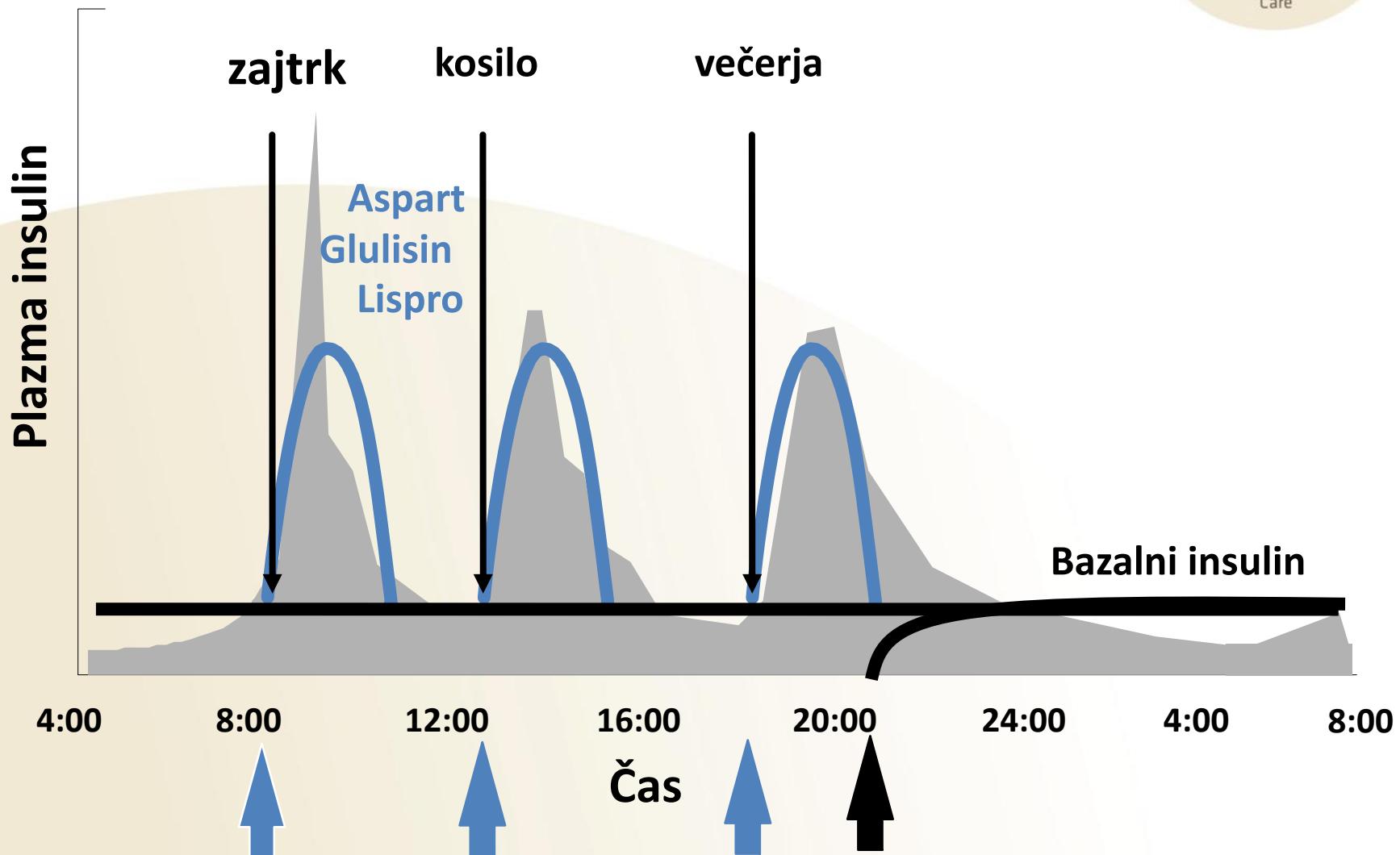
DM2: progresivno povečana potreba (debelost, IR, MetS).

Upgraded  
Comprehensive  
Patient  
Care

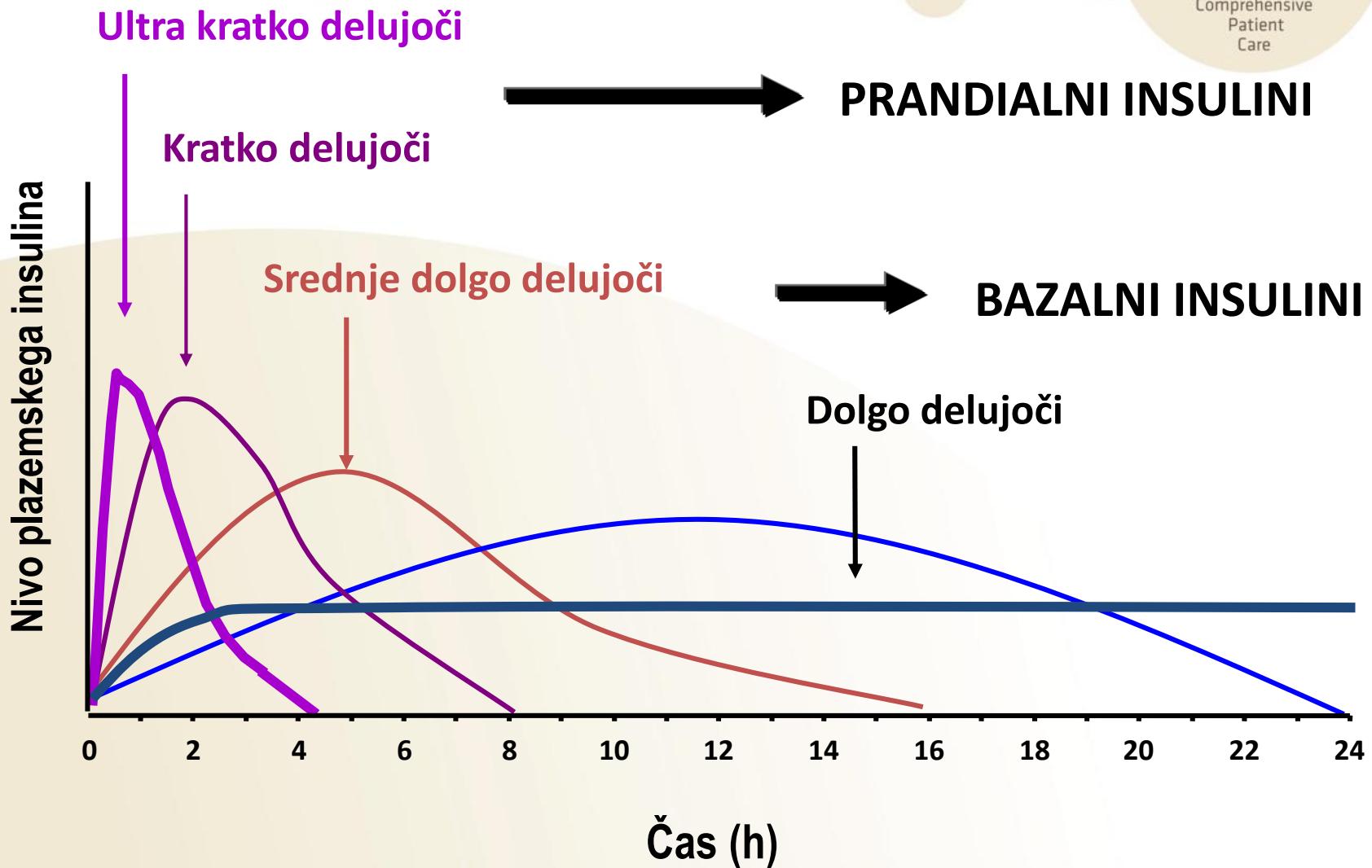
# Insulin v plazmi in profil glukoze pri zdravem



# Bazalno-bolusno insulinsko zdravljenje



# Delovanje insulinov



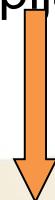
# Insulinska terapija pri DM2



- Bazalni insulin 1x, po potrebi 2x dnevno (ob POAD)
- Dvofazni insulini 1x ali 2x dnevno
- Bazalni insulin 1x ali 2x dnevno in prandialni insulin pred obroki
- Samo prandialni insulin ob nadaljevanju POAD

# Antidiabetična terapija

POAD  
monoterapija



**HbA1c>7.0%**

POAD-dvotirna terapija



**HbA1c>7.0%**

POAD -trotirna terapija



Oral Triple

POAD+insulin/+GLP-1

**BMI $\geq$ 35!**

**Metformin**  
**Sulfonilsečnine**  
**Glinidi**

$\alpha$ -glukozidazni inhibitorji  
DPP-4 inhibitorji

**Metformin + SU**

Metformin + DPP-4-inhibitor\*  
**SU + DPP-4-inhibitor**

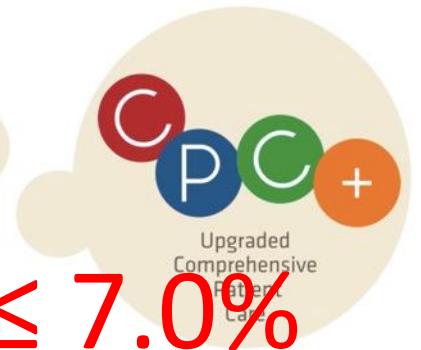
**Metformin + SU+DPP-4-inhib.\***

NPH insulin, Glargin, Levemir  
**Eksenatid, Liraglutid\***





# Spremljanje urejenosti sladkorne bolezni



# Ciljna vrednost HbA1c $\leq 7.0\%$

Ker je pri taki vrednosti tveganje za nastanek ali napredovanje kroničnih zapletov minimalno

# Ciljna vrednost HbA1c pod 6.5%

Če je bolnik zmožen in je tveganje za hipoglikemijo sprejemljivo:

Mlajši bolniki brez SŽB  
Novoodkriti bolniki



## Ciljna vrednost HbA1c naj ne bo pod 7.0%

Pri bolnikih, ki imajo težave s hipoglikemijo  
Bolniki, ki ne obvladajo samovodenja  
Bolniki, ki imajo pridružene resnejše bolezni (srčno popuščanje...)

## Kontrole (2-3-krat na leto )- tim



- namenjene vzdrževanju dolgoročne dobre presnovne urejenosti in nadzoru nad kroničnimi zapleti
  - titracija odmerkov zdravil
  - odkrivanje morebitnih kroničnih okvar
  - sprememba terapevtske sheme
  - dodatno zdravstveno izobraževanje

# Preiskave



- Laboratorij
  - KS, HbA1c, lipidogram, kreatinin, oGF, ALT
  - Urin (albumini, glukoza, ketoni)
- TT, pas, krvni tlak
- Očesno ozadje
- Pregled nog

# Načrtovani kontrolni pregled-DMS



- klinični pregled in meritve
- laboratorijski pregled
- pregled izvidov samokontrole
- aktivno iskanje in zdravljenje dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni
- pregled očesnega ozadja
- pregled nog
- ocena psihosocialnega stanja bolnika



Ime, Priimek \_\_\_\_\_ Datum rojstva \_\_\_\_\_

## LETNO POROČILO O STANJU SLADKORNE BOLEZNI

Diagnoze: \_\_\_\_\_

---

---

Stalna terapija \_\_\_\_\_

---

---

---

---

---

---

Ciljne vrednosti: HbA1c: \_\_\_\_\_

Krvni sladkor: \_\_\_\_\_

Krvni tlak: \_\_\_\_\_

LDL: \_\_\_\_\_

Stanje nog:

---

Stanje oči:

---

Laboratorijski rezultati (hemogram, ALT, ledvični testi)

EKG



# Za obvladovanje sladkorne bolezni



je poleg opolnomočenega bolnika (in svojcev!) potrebna ekipa strokovnjakov, ki usklajeno deluje in dobro sodeluje



# Hvala za pozornost!

