

## PREDIKTIVNI FAKTORI ZA USPEH LEČENJA OBOLELIH OD ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2 U SPECIJALNOJ BOLNICI „MERKUR“ U VRNJAČKOJ BANJI

Marijana Babić Prvulović  
Specijalna bolnica „Merkur“, Vrnjačka Banja

### PREDICTIVE FACTORS FOR SUCCESSFUL TREATMENT OF DIABETES TYPE 2 AT THE SPECIAL HOSPITAL "MERKUR" IN VRNJCI SPA

Marijana Babic Prvulovic  
Special Hospital "Merkur", Vrnjaska Banja, Serbia

#### SAŽETAK

*Cilj.* Cilj rada bila je analiza uspeha lečenja obolelih od dijabetesa melitusa tipa 2 u toku desetodnevnog boravka u okviru programa edukacije i prevencije komplikacija i prediktivnih faktora koji utiču na ishod.

*Metode.* Istraživanje je obuhvatilo 126 odraslih bolesnika oba pola koji su bili na desetodnevnom lečenju od januara do maja 2012. godine. Pacijenti su podeljeni u grupu A sa poboljšanjem i grupu B bez poboljšanja na osnovu: aktuelne vrednosti glikemija u prvom (prvi dan) i u drugom profilu (devetog dana), srednje vrednosti glikemije u profilu i glikemijske varijabilnosti.

*Rezultati.* U grupi A tokom prvog profila vrednosti za MBG bile su  $9,73 \pm 2,81$  mmol/L (srednja vrednost, standardna devijacija), a za MAGE  $2,22 \pm 1,47$  mmol/L. U drugom profilu vrednosti MBG su bile  $7,79 \pm 1,99$  mmol/L a za MAGE  $1,52 \pm 0,73$  mmol/L. U grupi B vrednost u prvom profilu iznosila je za MBG  $7,48 \pm 1,86$  mmol/L a za MAGE  $1,72 \pm 0,84$  mmol/L dok su vrednosti u drugom profilu bile za MBG  $8,04 \pm 2,28$  mmol/L a za MAGE  $1,96 \pm 1,06$  mmol/L. Statistički značajna razlika u posmatranim grupama postoji i za vrednosti MAGE u oba profila i MBG vrednosti u toku prvog profila. Model koji sadrži tri promenljive (glikemija u 7 h, MBG u prvom profilu i BMI) pokazao je najbolju prediktornu vrednost uspeha lečenja i rehabilitacije. Porast MBG za 1 mmol/L povećava šansu pozitivnog ishoda lečenja za približno tri puta.

*Zaključak.* Program edukacije i prevencije komplikacija dijabetesa melitusa tipa 2 u uslovima balneoklimatološkog zdravstvenog centra efikasan je metod tretmana ovog oboljenja u kratkoročnom periodu. Potrebna su dalja istraživanja radi utvrđivanja dugoročne koristi ove preventivno-terapijske mere.

**Ključne reči:** dijabetes melitus, tip 2; glukoza u krvi; terapija; rehabilitacija; balneologija.

#### UVOD

U Republici Srbiji od dijabetesa boluje približno 600.000 osoba ili 8,2% populacije. Broj osoba sa tipom 2 dijabetesa mnogostruko je veći (95%) od osoba sa tipom 1 dijabetesa. Prevalencija dijabetesa raste sa godinama starosti, i procenjuje se da je gotovo polovina obolelih starija od 65 godina. Kod starijih osoba tip 2 dijabetesa

#### ABSTRACT

*Objective.* The aim of this work is to analyze the success in treating people with diabetes mellitus type 2 during a 10-day stay within a program of education and complications prevention as well as to analyze the predictive factors which influence the outcome.

*Methods.* The research included 126 adult patients (both genders) who were treated for 10 days from January to May, 2012. Parameters by which patients were divided in group A (improvement) and group B (without improvement) were: actual glycemia values in initial (1st day) and final (9th day) profiles, the mean glycemia values in the profile and glycemia variability.

*Results.* In group A the mean value during the first profile for MBG was  $9.73 \pm 2.81$  mmol/L, for MAGE  $2.22 \pm 1.47$  mmol/L. The final profile values for MBG were  $7.79 \pm 1.99$  mmol/L, and for MAGE  $1.52 \pm 0.73$  mmol/L. In group B the mean value during the first profile for MBG was  $7.48 \pm 1.86$  mmol/L and for MAGE  $1.72 \pm 0.84$  mmol/L, and the final profile MBG was  $8.04 \pm 2.28$  mmol/L and MAGE was  $1.96 \pm 1.06$  mmol/L. There was a statistically significant difference in the observed groups for MAGE values at both profiles and MBG values during the first profile. The model containing three variables (7 a.m. glycaemia, MBG in 1st profile, BMI) showed the best predictive value of successful treatment and rehabilitation. The increase of MBG for 1 mmol/L increased odds for positive treatment outcomes  $\square 3$  times.

*Conclusion.* The program of education and prevention of complications of diabetes mellitus type 2 within a balneoclimatological health center is an effective method of treatment of this disease in a short-term period. Further research is needed to determine long-term benefits of preventive and therapeutic measures.

**Key words:** diabetes mellitus, type 2; blood glucose; therapeutics; rehabilitation; balneology.

otkriva se relativno kasno, kada su već prisutne brojne kardiovaskularne komplikacije (1). Osnovni cilj lečenja dijabetesa jeste uspostavljanje dobre glikoregulacije kako bi se izbegla pojava komplikacija bolesti i uspostavio bolji kvalitet života. Postavlja se pitanje koji su to parametri na osnovu kojih smemo da donesemo zaključak da je postignuta optimalna glikoregulacija.

Dijabetes se odlikuje poremećajima koji uključuju akutna i hronična hiperglikemijska dešavanja. Upadljivi su dokazi o štetnosti hronične hiperglikemije koja dovodi do preterane proteinske glikacije i stvaranja oksidativnog stresa. Uloga glukoze varijabilnosti je manje dokumentovana, ali postoji mnogo razloga da se veruje da glikemija pre obroka i akutne fluktuacije glukoze oko srednje vrednosti aktiviraju oksidativni stres, a kao posledica toga smatra se da globalna antidijabetična strategija treba da bude usmerena ka smanjenju na minimum različitih komponenti disglukemija (tj. HbA1c glikemiju našte i postprandijalno, kao i glukoze varijabilnost) (2). Sada je poznato da hiperglikemija našte i tokom postprandijalnog perioda dovodi do preterane i ubrzane glikacije. Sve studije sprovedene i za tip 1 i za tip 2 dijabetesa jasno pokazuju snažnu pozitivnu vezu između HbA1c i nivoa glikemije našte, kao i sa postprandijalnim glikemijama. Najveća korelacija postoji između HbA1c i srednje vrednosti glikemije u krvi. Mnoge studije su pokazale da su smanjenje HbA1c i postprandijalnih nivoa glukoze u krvi praćeni značajnim smanjenjem rizika od mikrovaskularnih komplikacija. Postprandijalne hiperglikemije su bolji prediktor kasnijeg infarkta miokarda i mortaliteta od jutarnje hiperglikemije (3). Nekoliko studija je dalo dokaz da je hiperglikemija udružena s povećanim aktiviranjem oksidativnog stresa (4–5). Glikozirani hemoglobin (HbA1c) korisna je mera efikasnosti terapije dijabetesa – predstavlja zbirni rezultat cirkadijalnog ritma glukoze u proteklih 6–8 nedelja ekvivalentno životnom veku eritrocita (6).

Značaj glikemijske varijabilnosti ispitan je u brojnim studijama. Poređeni su glikemijska varijabilnost i glikolizirani hemoglobin kao faktori rizika za koronarnu bolest kod bolesnika sa dijabetesom. Glikemija našte je takođe prediktor pojave mikrovaskularnih komplikacija. Vrednosti glikemije našte treba da budu niže od 6,5 mmol/l, a vrednosti veće od 6,5 mmol/l povezuju se sa povećanim makrovaskularnim rizikom. Ako je glikemija našte veća od 7,5 mmol/l postoji mikrovaskularni rizik (7).

Uloga postprandijalne hiperglikemije u generaciji oksidativnog stresa posebno je istraživana i pokazano je da je proizvodnja slobodnih radikala povećana tokom perioda posle jela, i da je taj porast proporcionalan veličini postprandijalne glukoze varijacije. Dokazano je da su postprandijalne glikemije nezavisan faktor rizika za mikrovaskularne bolesti. Terapijski cilj za postprandijalne glikemije je 7,5 mmol/l (8).

U balneološkim uslovima ispitan je uticaj medicinske nutritivne terapije u kombinaciji sa medikamentnim pristupom i postignuto je značajno poboljšanje glikoregulacije. Najbolji efekat terapije postignut je u grupi sa insulinskom terapijom. Postignut je pad postprandijalne glikemije i to statistički visoko

značajan. Posle završene dijetoterapije kod gojaznih i predgojaznih pacijenata postignuto je statistički značajno smanjenje u prosečnom nivou glikemije u krvi (9). Ispitivan je i uticaj kompleksnog balneološkog tretmana: higijensko-dijetetski režim, krenoterapija i dozirana fizička aktivnost u trajanju 15–21 dan na metaboličke (glikemija, tHOL, HDL-holesterol, trigliceridemija), kliničke i antropometrijske parametare na kraju tretmana. Kompleksan balneološki tretman u primarnoj i sekundarnoj prevenciji znatno redukuje faktore rizika, pre svega metaboličke, i neosporno je značajan (10). Peroralna primena vrnjačke tople mineralne vode poboljšava iskorišćavanje glukoze i smanjuje njenu koncentraciju u krvi verovatno uticajem na povećanu glikogenolitičku funkciju jetre. Deluje na povećanje alkalne rezerve organizma, kao i na povećanje sekrecije i motiliteta gastrointestinalnog trakta, usled čega se resorpcija glukoze iz creva smanjuje (11). Još osamdesetih godina XX veka zapažen je pozitivan efekat balneoklimatoterapije u biohemijskoj regulaciji šećerne bolesti kod dece sa pozitivnim efektom na glikemiju našte, postprandijalnu glikemiju i glikozuriju (12).

Pokazano je da je aktiviranje oksidativnog stresa u visokopozitivnoj korelaciji sa glikemijskom varijabilnošću procenjenoj kao srednja amplituda glikemijskih varijacija (MAGE) (13). Značaj analize prosečnih vrednosti glikemije u profilu, tj. uzimanje u obzir uticaja postobročnih glikemija potvrđeno je u brojnim studijama. Najubedljiviji dokaz za vezu između abnormalne glukoze tolerancije i povišenog rizika za kardiovaskularnu bolest daje DECCODE studija (14–15).

Osnovni cilj istraživanja bio je da se analizira uticaj Programa edukativno-terapijskih mera, koje se sprovode u Specijalnoj bolnici „Merkur“, na kvalitet glikoregulacije pacijenata obolelih od tipa 2 dijabetesa, kao i analiza prediktivnih faktora koji utiču na pozitivan uspeh lečenja. U skladu sa ovim osnovnim ciljem istraživanja definisani su konkretni zadaci: ispitati uspeh lečenja obolelih od dijabetesa u toku desetodnevog tretmana na osnovu parametara aktuelne glikoregulacije i uporediti uspeh lečenja u zavisnosti od modela lečenja.

## BOLESNICI I METODE

Ova studija je koncipirana kao klinička opsrevaćiona prospektivna studija. Istraživanje je obuhvatilo 126 pacijenata obolelih od dijabetesa tipa 2 koji su bili na desetodnevnom lečenju u Specijalnoj bolnici „Merkur“ u Vrnjačkoj Banji. Istraživanje je započeto u januaru i trajalo je do maja 2012. godine. Obuhvatilo je pacijente obolele od dijabetesa tipa 2 nezavisno od modela lečenja i prethodne glikoregulacije. Isključujući faktori bila su pridružena akutna oboljenja koja bi ometala tumačenje rezultata aktuelne glikoregulacije (9–10).

Metodologija edukativno-terapijske intervencije zasnivala se na sledećem protokolu (12–13):

- Prvog dana lečenja obavlja se lekarski pregled na osnovu kog se dobijaju anamnestički podaci o trajanju bolesti, ranijoj glikoregulaciji, modelu lečenja i prisutnosti komplikacija. Obavlja se razgovor sa nutricionistom, uz sprovođenje antropometrijskih merenja i savetovanje nutricionice medicinske terapije. Prvog dana se radi kompletan profil glikemije, kao i analiza parametra retrogradne glikoregulacije (HbA1c)
- Od drugog do osmog dana sprovodi se edukativno-terapijski program uz potreban skrining na komplikacije. Edukacija pacijenata je individualna, svakodnevna i sprovodi se kao škola za obolele od dijabetesa koja ima jasno definisan program. Naglašen je značaj samokontrole i upoznavanje sa pratećim komplikacijama bolesti što se ilustruje prikladnim pisanim materijalima.
- Devetog dana lečenja radi se drugi profil glikemije, kontrolna merenja antropometrijskih parametara. Glikemija se meri iz kapilarne krvi. Određuje se srednja vrednost glikemije u dnevnom profilu (MBG). Izračunava se prosečno odstupanje od srednje vrednosti u profilu (MAGE). Analizirani antropometrijski parametri su telesna težina, indeks telesne mase, obim struka. Sve vreme boravka primenjuje se balneokreno terapija.

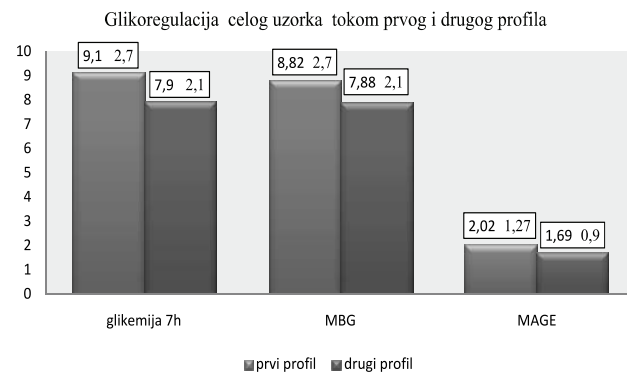
Ukupan broj testiranih pacijenata je podeljen u dve grupe na osnovu ishoda desetodnevog lečenja u Specijalnoj bolnici „Merkur“ u Vrnjačkoj Banji – grupa „A“ sa poboljšanom glikoregulacijom i grupa „B“ bez poboljšane glikoregulacije. Kriterijumi za podelu prema ishodu lečenja bile su vrednosti MBG u prvom i drugom profilu, tj. razlika ovih vrednosti (RMBG) i vrednosti MAGE u prvom i drugom profilu, tj. razlika ovih vrednosti (RMAGE). Pozitivne vrednosti RMBG i RMAGE, tj. vrednosti veće od nule ukazuju na pobošanje glikoregulacije (grupa A). Negativne vrednosti RMBG i RMAGE ukazuju na to da glikoregulacija nije poboljšana. Takođe, uzimana je u obzir i eventualna pojava hipoglikemijskih reakcija, kao neželjena pojava tokom pokušaja strože metaboličke kontrole, te su takvi pacijenti svrstani u grupu B (4).

Statistička obrada podataka vršena je potrebnim metodama za testiranje razlike između grupa pacijenata studentovim t-testom, Mann Whitney U-testom,  $\chi^2$ -testom i u zavisnosti od normalnosti raspodele i primenjenog testa vrednosti pokazane su kao srednja vrednost i standardna devijacija, minimalna i maksimalna vrednost ili kao medijana. Test vezanih uzoraka i Wilcoxon ranks test primenjeni su za analizu efekta lečenja celog uzorka. Metoda binarne logističke regresije sprovedena je kako bi se ocenio uticaj više faktora koji utiču na pozitivan ishod lečenja i kako bi se pronašao model koji ima najbolju prediktornu vrednost.

## REZULTATI

U ovom ispitivanju je učestvovalo 126 obolelih od dijabetesa tipa 2. Među njima je bilo 71 osoba ženskog pola (56,3%) i 55 osoba muškog pola (43,7%). Prosečna starost cele grupe je  $61,17 \pm 9,69$  godina. Od ukupnog broja pacijenata njih 0,8% je dijabetes regulisalo higijensko-dijetetskim režimom ishrane, 31% je bilo na terapiji oralnim preparatima za glikoregulaciju, i to u više od 80% na dvojnjoj terapiji metformin uz preparate sulfonilureje, 15,9% je lečeno kombinovanim modelom, na konvencionalnom modelu (dve i tri dnevne doze insulina) bilo je njih 39,7% i na intenziviranom modelu lečenja 12,7% bolesnika. Antropometrijski podaci su potvrdili veliku zastupljenost povećane telesne mase kod populacije koja boluje od dijabetesa. Samo 8% ispitanika ima normalnu telesnu masu, 91% ima povišenu telesnu masu ili je gojazno. Gojaznost je (BMI veći 30 kg/m<sup>2</sup>) zastupljena kod 34% ispitanika. Prosečna dužina trajanja dijabetesa u posmatranom uzorku iznosi  $10,98 \pm 8,19$  godina, a insulinska terapija je prosečno trajala  $3,3 \pm 4,9$  godina.

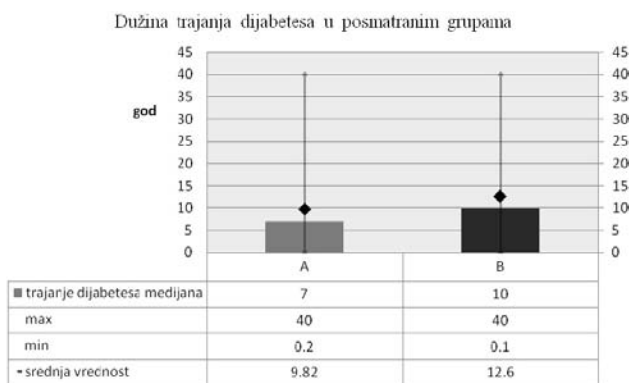
Analizom celog uzorka zaključuje se da dolazi do statistički značajnog pada jutarnje glikemije u drugom profilu u odnosu na prvi profil – za  $1,18$  mmol/l, SD = 2,4 („Paired simple test“, t = 5,48, df = 125, p < 0,001). U drugom profilu u ukupnom uzorku MBG je statistički značajno snižen („Wilcoxon ranks test“, Z = -4,761, p < 0,001). Postiže se značajna glikemijska stabilnost u drugom profilu u odnosu na prvi, što pokazuje parametar prosečnog glikemijskog odstupanja od srednje vrednosti (MAGE) koji je značajno statistički snižen („Wilcoxon ranks test“, Z = -2,672, p = 0,008 [slika 1]). Srednja vrednost HbA1c u celom uzorku iznosi  $8,9 \pm 1,9\%$ . Možemo zaključiti da je prosečna glikoregulacija nezadovoljavajuća i da kod velikog procenta pacijenata nosi sa sobom znatan rizik pojave mikro i makro vaskularnih komplikacija. Dalje je izvršeno poređenje dve grupe: A sa poboljšanom glikoregulacijom i B bez poboljšane glikoregulacije.



Slika 1. Prikaz posmatranog uzorka sa osvrtom na jutarnju glikemiju, MBG i MAGE u prvom i drugom profilu.

HbA1c nije značajno statistički različit u posmatranim grupama, iako je nešto viši u grupi kod koje je lečenje uspešno. HbA1c u grupi A iznosi  $8,36 \pm 1,44\%$ , a u grupi B  $7,98 \pm 1,45\%$ . Analiza je pokazala da je u grupi sa poboljšanjem statistički značajno veća vrednost poslednje glikemije pre dolaska na lečenje (anamnestički podatak) („Mann Withney U test“,  $Z = -2,199$ ,  $p < 0,05$ ). Medijana u grupi A iznosi 9,35 mmol/l, minimalno 2,0 mmol/l, maksimalno 24 mmol/l, a u grupi B 8,4 mmol/l, minimalno 4,0 mmol/l maksimalno, 17,0 mmol/l. Zaključeno je da je bolji efekat lečenja postignut kod lošije retrogradne glikoregulacije i većih glikemija izmerenih pre dolaska na lečenje u Specijalnu bolnicu „Merkur“.

Medijana trajanja dijabetesa manja je u grupi A nego u grupi B. Mann Withney U-testom dobijena je statistički značajna razlika u posmatranim grupama ( $Z = -2,283$ ,  $p < 0,05$ ). Bolji uspeh lečenja je postignut kod osoba sa kraćim trajanjem dijabetesa (slika 2). U grupi sa pozitivnim ishodom lečenja dužina primene insulinske



Slika 2. Dužina trajanja dijabetesa u posmatranim grupama.

terapije je veća u grupi sa poboljšanjem nego u grupi bez poboljšanja, ali ta razlika nije statistički značajna (Mann Withney U-test,  $p = 0,543$ ). Model lečenja koji je predložen u našem ispitivanju nije bio povezan sa ishodom lečenja ( $p > 0,05$ ). Prvi profil u obe grupe ima značajnu statističku razliku u svim vremenima; Mann Withney U-test (7 h)  $Z = -2,602$ ,  $p < 0,01$ , (10 h)  $Z = -4,337$ ,  $p < 0,001$ , (12 h)  $Z = -4,937$ ,  $p < 0,001$ , (14 h)  $Z = -3,324$ ,  $p < 0,01$ , (18 h)  $Z = -2,302$ ,  $p < 0,05$ , (21 h)  $Z = -3,089$ ,  $p < 0,05$ , (24 h)  $Z = -3,480$ ,  $p < 0,01$ , (03 h)  $Z = -3,800$ ,  $p < 0,001$ . Sve vrednosti glikemije u prvom profilu veće su u grupi onih kod kojih je kasnije došlo do poboljšanja (tabela 1).

Analizom pojedinačnih vrednosti glikemija u drugom profilu ne može se uočiti jasna pravilnost u razlici glikemija u posmatranim grupama i postojeće razlike nisu statistički značajne. Vrednosti glikemije u drugom profilu relativno su ujednačene u obe grupe sa kretanjem vrednosti u opsegu od 6,05 do 8,6 mmol/l. Postignuta je veća stabilnost glikoregulacije (tabela 2).

Uporednim prikazom može se uočiti da većina glikemija u obe grupe u završnom profilu ipak dostiže zadovoljavajuće vrednosti u opsegu 5–8 mmol/l. U grupi A vidimo značajan pad vrednosti glikemija u drugom profilu u odnosu na prvi profil. Tokom drugog profila većina vrednosti glikemija pripada poželjnom opsegu (slika 3); među posmatranim grupama postojala je izvesna razlika ali nije bila značajna.

U grupi sa poboljšanjem imamo sniženje i varijabilnosti i prosečne vrednosti glikemije, dok u grupi bez poboljšanja imamo blag porast varijabilnosti i blag porast srednje vrednosti glikemije u profilu. Primenom Mann Withney U-testa dobija se statistički značajna razlika između posmatranih grupa za MBG u prvom

Tabela 1 . Vrednosti glikemije u prvom profilu.

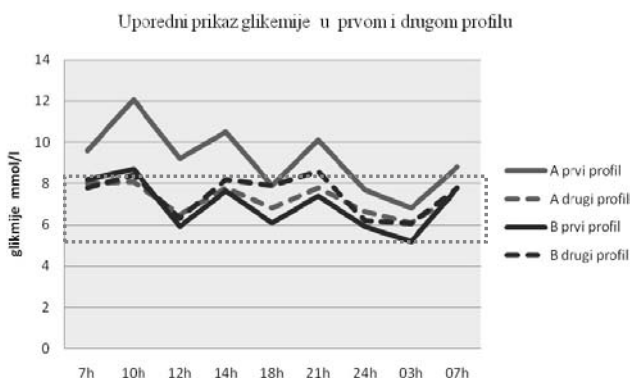
Grupa	Parametar	7 h	10 h	12 h	14 h	18 h	21 h	24 h	3 h
A	Medijana	9,60	11,0	9,20	10,50	7,90	10,10	7,70	6,80
	Minimum	4,70	2,10	2,90	4,00	3,70	2,90	3,10	3,40
	Maksimum	17,50	24,90	20,40	21,40	16,40	21,50	20,10	18,00
B	Medijana	8,20	8,50	5,90	7,650	6,10	7,40	5,90	5,20
	Minimum	5,10	3,30	2,30	3,90	3,00	2,70	2,50	1,70
	Maksimum	13,80	18,80	12,70	19,90	17,10	16,50	12,70	12,70

vrednosti u mmol/L

Tabela 2 . Vrednosti glikemije u drugom profilu.

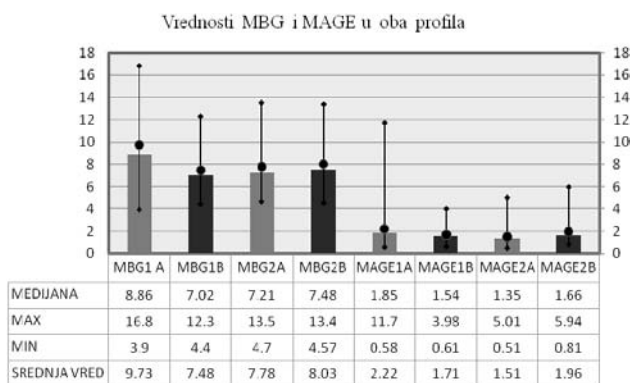
Grupa	Parametar	7 h	10 h	12 h	14 h	18 h	21 h	24 h	3 h
A	Medijana	7,80	8,10	6,50	7,80	6,80	7,80	6,65	6,10
	Minimum	3,90	3,30	3,20	3,70	3,70	3,40	3,10	3,10
	Maksimum	14,80	21,40	18,40	19,60	17,70	16,00	14,10	13,40
B	Medijana	7,70	8,40	6,30	8,20	7,90	8,60	6,20	6,05
	Minimum	4,30	2,00	2,60	1,70	3,00	1,80	2,30	2,30
	Maksimum	13,30	18,80	14,50	19,20	17,60	21,50	18,00	20,30

vrednosti u mmol/L



Slika 3. Trend glikemije tokom oba profila i odstupanje od poželjnog opsega.

profilu ( $Z = -4,839$ ,  $p < 0,001$ ), za MBG u drugom profilu ( $Z = -0,676$ ,  $p < 0,001$ ) i za MAGE u drugom profilu ( $Z = -2,719$ ,  $p < 0,001$ ) (slika 4). Razlike vrednosti MBG u prvom i drugom profilu (RMBG) u obe grupe međusobno se visoko statistički značajno razlikuju (Mann Withney U-test,  $Z = -7,040$ ,  $p < 0,001$ ). Razlike vrednosti varijabilnosti u prvom i drugom profilu (RMAGE) u obe grupe značajno su statistički različite (Mann Withney U-test,  $Z = -2,719$ ,  $p < 0,01$ ).



Slika 4. Uporedni prikaz vrednosti MBG i MAGE u prvom i drugom profilu.

Prosečna redukcija telesne mase tokom ovog programa u grupi A iznosi  $0,59 \pm 1,07$  kg, a u grupi B  $0,41 \pm 0,76$  kg (srednja vrednost  $\pm$  standardna devijacija), što nije bilo značajno statistički različito ( $p = 0,315$ ). Nije dobijena statistički značajna razlika ni u vrednostima BMI (Mann Withney U-test,  $p = 0,545$ ). U grupi A BMI iznosi  $30,1$  kg/m<sup>2</sup> (medijana, minimalno  $20,4$  kg/m<sup>2</sup>, maksimalno  $46,6$  kg/m<sup>2</sup>), a u grupi B  $30,25$  kg/m<sup>2</sup> (medijana, minimalno  $19,6$  kg/m<sup>2</sup> maksimalno  $38,5$  kg/m<sup>2</sup>).

Metodom logističke regresije procenjen je uticaj više faktora na pozitivan ishod lečenja. Jedan model se izdvojio po svojim karakteristikama i pokazao najbolju prediktivnu vrednost. Model sadrži tri promenljive: jutarnju glikemiju u prvom profilu (OR =  $0,610$  95% CI  $0,405-0,919$ ,  $p = 0,007$ ), BMI ( $3,223$ ,  $1,786-5,81$ ,  $p < 0,001$ ) i MBG ( $1,156$ ,  $1,040-1,326$ ,  $p = 0,05$ ) u prvom

profilu ( $df = 3$ ,  $n = 75$ ,  $\chi^2 = 36,0$ ,  $p = 0,001$ ). Senzitivnost ovog modela u predikciji uspešnog ishoda bila je  $80,0\%$ , specifičnost  $82,9\%$ , pozitivna prediktivna vrednost  $84,21\%$ , a negativna prediktivna vrednost  $78,38\%$ .

## DISKUSIJA

Rezultati dugogodišnjih intervencijskih istraživanja, DCCT (engl. Diabetes Control and Complications Trial) i UKPDS (engl. United Kingdom Prospective Diabetes Study) potvrdili su čvrstu vezu između nivoa glikemije, HbA1c i razvoja kasnih komplikacija šećerne bolesti, čime je stvoren temelj za savremene, globalno prihvaćene terapijske smernice i preporuke u kojima je kao cilj dobre regulacije glikemije definisana vrednost HbA1c  $\leq 7\%$  (16–18).

U ovom ispitivanju samo je  $17,5\%$  pacijenata imalo HbA1c manji od  $7\%$ . Ovo nam ukazuje na veliki značaj edukacije pacijenata, akcenat na samokontroli i neophodnosti intenziviranja terapije kako bi se postigao definisani terapijski cilj. S obzirom na to da je MAGE mogući prediktor komplikacija dijabetesa manuelni proces za izračunavanje je komplikovan i sklon greškama pa se ukazuje potreba za automatizovanim algoritmom izračunavanja koji se može koristiti kod kontinuiranog merenja glikemije, ali i kod pojedinačnih merenja samomeračem (19–20). U istraživanju koje je ispitivalo povezanost dijabetesa i prisutne koronarne bolesti uočeno je da je grupa sa koronarnom bolešću imala znatno viši nivo MAGE i HbA1c. Osobe sa visokim nivoima HbA1c ( $\geq 7\%$ ) ili MAGE ( $\geq 3,4$  mmol/l), znatno su češće bolovale od koronarne bolesti. Logistička regresija pokazala je da su visok nivo MAGE i visok HbA1c nezavisni prediktori za koronarnu bolest. Značaj MAGE bio je superioran u odnosu na HbA1c (21–23). U toku edukativno terapijskog programa potvrđen je veliki značaj smanjenja glikemijske varijabilnosti, tj. on predstavlja značajan faktor procene uspeha lečenja.

U kliničkoj praksi ustanovljena je razlika u pojavi komplikacija u zavisnosti od modela lečenja dijabetesa. U podgrupi koja je bila na intenziviranom modelu lečenja pojava mikrovaskularnih komplikacija (npr. retinopatija) bila je smanjena za više od  $50\%$  u odnosu na onu kod koje se primenjuje konvencionalna terapija, bez obzira na isti nivo HbA1c (24–25). U ovom ispitivanju najveći procenat pacijenata bio je na terapiji insulinom u dve dnevne doze, tj. u  $35,7\%$ , dok je na intenziviranoj insulinskoj terapiji bilo  $12,7\%$  ispitanika. To navodi da se zapitamo, s obzirom na mali procenat uspešne retrogradne glikoregulacije, da li je proces intenziviranja insulinske terapije dovoljno efikasno sproveden. Ovaj zaključak je u skladu sa savremenim preporukama za nivo glikoregulacije kojim se postiže HbA1c niži od  $7\%$ , ali da terapijske ciljeve treba prilagoditi individualno. Zaključak ACCORD studije je da terapijske ciljeve treba prilagoditi

i kod osoba sa tipom 2 dijabetesa koji imaju povišen kardiovaskularni rizik. Rezultati ACCORD studije ne mogu se proširiti na osobe sa tipom 1 dijabetesa.

Ako u ispitivanom uzorku analiziramo strukturu komplikacija vidi se da je najzastupljenija neuropatija (kod oko dve trećine), a višestruke komplikacije se javljaju kod nešto više od trećine ispitanika. Održavanje nivoa glikemije što je moguće bliže normalnom nivou znatno doprinosi izbegavanju komplikacija koje su specifične za dijabetes (retinopatije, nefropatije i neuropatije) kod tipa 1 dijabetesa, a pokazalo se da intenziviranje terapije ima sličan efekat i kod tipa 2 dijabetesa (26). Nedavna metaanaliza nalazi da intenzivno lečenje dijabetesa u poređenju sa konvencionalnim, znatno smanjuje koronarne događaje bez porasta mortaliteta (27).

U toku edukativno-terapijskog programa postignuto je u grupi sa pozitivnim ishodom lečenja statistički značajno sniženje MBG, statistički značajno smanjenje glikemijske varijabilnosti, kao i blaga redukcija telesne težine, što je u skladu sa rezultatima ranijih ispitivanja sprovedenih u našoj ustanovi. Neka ispitivanja su pokazala da je informisanje štampanim materijalom bez uticaja instruktora dovelo do poboljšanja glikemijske kontrole kod ispitanika. Nivo poznavanja pojedinih činjenica o DM znatno je poboljšano. Ovaj tip informisanja korisna je dopunska intervencija u lečenju DM, a sadržaj treba prilagoditi terapijskom režimu bolesti (13).

Značaj edukacije u lečenju dijabetesa je veliki. U toku poslednjih dvadeset godina velike studije urađene u Finskoj i SAD pokazale su da je promenom načina života, primenjivanjem optimalne ishrane i fizičke aktivnosti, moguće prepoloviti rizik za pojavu tipa 2 dijabetesa i prevenirati razvoj bolesti. Za sada se preventivna intervencija sastoji od strukturisane individualne i grupne edukacije o promeni načina ishrane i fizičkim aktivnostima bez odgovarajuće medikamentne intervencije (28). Iako je terapija hiperglikemije još uvek centralna tačka terapije dijabetesa, potrebno je, takođe, terapijske napore usmeriti ka lečenju dislipidemije, hipertenzije hiperkoagulabilnosti krvi, gojaznosti i ka insulinskoj rezistenciji. Model koji je pokazao najbolju prediktornu vrednost potvrdio je da sa povećanjem vrednosti MBG u prvom profilu i BMI raste verovatnoća pozitivnog ishoda lečenja. Ovo još jednom ukazuje na pozitivan efekat edukacije i samokontrole u postizanju bolje glikoregulacije kod gojaznih osoba i kod osoba sa nezadovoljavajućim postprandijalnim vrednostima glikemije.

U zaključku možemo reći da se edukativno-terapijskom intervencijom postiže bolji uspeh lečenja kod pacijenata sa lošijom početnom glikoregulacijom, kao i kod pacijenata sa kraćim trajanjem dijabetesa. Pozitivan efekat lečenja ogleda se u smanjenju prosečnih vrednosti glikemije i postizanju bolje glikemijske stabilnosti.

## KONFLIKT INTERESA

Autor je zaposlen u Specijalnoj bolnici „Merkur“, u Vrnjačkoj Banji i učestvuje u redovnim programima lečenja, edukacije i rehabilitacije opisanim u radu. Istraživanje i stavovi izneti u tekstu delo su autora, a ne njegovog poslodavca.

## SKRAĆENICE

HbA1c – glikozirani hemoglobin

MAGE – prosečna vrednost glikemijskih odstupanja od srednje vrednosti

MBG – srednja vrednost glikemije u profilu

BMI – indeks telesne mase

## LITERATURA

1. Lalić NM, Pantelinac P, Milovanović V. Terapija dijabetesa. U: Radna grupa za dijabetes. Nacionalni vodič kliničke prakse. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2002: 11–38.
2. Monnier L, Colette C, Owens DR. Glycaemic variability: the third component of the dysglycaemia in diabetes: is it important? How to measure it? *J Diabetes Sci Technol* 2008; 2: 1094–100.
3. Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2090–5.
4. Wang Z, Li L, Zheng F, Jia C, Ruan Y, Li H. Correlation between the amplitude of glucose excursion and the oxidative/antioxidative system in subjects with different types of glucose regulation. *Biomed Environ Sci* 2011; 24: 68–73.
5. Zheng F, Wang Z, Li H, Jia CF, Zhang N, Yuan H. Correlation between the amplitude of glucose excursion and plasma 8-iso prostaglandin F2 alpha level in subjects with different types of glucose regulation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009; 89: 651–4. (in Chinese)
6. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(Suppl 1): S5–20.
7. IDF Clinical guidelines task force Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 1): S11–S61.

9. Karamarković D, Živojinović D, Karamarković LJ, Nešić D. Efekat redukcione dijetoterapije na glikoregulaciju kod dijabetičara Tipa 2. *Gerontologija* 2011; 38: 150–69.
10. Živojinović D, Nešić D, Stanojević D, Radovanović Z. Faktori rizika za dijabetes melitus tip 2 i balneološki tretman. *Opšta medicina* 2004; 10: 27–31.
11. Nešić D, Balšić V. Delovanje vrnjačkih mineralnih voda U: Nešić D, Balšić V, Janjić M, Vušović M, Borović–Dimić J, ur. *Balneoklimatologija Vrnjačke Banje. II izmenjeno i dopunjeno izdanje. Vrnjačka Banja: Nešić D, 2004: 35–43.*
12. Živojinović D, Krgović M, Spirić R, Nikolić S, Nešić D. Krenoterapija kod dijabetičara. *Opšta medicina* 2002; 8(1–2): 79–80.
13. Selea A, Sumarac-Dumanovic M, Pesic M, et al. The effects of education with printed material on glycemic control in patients with diabetes type 2 treated with different therapeutic regimens. *Vojnosanit Pregl* 2011; 68: 676–83.
14. Siegelaar SE, Kerr L, Jacober SJ, Devries JH. A decrease in glucose variability does not reduce cardiovascular event rates in type 2 diabetic patients after acute myocardial infarction: a reanalysis of the HEART2D study. *Diabetes Care* 2011; 34: 855–7.
15. Rodbard D. New and improved methods to characterize glycemic variability using continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther* 2009;11: 551–65.
16. DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001; 161: 397–405.
17. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulindependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–86.
18. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of longterm complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996; 45: 1289–98.
19. Monnier L, Colette C, Owens D. Postprandial and basal glucose in type 2 diabetes: assessment and respective impacts. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(Suppl 1): S25–32.
20. Mezzetti A, Cipollone F, Cuccurullo F. Oxidative stress and cardiovascular complications in diabetes: isoprostanes as new markers on an old paradigm. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 475–88.
21. Nalysnyk L, Hernandez-Medina M, Krishnarajah G. Glycaemic variability and complications in patients with diabetes mellitus: evidence from a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 288–98.
22. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 2009; 119: 351–7.
23. Raz I, Wilson PWF, Strojek K, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 381–6.
24. Stettler C, Allemann S, Juni P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006; 152: 27–38.
25. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–72.
26. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765–72.
27. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59.
28. Lalić NM. Rana detekcija i prevencija tipa 2 dijabetesa. *Acta clinica* 2009; 9: 139–61.