

# УПАТСТВА ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ



МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВСТВО НА  
РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА

# ЕНДОКРИНОЛОГИЈА

## СОДРЖИНА - ЛИНКОВИ

ДИЈАБЕТЕС: ДЕФИНИЦИЈА, ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА И КЛАСИФИКАЦИЈА	95
НОВОДИЈАГНОСТИЦИРАН ТИП 2 ДИЈАБЕТЕС	98
ОСНОВНИ ИСПИТУВАЊА И ИСПИТУВАЊА ВО ТЕКОТ НА СЛЕДЕЊЕТО НА ДИЈАБЕТЕСОТ	100
ИНСУЛИНСКИ ТРЕТМАН НА ТИП 1 ДИЈАБЕТЕС	103
ТИП 1 ДИЈАБЕТЕС: ДИЈАБЕТЕСОТ И ФИЗИЧКА АКТИВНОСТ	112
ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ КАЈ ТИП 2 ДИЈАБЕТЕС	113
ОРАЛНИ АНТИДИЈАБЕТИЧНИ ЛЕКОВИ ВО ТРЕТМАНОТ НА ТИП 2 ДИЈАБЕТЕС	120
ИНСУЛИНСКА ТЕРАПИЈА КАЈ ТИП 2 ДИЈАБЕТЕС	124
ЕДУКАЦИЈА ЗА НАЧИН НА ЖИВОТ КАЈ ТИП 2 ДИЈАБЕТЕС	127
ДИЈАБЕТИЧНА КЕТОАЦИДОЗА	132
НЕКЕТОТИЧНА, ХИПЕРГЛИКЕМИЧНА, ХИПЕРОСМОЛАРНА СОСТОЈБА	135
ХИПОГЛИКЕМИЈА КАЈ ЛУЃЕ СО ДИЈАБЕТЕС	137
ДИЈАБЕТИЧНА МАКРОАНГИОПАТИЈА	140
ДИЈАБЕТИЧНА ОЧНА БОЛЕСТ, СО ПОСЕБЕН ОСВРТ НА ДИЈАБЕТИЧНА РЕТИНОПАТИЈА	141
ДИЈАБЕТИЧНА НЕВРОПАТИЈА	147
ТРЕТМАН НА ДИЈАБЕТИЧНО СТАПАЛО	151
МЕТАБОЛЕН СИНДРОМ (МС)	157
ТРЕТМАН НА ДЕБЕЛИНА	161
ДИЈАБЕТИЧНА ТЕРАПИЈА ЗА ВИСОК ХОЛЕСТЕРОЛ	166
ЛЕКОВИ ВО ТРЕТМАН НА ХИПЕРЛИПИДЕМИИ	169
ЗГОЛЕМЕНА ИЛИ НОДУЛАРНА ТИРЕОИДНА ЖЛЕЗДА	176
ХИПЕРТИРЕОИДИЗАМ	178
ХИПОТИРЕОИДИЗАМ	182
ОСТЕОПОРОЗА: ДИЈАГНОЗА И ФАРМАКОТЕРАПИЈА	185
ПРИЧИНИ ЗА ИНФЕРТИЛНОСТ	197
КАКО ДА СЕ ИСПИТА И ДА СЕ ТРЕТИРА ИНФЕРТИЛНОСТ	200
МАШКИ ХИПОГОНАДИЗАМ И ХОРМОНСКА ТЕРАПИЈА	206
ИМПОТЕНЦИЈА	208

# ДИЈАБЕТЕС: ДЕФИНИЦИЈА, ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА И КЛАСИФИКАЦИЈА

- Дефиниција
- Знаци и симптоми карактеристични за тип 1 дијабетес
- Знаци и симптоми карактеристични за тип 2 дијабетес
- Други типови дијабетес
- Гестациски дијабетес
- Орален гликоза толеранс-тест
- Референци

## ДЕФИНИЦИЈА

- Дијagnoзата на дијабетес се базира на покачени нивоа на гликоза на гладно (плазма гликоза  $\geq 7.0$  mmol/L) или на ниво на гликоза мерена два часа по гликоза толеранс-тест (плазма гликоза  $\geq 11.0$  mmol/L) (табела 1). Гликоза во целокупна крв + околу 1 mmol/L = плазма или серумска гликоза. Пациенти со благо покачено ниво на гликоза на гладно сега се сметаат како посебна ризик-група.
- Нарушена гликозна толеранција (ИГТ) се однесува на нормални вредности на гликоза на гладно со покачени вредности по 2 часа (плазма гликоза  $\geq 7.8$ -11.0 mmol/L).
- Гликозилиран хемоглобин, HbA<sub>1c</sub><sup>1</sup> одговара за мониторирање долготрајна гликемиска контрола кај луѓе со дијабетес; но со сегашните методи тестот не е доволно сензитивен за дијагностички цели.
- Ако пациентот не покажува знаци за **тип 1 дијабетес** (инсулин-зависен дијабетес ИДДМ) (полидипсија, полиурија, губење тежина, значајно покачени нивоа на гликоза во крвта и кетони во крвта и во урината) тој најверојатно има тип 2 дијабетес.
- Терминот **тип 2 дијабетес** (инсулин-независен дијабетес НИДДМ) обично се однесува на дијабетес дијагностициран по возраст од 35 години. Иако овие пациенти можат да преживеат без инсулин, тој често се препишува за да превенира оштетување на органите од хипергликемија.
- Возраста во почетокот не е секогаш индикативна за типот на дијабетесот. За време на дијагнозата, 10–15% од пациентите со тип 2 дијабетес се на возраст над 30 години. Ова е таканаречен MODY<sup>2</sup> тип на дијабетес, често почнува на возраст под 25 години, како што обично не е случај со тип 2 дијабетес.
- Некои пациенти (околу 10%) изгледа дека имаат тип 2 дијабетес, но развиваат значаен инсулински дефицит за неколку години. Кај овие пациенти вообичаено се детектираат GAD<sup>3</sup>-антитела. Овие пациенти се класифицираат дека имаат тип 1 дијабетес според последната WHO-класификација. Оваа состојба, исто така, се однесува на следните неутврдени термини: LADA “Latent Autoimmune Diabetes in Adults” и “тип 1 ½ дијабетес”.

1 HbA<sub>1c</sub> = гликозилиран хемоглобин

2 MODY = Maturity Onset Diabetes of Youth

3 GAD = glutamate decarboxylase

**Табела 1.** Дијагностички вредности на гликозна концентрација (mmol/L) на гладно и 2 часа по гликоза толеранс-тест со 75 g гликоза (WHO 1999).

Резултат	На гладно/2 часа	Плазма, венска mmol/L	Цела крв, венска mmol/L
Развојна програма за превенција и грижа за дијабетесот во Финска 2000-2010			
Нормално	Вредности на гладно	≤ 6.0	≤ 5.5
	2 часа вредности	≤ 7.7	≤ 6.6
Нарушена гликоза на гладно (IFG)	Вредности на гладно	6.1–6.9	5.6-6.0
	2 часа вредности	< 7.8	< 6.7
Нарушена гликозна толеранција (IGT)	Вредности на гладно	< 7.0	< 6.1
	2 часа вредности	7.8–11.0	6.7-9.9
Дијабетес	Вредности на гладно	≥ 7.0	≥ 6.1
	2 часа вредности	≥ 11.1	≥ 10.0

## ЗНАЦИ И СИМПТОМИ КАРАКТЕРИСТИЧНИ ЗА ТИП 1 ДИЈАБЕТЕС

- Пациентите се обично слаби или со нормална тежина
- Несакано губење тежина
  - Значајно несакано губење тежина за неколку недели што ѝ претходи на дијагнозата вообичаено сугерира инсулин-зависен дијабетес.
- Кетоацидоза за време на дијагнозата
  - Кетони јасно присутни во урината и/или во серумот.
  - Метаболна ацидоза.
- Ниска C-peptide концентрација (т.е. оштетена ендогена инсулинска продукција)
  - **Серум C-peptide** - низок за време на дијагнозата (< 0.2–0.3 pmol/L), подоцна недетектибилен (вообичаено < 0.1 pmol/L).

### Напомена!

**C-peptide е зависно од нивото на гликоза во крвта (се зголемува со високи нивоа на гликоза и се намалува со ниски нивоа на гликоза).**

- Антитела против островските клетки или GAD-антитела (позитивни кај 70–80% од пациентите за време на дијагнозата, одредување обично не е потребно кај пациенти помлади од 20 години).
- Почеток вообичаено под 30-годишна возраст; но кај некои пациенти (10-15%) болеста се јавува во подоцнежн стадиум.

## ЗНАЦИ И СИМПТОМИ КАРАКТЕРИСТИЧНИ ЗА ТИП 2 ДИЈАБЕТЕС

- Најчест тип на дијабетес (70–80% од сите пациенти со дијабетес).
- 80% од пациентите се натхранети.
- **Синдром на инсулинска резистенција (метаболен синдром)** често ѝ претходи на болеста: дебелина, зголемен крвен притисок, абнормално ниво на липиди (високи триглицерид (2–3 mmol/L, ретко > 5 mmol/L) и низок HDL-холестерол) и често

- покачена концентрација на серумски урати.
- Вообичаено дијагнозата е кај возрастни (по возраст од 35 години).
- Атеросклерозата е најзначајната компликација од болеста, како коронарна артериска болест, артериопатија на долните екстремитети и мозочни и други макроваскуларни болести (удар).
- Пациентите имаат значајна семејна историја на дијабетес, хипертензија и коронарна артериска болест.

## ДРУГИ ТИПОВИ ДИЈАБЕТЕС

- **MODY** (Maturity Onset Diabetes of Youth)
  - Може да се помеша и со тип 1 и со тип 2 дијабетес.
  - Вклучува неколку поттипа предизвикани од мутација на гените што ја регулираат инсулинската секреција.
  - Типични знаци за MODY-дијабетес вклучуваат:
    - Ран почеток (често < 25-годишна возраст, големи варијации!).
    - Доминантен пример на наследност (дијабетес присутен во неколку генерации - важно да се испитаат другите членови на семејството).
    - Инсулински дефицит од различен степен.
    - Инсулинска сензитивност, зголемен ризик од хипогликемија.
  - Некои пациенти се лекуваат со диета или со орални лекови, додека други може да бараат интензивна мултипна инсулинска терапија.
  - Ако се сомневаме за MODY, пациентот треба да се префрли во клиника за дијабетес (на пример, може да биде индицирано генетичко советување).
- **Митохондријален дијабетес е редок генетички дефект**, кој преминува од мајката на следната генерација (и на машки и на женски). Коморбидитетот вклучува други промени на органи, како дефекти во слухот. Тежината на инсулинскиот дефицит е варијабилна.
- **Секундарен дијабетес**
  - Може да се развие по панкреатитис. Исто така, може да е поврзан со хиперкортицизам (кортизонски лекови или Cushing-ов синдром) или со зголемена екскреција на хормонот на растење (acromegalia). Пациентите често имаат позитивна семејна историја за тип 2 дијабетес.
- **Дијабетес по панкреатектомија**
  - Се развива по комплетна панкреатектомија и е поврзан со зголемена склоност кон хипогликемија.

## ГЕСТАЦИСКИ ДИЈАБЕТЕС

- Дијабетес во тек на бременост.
- 20–40% од пациентките подоцна ќе развијат тип 2 дијабетес, а мал број ќе развијат тип 1 дијабетес.

## ОРАЛЕН ГЛИКОЗА ТОЛЕРАНС-ТЕСТ

- Потребен за детекција на нарушена гликозна толеранција.
- Дијабетесот може да се открие и од примерок гликоза на гладно.
- На пациентот му се дава 75 g гликоза во раствор по прекуноќно гладување.
- Нивото на крвниот шеќер се одредува непосредно пред и 2 часа по испивање на растворот.

- Пациентите мора да јадат нормални количества јаглени хидрати три дена пред тестот сè до нокта пред изведување на тестот.

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Hannele Yki-Järvinen and Tiinamaija Tuomi. Article ID: ebm00486 (023.001) © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.

1. **EBM-Guidelines, 25.5.2004, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)**

2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.**

3. **Предвидено следно ажурирање до мај 2006 година.**

# НОВОДИЈАГНОСТИЦИРАН ТИП 2 ДИЈАБЕТЕС

- ▶ Цели
- ▶ Испитувања за дијагноза
- ▶ Принципи на едукација на пациентите
- ▶ Референци
- ▶ Алгоритми 1 и 2

## ЦЕЛИ

- Објасни ја хроничната природа на болеста на пациентот - состојбата повеќе е артериска болест отколку болест на гликозниот метаболизам.
- Објасни ја важноста на самогрижата. Предочи ја важноста на намалувањето на телесната тежина кај дебелиите пациенти. Секако, другите модификации во стилот на животот се исто така дел од третманот, дури и кога не водат до намалување на тежината (физичка активност, прекин на пушењето, избегнување масти во исхраната).
- Дополнително на хипергликемијата, пронајди ги и третирај ги другите ризик-фактори за атеросклероза (пушење, хипертензија, дислипидемија).

## ИСПИТУВАЊА ЗА ДИЈАГНОЗА

- Историја, особено забележи:
  - Начин на живот (ниво на физичка активност, консумација на алкохол, масти и сол, пушење).
  - Симптоми на коронарна срцева болест често се присутни за време на дијагнозата.
  - Семејна историја (тип 1 или 2 , коронарна болест, хипертензија?). Близнаци имаат 40% ризик за развој на тип 2 дијабетес - се препорачува испитување на членовите на семејството.
- Клиничко испитување

- Тежина, висина, body mass index (тежина/висина во метри на квадрат)
- Крвен притисок (целно ниво 130/85 mmHg)
- Срце и големи артерии: аускултација
- Периферни артерии: палпација
- Стапала (чувство за вибрација, чувство за допир, соодветни чевли, плускавци)
- Видна острина
- Офталмоскопија
- Лабораториски испитувања
  - Крвен шеќер на гладно
  - HbA<sub>1c</sub>
  - Уринарни кетони (вообичаено негативни кај тип 2 дијабетес)
  - Серумски холестерол, HDL-холестерол, триглицериди, LDL-холестерол
  - ЕКГ<sup>4</sup>
  - Серум креатинин
  - Прекунокна урина за албуменска екскреција (< 20 µg/мин нормално, 20-200 µg/мин микроалбуминурија, > 200 µg/мин макроалбуминурија).
  - Одреди на гладно ниво на серумски С-пептид ако постои двоумење за типот на дијабетесот. Многу ниско ниво (под 0.2-0.3 pmol/L) силно сугерира инсулински дефицит и можност за брз развој и потреба за инсулинска терапија. Пациентот можеби нема типичен тип 2 дијабетес. Од друга страна пак, тешка хипергликемија (> 15 pmol/L) во почетокот може привремено да ја редуцира екскрецијата на инсулин, дури и ниско ниво на С-пептид може да се нормализира кога ќе се третира хипергликемијата. Повторно одредување на нивото може да биде индицирано за да се утврди понатамошна потреба за инсулинска терапија. Високо ниво на С-пептид тешко се интерпретира. Често сугерира инсулинска резистенција. Глукагон толеранс-тест не е неопходен.
  - GAD<sup>5</sup>-антитела ако пациентот е на возраст помалку од 40 години, ако нивото на С-пептид е под 0.2-0.3 pmol/L или ако пациентот има атипичен тип 2 дијабетес (симптоми на аутоимунитет, пациентот е особено слаб, брз развој на симптомите).

## ПРИНЦИПИ НА ЕДУКАЦИЈА НА ПАЦИЕНТИ

- Види едукација за стил на живот кај тип 2 дијабетес.

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Hannele Yki-Järvinen and Tiinamaija Tuomi. Article ID: ebm00487 (023.031) © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.

1. **EBM-Guidelines, 1.6.2004, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.**
3. **Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година.**

4 ЕКГ=електрокардиограм

5 GAD= glutamate decarboxylase

# ОСНОВНИ ИСПИТУВАЊА И ИСПИТУВАЊА ВО ТЕКОТ НА СЛЕДЕЊЕТО НА ДИЈАБЕТЕСОТ

- ▶ Кога дијабетесот е дијагностициран првпат
- ▶ Клинички испитувања на визитите кај лекарот
- ▶ Други испитувања што треба да се направат еднаш годишно
- ▶ Лабораториски мерења
- ▶ Домашно мерење
- ▶ Мерења на крвниот шеќер
- ▶ Крвен притисок
- ▶ Референци
- ▶ Алгоритми 1, 2 и 3

## КОГА ДИЈАБЕТЕСОТ Е ДИЈАГНОСТИЦИРАН ПРВПАТ

- Клиничко испитување
  - Тежина, body mass index
  - Крвен притисок
  - Срце и големи артерии
  - Периферни нерви
    - Тетивни рефлекси на скокален зглоб
    - Чувство за вибрација
  - Стапала
  - Видна острина
  - Офталмоскопија
- Лабораториски испитувања
  - Плазматски крвен шеќер на гладно
  - HbA<sub>1c</sub>
  - Прекуноќна уринарна албуминска екскреција (CU-alb-MI или U-албумин/креатинин)
  - Серумски креатинин
  - Серумски холестерол, HDL- холестерол, LDL-холестерол, триглицериди

## КЛИНИЧКИ ИСПИТУВАЊА НА ВИЗИТИТЕ КАЈ ЛЕКАРОТ

- Информации за тоа како се чувствува пациентот
- Тежина
- Резултати од домашното мерење
- Употребувани инсулински дози
- Хипогликемија и непрепознаена хипогликемија
- Мерење на крвниот притисок на секоја посета, ако пациентот или близок роднина



имаат хипертензија или е дијагностицирано дека пациентот има албуминурија

- Испитување на стапалата, ако пациентот има симптоми или поранешни проблеми со стапалата

## ДРУГИ ИСПИТУВАЊА ШТО ТРЕБА ДА СЕ ИЗВРШАТ ЕДНАШ ГОДИШНО

- Офталмоскопија (преку дилатирана зеница) и/или фундус фотографија и видна острина
- Крвниот притисок се мери во лежечка позиција и по 2-3 минути стоеење
- Стапала и чувство за вибрација
- Тетивни рефлексии на колено и на скокален зглоб
- Места на инјектирање

## ЛАБОРАТОРИСКИ МЕРЕЊА

### На секое испитување (на 3–6-месечни интервали)

- $HbA_{1c}$
- Прегледај ги резултатите од самомерењето на плазматската гликоза (СМПГ)

### Мерења што треба да се прават еднаш годишно или кога има потреба

- Серумско холестерол, HDL-холестерол, LDL-холестерол, триглицериди, креатинин, прекуноќна уринарна албуминска екскреција (CU-alb-MI) или U албумин/креатинин.
- За да се провери точноста на гликометарот на пациентот се мери истовремено плазма гликоза, од примерок земен од пациентот, на неговиот гликометар и во лабораторијата.

### Домашно мерење

- Тежина
- Плазма гликоза (СМПГ) (редовно мерење, види подолу)
- Се користи дневник за следење за да се едуцира и советува пациентот

## МЕРЕЊА НА КРВНИОТ ШЕЌЕР

- Доволна информација за 24-часовен гликозан профил може вообичаено да се добие од четири примероци:
  - Плазма гликоза на гладно за да се одреди дали дозата на долгодејствувачкиот вечерен инсулин е доволна. Високо ниво на гладно сугерира недоволна доза, а ниско ниво сугерира превисока доза. Хипергликемија на гладно.
  - Адекватноста на дозата на брзодејствувачкиот инсулин се евалуира со мерења на нивоа на плазма гликоза 1,5–2 часа по оброк.
  - Примероците пред ручек, вечера и пред спиење одредуваат дали е доволна дозата на краткоејствувачкиот инсулин (ако се користи) или на утринскиот долгодејствувачки инсулин. Високи вредности вообичаено сугерираат потреба за зголемување на дозата на краткоејствувачкиот инсулин пред оброците или на утринскиот долгодејствувачки инсулин.

- Во стабилна фаза на болеста две мерења дневно на 2–3-дневни интервали можат да бидат доволни.

## КРВЕН ПРИТИСОК

- Крвниот притисок треба да остане под 140/80 mmHg или на истото (пониско) ниво на кое бил пред потребата за третман на хипертензијата.
- Терапија е потребна ако:
  - Систолниот крвен притисок е барем 140 mmHg и дијастолниот барем 90 mmHg.
  - Крвниот притисок постојано расте над нивото мерено порано или ако се детектира микроалбуминурија, дури и ако притисокот не ги надминува горедадените гранични вредности.
  - Пациент со микроалбуминурија има семејна историја за хипертензија (терапијата треба да почне порано).
- Нефармаколошка терапија е примарна опција на:
  - Рестрикција на внесување сол помалку од 6 g дневно.
  - Рестрикција на внесување алкохол.
  - Почеток на редовна физичка активност.
  - Престанок на пушењето.

## Фармаколошка терапија за хипертензијата

- АКЕ-инхибитори или АРБ<sup>6</sup> се лекови на избор ако пациентот со дијабетес има нефропатија или микроалбуминурија.
- Селективни бета-блокатори.
- Мали дози тиазидни диуретици.
- Калциум антагонисти во фармакотерапијата на хипертензијата.
- Индивидуален пристап во фармакотерапијата.
- Дијабетична нефропатија.

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Liisa Hiltunen and Minna Koivikko. Article ID: ebm00492 (023.020) © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.

1. **EBM-Guidelines, 30.9.2004, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.**
3. **Предвидено следно ажурирање до октомври 2006 година.**

6 АРБ=ангиотензин II рецептор-блокатори

# ИНСУЛИНСКИ ТРЕТМАН НА ТИП 1 ДИЈАБЕТЕС

- ▶ Базични правила
- ▶ Основи на инсулинската терапија
- ▶ Принципи на инсулинската терапија
- ▶ Утврдување на потребата за инсулин
- ▶ Принципи на давање на инсулинот
- ▶ Техники на инјектирање
- ▶ Методи на инсулинско давање
- ▶ Инсулински аналози
- ▶ Инсулин Glargine
- ▶ Инсулин Detemir
- ▶ Инсулински пумпи
- ▶ Ефект на хипогликемија
- ▶ Причини за хипогликемија
- ▶ Превенција и третман на хипогликемија
- ▶ Причини за зголемена инсулинска потреба
- ▶ Утринска хипергликемија
- ▶ Причини за нестабилен - brittle дијабетес
- ▶ Испитувања за brittle дијабетес
- ▶ Инсулинско дозирање при патување низ временски зони
- ▶ Поврзани докази
- ▶ Референци
- ▶ Алгоритми 1 и 2

## БАЗИЧНИ ПРАВИЛА

- Целна вредност на  $HbA_{1c}$  е 7.0-7.5% (нормални граници 4.0–6.0%). За да се избегнат компликациите од дијабетесот,  $HbA_{1c}$  треба да биде, колку што е можно, поблизок до нормалната вредност ( **Ннд<sup>7</sup>-А**); Интензивна инсулинска терапија го намалува бројот на макроваскуларни настани кај млади особи со тип 1 дијабетес, но ефектот на бројот на засегнати пациенти или на макроваскуларниот морталитет треба да биде покажан (**ннд-А**). Ова не е секогаш видливо во практиката, и вредност под 8% може да се смета за добра. Но, ако вредноста на  $HbA_{1c}$  е под 7%, расте ризикот за хипогликемија. Интензивниот инсулински третман носи одреден ризик за тешки несакани ефекти (**ннд-А**). Мултипни дневни инјекции може да се посигурни од третманот со инсулински пумпи.
- Целна вредност за плазматски крвен шеќер кај домашно мерење е 4.4–6.7 mmol/L

7 Ннд=ниво на доказ

после гладување и пред оброци, и 6.1- 8.0 mmol/L 90-120 минути после оброк. Плазматската глукоза несее никогаш да падне под 4.0 (3.0) mmol/L.

- Треба да се избегнува хипогликемија.
- Целното ниво секогаш треба да се одреди индивидуално.

## ОСНОВИ НА ИНСУЛИНСКАТА ТЕРАПИЈА

- Разбирање и имитирање на физиолошката инсулинска екскреција.
- Непрекинатото инсулинско делување = доживотна заместителна терапија кај тип 1 дијабетес.
- Инсулинската терапија се планира во согласност со дневниот ритам на пациентот.
- Се брои јагленохидратниот внес.
- Се тестира инсулинската сензитивност.
- Само-мерењето на плазматската глукоза (SMPG) е клуч за разбирање на принципите на терапијата и за успешност на третманот.
- Нов пристап во планирањето на инсулинската терапија.

## ПРИНЦИПИ НА ИНСУЛИНСКАТА ТЕРАПИЈА

- Мора да се обезбеди доволна базална доза инсулин за 24 часа во тек на денот.
- Да се обезбеди (блиску до нормалата) нормално ниво на крвен шеќер наутро после прекуноќно гладување.
- Мора да се обезбеди доволна количина инсулин за базалниот метаболизам.
- Третманот мора да ги покрива хипергликемиите предизвикани од оброци, и да воспостави (блиску) нормално ниво на крвниот шеќер пред следната инјекција.
- Инсулинската терапија несее да предизвикува тешка хипогликемија.
- Пациентот треба да ја промени инсулинската доза во согласност со SMPG. Дозните граници за инсулинот пред оброците и пред спиење треба да се одредат заедно со пациентот.
- Давањето инсулин треба да се прилагоди на начинот на живот на пациентот.
- Треба да се совпаѓаат инсулинот пред оброк и јагленохидратниот внес.
- Пациентот треба да се обучи да го пресметува јагленохидратниот внес.
- Независно и флексибилно прилагодување на инсулинот пред оброк бара броене на јагленихидрати и SMPG.

## УТВРДУВАЊЕ НА ПОТРЕБАТА ЗА ИНСУЛИН

- Дневната доза инсулин го одредува нивото на  $HbA_{1c}$ .
- Вредноста на плазматскиот крвен шеќер зависи од коректноста на базалната инсулинска доза ако инсулинската доза пред оброк одговара на јагленохидратниот внес. Кога се проценува вредноста на крвниот шеќер пред оброк, мора да се земе предвид различното траење на ефектот на кратко-делувачкиот и долго-делувачкиот инсулин (кратко-делувачкиот инсулин исто така придонесува кон ефектот на базалниот инсулин).

## ПРИНЦИПИ НА ДАВАЊЕ НА ИНСУЛИНОТ

- Дозата на базалниот инсулин треба да покрие 50–60% од дневната доза; преку

70% е премногу.

- Инсулиноот гларгине обично се дава во една дневна доза, а NPH базалниот инсулин треба да се дава во најмалку две, пожелно три, или до четири дози за да се обезбеди најдобро и најконтинуирано можно делување.
- Инсулинските дози пред оброк треба да се прилагодуваат земајќи го предвид јаглехидратниот внес.
- Не го менувај инсулинскиот режим ако функционира добро!
- Ако  $HbA_{1c}$  е висок и сите нивоа на плазматска глукоза се високи, зголеми ја дневната доза (особено базалните инсулински дози ако се прениски).
- Тогаш корегирај ги глюкозните нивоа после прекуноќно гладување за да ја достигнат целта со прилагодување на времето и ритамот на дозирање на долго-делувачкиот инсулин.
- Следно, корегирај ги нивоите на крвниот шеќер пред оброк до целна вредност почнувајќи со она пред ручек.
- Ако  $HbA_{1c}$  сеуште е висок, треба да се провери следново
  - Веродостојноста на техниката на мерење на крвниот шеќер
  - Техниката на инјектирање и местата (липохипертрофија)
  - Нивоата на крвниот шеќер по оброците и околу полноќ
  - Инсулиноот пред оброк и јаглехидратниот внес
  - Односот на базалниот инсулин и дневната доза
  - Адекватноста на тоталната дневна доза
- Најниската доза која функционира е исправна дневна доза.
- Кога SMPG повторувано покажува целни вредности на крвниот шеќер, користената дневна доза е (обично) доволна и треба да се корегира времето на давање.
- Кога SMPG покажува хипогликемиски вредности, дневната доза (обично) треба да се зголеми.

## ТЕХНИКИ НА ИНЈЕКТИРАЊЕ

- Подигни кожен набор да се осигура субкутана (НЕ интрамускулна) инјекција.
- Избегнувај тврди места на кожата.
- Не го менувај местото на инјектирање нередовно, но следи го утврдениот план.
- Не инјектирај во раката.
- Инјектирај брзо-делувачки инсулински аналог под кожата на абдоменот непосредно пред, или веднаш после оброкот. Кај деца, инјекцијата после оброк е добра опција, бидејќи тогаш е познат реалниот внес на храна. Инјектирај кратко-делувачки инсулин 20-30 минути пред оброк. Долго-делувачкиот инсулин треба да се инјектира во надколениците или задникот.
- Треба да се објасни на пациентот за забрзувачкиот ефект на физичката активност и успорувачкиот ефект на студот на апсорпцијата на инсулиноот.
- Ист шприц и игла може да се употребува 4–6 пати или 2-3 дена. Ако брзо-делувачкиот или кратко-делувачкиот и долго-делувачкиот инсулин се инјектираат одвоено, треба да се употребуваат различни игли (не истата игла алтернативно за било брзо- или кратко- или долго-делувачкиот инсулин).
- Не се препорачуваат инјектори без игла бидејќи апсорпцијата на инсулиноот е многу варијабилна.

## МЕТОДИ НА ИНСУЛИНСКО ДАВАЊЕ

### Принципи

- Мултипни инјекции се терапија на избор.
- Можат да се употребуваат две или три инјекции ако пациентот не сака мултипни инјекции и ако може да се постигне прифатливо ниво на крвниот шеќер.
- Тесна (прецизна) гликемиска контрола го зголемува ризикот за хипогликемии (**ннд-А**). Интензивираан инсулински третман носи одреден ризик за тешки несакани ефекти. Режимот со мултипни дневни инјекции може да биде посигурен од третманот со инсулински пумпи. Добивање во тежина е често со ексцесивно инсулинско дозирање.

### Двојна или тројна дневна терапија?

- **Терапија со три дневни инјекции** треба да се замени со режим со две дневни инјекции ако утринското ниво на крвен шеќер е високо или се јавува постпрандијална хипергликемија. Само кратко-делувачкиот инсулин се инјектира пред главниот оброк, а долго-делувачкиот (и ако е неопходно исто така и кратко-делувачкиот) инсулин се инјектира наутро и пред спиење. Инсулинската терапија со три дневни инјекции дозволува слободен временски распоред на дневните оброци.

### Терапија со мултипни инјекции

- Терапијата со мултипни инјекции е најдобар метод на инсулинска администрација. Брзо-делувачкиот или кратко-делувачкиот инсулин се инјектира 3-4 пати пред оброците, и долго-делувачкиот NHP или детемир инсулин се зема во две дози пред спиење и наутро (2/3 од дозата наутро). Инсулин гларгине обично се дава еднаш дневно (кај 10-20% од пациентите се дава два пати дневно).
- Соодносот на НПХ базалниот инсулин е вообичаено 50-65% од вкупната дневна доза, а соодносот на детемир и гларгине е 40-50% од вкупната дневна доза. Кога се користат детемир или гларгине, соодносот на рапидно-дејствуваачкиот или брзо-дејствуваачкиот инсулин е поголем, дури и за ужините може да е потребна мала доза.
- Кратко-делувачкиот инсулин се инјектира 3-4 пати пред оброците, и долго-делувачкиот инсулин се зема во две дози пред спиење и наутро (2/3 од дозата наутро).
- Мала количина на кратко-делувачки инсулин често се додава наутро и навечер на дозата на долго-делувачкиот инсулин. Ако вечерен оброк е навика, крвниот шеќер често е висок во тек на првата половина од ноќта. На почеток, може да се користи мешавина од два инсулина, подоцна готови мешавини често се погодни.
- Интервалот помеѓу инјекциите на кратко-делувачки инсулин не треба да биде поголем од 5-6 часа. Дури иако се прескокне оброкот, мала количина инсулин е секако индицирана..

## ИНСУЛИНСКИ АНАЛОЗИ

- Се започнува со нив или се заменува кратко-делувачкиот инсулин со инсулински аналози (пр: лиспро инсулин). Ова нуди флексибилност на пациентите кои мораат да го менуваат распоредот на оброците поради работата.
- Ефектот на лиспро и аспарт инсулинот започнува скоро веднаш после инјекти-

рањето. Инјекцијата треба да се даде непосредно пред оброк.

- Особено е важно оптимално дозирање на базалниот инсулин.

## ИНСУЛИН GLARGINE

- Долго-делувачкиот хуман аналог инсулин гларгине вообичаено се инјектира еднаш дневно и нуди постабилно инсулинско снабдување со помал ризик за хипогликемии од NPH инсулинот. Кај околу 20% од пациентите со дијабетес тип 1 времето на инјектирање може да се промени (од навечер, наутро или на ручек), или може да е потребно да се подели во две дневни дози.
- Кога се менува од NPH на инсулин гларгине треба да се провери дозирањето на брзо-делувачкиот инсулин пред оброк.
- Проблемот со инсулин glargine е што по промената на дозата се потребни 2-3 дена да го покаже ефектот.

## ИНСУЛИН DETEMIR

- Постои ограничено искуство со инсулин детемир. Според студиите, тоа е првиот базален инсулин со добро-предвидлив ефект-интраиндивидуалниот ефект на истата доза најмалку варира од сите инсулински типови.
- Инсулин detemir се инјектира два пати дневно.
- Вкупното траење на дејството е силно дозно-зависно: само 6 часови ако дозата е 0,1 единица/kg до максимум 20 часа при повисоки дози.
- Инсулин детемир е неутрален во однос на тежината: пациентите не ја покачуваат тежината, или дури може и да изгубат тежина.

## ИНСУЛИНСКА ПУМПА

- Континуирана субкутана инсулинска инфузија со портабл пумпа е ефикасна во постигнување добра контрола кај пациенти со тип 1 дијабетес но ефектот е споредлив со интензивниот распоред со мултипли инјекции (**ннд-В**). Континуирана субкутана инсулинска инфузија со портабл пумпа е ефикасна во постигнување добра контрола кај пациенти со тип 1 дијабетес но ефектот е споредлив со интензивниот распоред со мултипли инјекции).
- Ризикот за кетоацидоза умерено се зголемува кај терапија со инсулинска пумпа; мерење на крвен шеќер при хипергликемија и инфекции е важно и тоа особено кога пумпата не функционира нормално.

## ЕФЕКТ НА ХИПОГЛИКЕМИЈА

- Симптомите, главно, се јавуваат кога нивото на крвниот шеќер во плазмата е под 3.3 mmol/l. Адренергичните симптоми на предупредување можат да бидат отсатни ако болеста трае долго време, долго време постои лоша глукозна контрола или контролата е екстремно тесна (прецизна).
- Хипогликемијата може да ја намали инсулинската сензитивност за 12 часа после хипогликемиската епизода.

## ПРИЧИНИ ЗА ХИПОГЛИКЕМИЈА

- Преголема или во погрешно време дадена инсулинска доза.
- Случајна грешка во дозирањето.
- Грешка во диетата: одложување на оброкот, недоволна колчина на јагленихидрати, или прескокнат оброк.
- Физичка активност без намалување на инсулинската доза или зголемување на калорискиот внес.
- Промена на техниката или местото на инјектирање.
- Случајна интрамускулна или интравенска инјекција.
- Прекумерен внес на алкохол или симптоми на прекинување (мамурлак).
- Намалени потреби за инсулин во тек на период на ремисија, поради загуба на тежина, бубрежна инсуфициенција или ендокрини нарушувања како хипотиреоза или адренална инсуфициенција.

## Превенција и третман на хипогликемија

- Адекватно советување на пациентот е најважно во превенција на хипогликемијата.
- Физичката активност во текот на денот е индикација за намалување на вечерната инсулинска доза за 2-4 единици во согласност со искуството и инсулинската сензитивност на пациентот.

## ПРИЧИНИ ЗА ЗГОЛЕМЕНА ИНСУЛИНСКА ПОТРЕБА

- Добивање во тежина. Ако добивањето во тежина е предизвикано од ексцесивна инсулинска доза треба да се намалат и инсулинската доза и внесот на калории.
- Акутни инфекции можат значајно да ја зголемат потребата од инсулин
  - Ако коцентрацијата на плазматската глукоза е повторувано над 13 mmol/L и пациентот има кетонурија, дозата на брзо или кратко-делувачкиот инсулин треба да се зголеми за 1 единица за секој ммол од вредноста на плазматската глукоза кај ексцес од 13 mmol/L. Плазматската глукозна концентрација треба да се мери секој час.
  - Гадење и повраќање не се индикации за намалување на инсулинската доза. "Гастроентеритис" може да биде симптом на кетоацидоза: секогаш проверувај плазма глукоза и уринарни кетони кај пациенти со дијабетес и стомачна болка. Обезбеди земање на инсулин, јагленихидрати и течности.
- Лекови: кортикостероиди, симпатомиметици
- Хипертироидизам
- Други акутни системски болест

## УТРИНСКА ХИПЕРГЛИКЕМИЈА

- Инсулински дефицит кој предизвикува утринска хипергликемија може да настане како резултат на следниве причини:
  - Недостаточен ефект на инсулинот поради намалување на инсулинската сензитивност рано наутро
  - Ефектот на попладневната или вечерната инсулинска доза не трае до следното утро
  - Висока концентрација на плазматската глукоза пред спиење



- Земање оброк непосредно пред спиење без инјектирање инсулин
- Превисока доза на вечерниот инсулин
- Реактивна хипергликемија после ноќна хипогликемија.
- Одредување на причините за утринска хипергликемија
- Мери плазма глукоза навечер, наутро и еднаш навечер 4 часа пред будење.
- Важно е да се пронајде дали плазма глукозата е висока или ниска рано наутро (во 2-4 часот), и дали е таа веќе висока на полноќ.

## ПРИЧИНИ ЗА НЕСТАБИЛЕН BRITTLE ДИЈАБЕТЕС

- Лоша контрола на третманот, недостиг на знаење и вештина.
- Несоодветно прилагодување на оброците, физичката активност и инсулинското дозирање.
- Постојано менување на третманот.
- Психолошки фактори: недостиг на мотивација, конфликти, поретко манипулација со инсулинската доза.
- Нерегуларна, тешка физичка активност.
- Несоодветно дозирање, ексцесивни дози (прекумерен третман на хипергликемија-та) и реактивна хипогликемија.
- Пред менструалниот циклус потребата за инсулин често се зголемува, но кај некои пациенти се намалува.
- Тешки коморбидитети (бубрежна слабост, дисфункција на гастроинтестиналниот тракт).
- Ендокрини нарушувања: хипо или хипертироидизам, Addison-ова болест.
- Анорексија или булимија
- Инсулински антитела можат да предизвикаат неочекувани хипогликемии. Треба да се одредат инсулински антитела ако нема други очигледни причини за хипогликемијата.
- Системски болести.
- Идиопатска лабилност. Типичен пациент е млада, дебела жена.

## ИСПИТУВАЊА ЗА НЕСТАБИЛЕН BRITTLE ДИЈАБЕТЕС

- Се испитува за вистинските животни навики (физичка активност, оброци) и инсулинско дозирање.
- Се разгледува семејната и социјалната состојба.
- Се прашува за мислењето на пациентот.
- Внимателно се анализира дневникот на пациентот за домашно мониторирање.
- Се гледаат знаци за ендокрино нарушување (се одредува серумски TSH, калиум, натриум, кортизол).
- Се следи систематично плазматската глукоза подолг временски период. Животните навики и третманот треба да останат непорменети во тек на следењето.
- Се размислува за префрлување на пациентот на специјалист ако неможе да се отстрани причината за лабилноста (набљудување во болница?).
- Домашно одредување на плазматска глукоза.

## ИНСУЛИНСКО ДОЗИРАЊЕ ПРИ ПАТУВАЊЕ ВО ДРУГИ ВРЕМЕНСКИ ЗОНИ

### Патување на запад

- Пред летот се следи нормалниот распоред на инјектирање (утринска и пред ручек инјекција во локално време на земјата од каде се заминува), дозата пред ручек се менува ако е потребно.
- Во тек на летот бзо или кратко-делувачкиот инсулин се инјектира по 2–4% од тоталната дневна инсулинска доза за секој час од временската разлика.
- После пристигнувањето се следи нормалниот распоред на инсулински инјекции (додатна и ноќна инјекција) во локално време на земјата на пристигнување; дозите се менуваат во согласност со мерењата на плазматскиот крвен шеќер.

### Патување на исток

- Пред летот се следи нормалниот распоред на инјектирање (утринска, пред ручек и додатна инјекција, како и нормална вечерна доза од долго-делувачки инсулин се зема во текот на летот. Бидејќи се дава додатен оброк на почеток на летот, често се потребни 2–6 додатни единици од брзиот или кратко-делувачкиот инсулин.
- Пред слетувањето се сервира оброк (доручек). Се инјектира нормалната утринска доза на брз или кратко-делувачки инсулин, но дозата на утринскиот долго-делувачки инсулин се намалува за 3–5% за секој час од временската разлика.
- После слетувањето се следи нормалниот распоред (додатна и вечерна инјекција), дозите се менуваат во согласност со одредувањето на крвниот шеќер; не е потребна инјекција пред ручек.

## ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- Постојат некои докази дека поделената грижа во одредени околности може да биде исто ефикасна како хоспиталната грижа за дијабетесот (**ннд-С**). Постојат некои докази дека поделената грижа во одредени околности може да биде исто ефикасна како хоспиталната грижа за дијабетесот).
- Не постојат значајни разлики во метаболната контрола или хипергликемичните епизоди помеѓу инсулините од различни видови. Резултатите кои се насочени кон пациентот, како неговото задоволство, квалитет на живот поврзан со здравјето и морбидитетот поврзан со дијабетесот, сеуште не се испитувани (**ннд-А**). Нема значајни разлики во метаболната контрола или хипогликемиските епизоди помеѓу инсулини од различни видови. Резултатите кои се насочени кон пациентот, како неговото задоволство, квалитет на живот поврзан со здравјето и морбидитетот поврзан со дијабетесот, сеуште не се испитувани.
- Инхалаторно земен инсулин пред оброк, заедно со инјектиран базален инсулин, е ефикасен во одржувањето на гликемиската контрола споредливо со оној кој пациентите го земаат како мултипни дневни инјекции. Изгледа дека е предност за задоволството на пациентите и нивниот квалитет на живот во кратко-трајни студии (**ннд-А**). Инхалаторно земен инсулин пред оброк, заедно со инјектиран базален инсулин, е ефикасен во одржувањето на гликемиската контрола споредливо со оној кој пациентите го земаат како мултипни дневни инјекции. Изгледа дека е предност за задоволството на пациентите и нивниот квалитет на живот во кратко-трајни студии.

- Амбулантско/домашно третирање на тип 1 дијабетес кај деца за време на дијагнозата можеби не води до било какви негативности во однос на метаболната контрола, акутните компликации и хоспитализации, психосоцијални разлики или вкупно чинење (ннд-С). Амбулантско/домашно третирање на тип 1 дијабетес кај деца за време на дијагнозата можеби не води до било какви негативности во однос на метаболната контрола, акутните компликации и хоспитализации, психосоцијални разлики или вкупно чинење.

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B. Effect of intensive insulin therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 1999;22(Suppl 2):B35-B39
  2. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-990495. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software
  3. Egger M, Smith GD, Stettler C, Diem P. Risk of adverse effects of intensified treatment of insulin-dependent diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetic Medicine* 1997;14:919-928
  4. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-971430. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software
  5. Pons JMV. Continuous subcutaneous infusion of insulin with portable pump in diabetes type 1 patients. Barcelona: Catalan Agency for Health Technology Assessment (CAHTA). CAHTA. IN01/2000. 2000. 53.
  6. The Health Technology Assessment Database, Database no.: HTA-20000896 . In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software
  7. Davey P, Grainger D, MacMillan J, Rajan N, Aristides M, Gliksman M. Clinical outcomes with insulin lispro compared with human regular insulin: a meta-analysis. *Clinical Therapeutics* 1997;19:656-674
  8. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-971236. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software
  9. Greenhalgh PM. Shared care for diabetes: a systematic review. *London Royal College of General Practitioners* 1994, 35 pp
  10. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-950381. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
1. **EBM-Guidelines, 09.10.2005, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)**
  2. Прифатен ажуриран текст на упатствата за “**ИНСУЛИНСКИ ТРЕТМАН НА ТИП1 ДИЈАБЕТЕС**” од [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com) од 09.10.2005 година по барање на стручниот колегиум на Клиниката за ендокринологија при Клинички Центар Скопје.
  3. Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.
  4. Предвидено ажурирање до октомври 2006 година.

# ТИП 1 ДИЈАБЕТЕС: ДИЕТЕТСКИ ТРЕТМАН И ФИЗИЧКА АКТИВНОСТ

- ▶ Принципи на диететскиот третман
- ▶ Физичка активност
- ▶ Алгоритам 2

## ПРИНЦИПИ НА ДИЕТЕТСКИОТ ТРЕТМАН

- Бројот на калории треба да се приспособи на потребите на пациентот и оброците треба да се распоредат според потребите не денот.
- Количеството масти не смее да надмине 30% од вкупното снабдување со енергија. Количеството заситени масти не смее да надмине 10%, полинезаситени масти треба да се најмалку 10% од вкупното снабдување со енергија, а другите масти треба да бидат мононезаситени (на пример, маслиново масло).
  - Практично, употребувањето млечни масти, растителни масти и месни производи богати со масти треба да се намали и да се зголеми внесувањето на незаситени масти и риба.
- Протеините треба да обезбедат околу 15% од вкупното снабдување со енергија.
- Поради ограничување на масти и на протеини, јаглени хидрати треба да обезбедат околу 55% од вкупното снабдување со енергија.
  - Се препорачува употребување јаглени хидрати богати со растителни влакна.
  - Најсоодветни јаглени хидрати се оние што бавно го ослободуваат шеќерот: корени, компири и ориз. Лебот треба да е направен од непросеано брашно, пожелно од цело зрно.
  - Треба да се преферираат јаглени хидрати богати со растителни влакна (леб од цело зрно, зеленчук, зрнести растенија, овошје).
  - Треба да се избегнува употребата на sucrose. Мали количества (околу 10 g) се дозволени, ако можат да се вклучат во вкупното енергетско количество. Овошје може да се употребува во умерени количества.
- Храната треба да содржи малку сол.
- Алкохол треба да се користи умерено. Благипивки треба да се избегнуваат.

## ФИЗИЧКА АКТИВНОСТ

- Физичката активност ги подобрува физичката подготвеност и расположението и има позитивен ефект на крвните липиди, дебелината и на инсулинската сензитивност.
- Во текот на интензивна физичка активност инсулинската доза треба да се намали или да се зголеми бројот на внесените калории.
- Треба да се приспособи дозирањето на инсулиноот со јагленохидратното внесување во согласност со мерењата на плазматскиот крвен шеќер.
- Ако физичката активност е планирана навечер, можеби треба да се намали инсулинската доза, бидејќи ефектот на физичката активност на намалувањето на крвниот шеќер може да трае 12 часа.

- Паѓање на плазматскиот крвен шеќер:
    - Ако нема недостиг од инсулин во текот на физичката активност.
    - Ако има продолжена физичка активност (30–60 минути) или е таа интензивна.
    - Ако интервалот помеѓу претходниот оброк и физичката активност е долг (повеќе од 3 часа).
    - Ако не се изеде дополнителна ужина пред или за време на физичката активност.
  - Крвниот шеќер ќе остане непроменет ако:
    - Физичката активност е кратка.
    - Доволно количество храна е земено пред или во текот на физичката активност.
  - Вредноста на крвниот шеќер расте ако:
    - Се појави инсулински дефицит во текот на физичката активност.
    - Работата на мускулите е интензивна.
    - Преголема ужина е земена пред физичката активност.
1. EBM-Guidelines, 30.9.2004, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)
  2. Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.
  3. Предвидено следно ажурирање до октомври 2006 година.

## ТРЕТМАН И СЛЕДЕЊЕ КАЈ ТИП 2 ДИЈАБЕТЕС

- Цели
- Третман на хипергликемија
- Третман на хипертензија
- Третман на дислипидемија
- Аспирин
- Интерпретација и третман на микроалбуминурија
- Третман на коронарна срцева болест
- Испитувања во текот на рутински визити
- Домашно следење
- Референци
- Алгоритми од 1 до 4

### ЦЕЛИ

- Главни цели во третманот се да се превенираат развојот и влошувањето на васкуларните компликации. Стратегијата на третманот треба да е насочена во коригирање на хипергликемијата, хипертензијата, дислипидемијата и на зголемената коагулабилност.
  - Крвниот шеќер на гладно треба да биде под 6.7 mmol/L (4–6 mmol/L со режим

- користејќи NPH (isophane) инсулин пред спиење, и 4–5 mmol/L со режим инсулин glargine).
- Целна вредност на HbA<sub>1c</sub> е < 7.0%, со инсулинска терапија < 7.5% (NPH инсулин), <7% (инсулин glargine)
  - Агресивно третирај ја хипертензијата (**ннд-В**) (целно ниво 130/85 mmHg).
  - Целни нивоа за липидите се дефинираат грубо со правилото на 123, или HDL-холестерол > 1, триглицериди < 2, LDL-холестерол < 3 mmol/L. Кај 50–70% од пациентите е неопходна терапија со лекови за хиперлипидемијата за да се достигнат целните нивоа.
  - Препишувај аспирин (100 mg) за сите пациенти со тип 2 дијабетес, освен ако не е контраиндицирано.
  - Охрабри ги пушачите да престанат со пушењето.
  - Целна вредност за BMI<sup>8</sup> е под 25 kg/m<sup>2</sup>, но 25–27 kg/m<sup>2</sup> е прифатливо.

## ТРЕТМАН НА ХИПЕРГЛИКЕМИЈА

- Третманот на хипергликемија ја редуцира инциденцата за микроваскуларни компликации и симптоми. Кај тип 2 дијабетес симптомите на хипергликемија вообичаено бавно се развиваат и пациентот може да не е свесен за нив (замор, потреба за дремење, депресија, слабост). Овие симптоми може да постојат заедно со класичните симптоми (ненамерно губење тежина, често мокрење, жед). Дијагнозата на тип 2 дијабетес често е одложена поради оскудноста на симптоми. Губењето тежина, заморот и депресијата ги намалуваат мотивацијата и способноста на пациентот да ја прими едукацијата за начин на живот и затоа терапијата со лекови секогаш треба да се препише во случаи на тешка хипергликемија. Терапијата со лекови не смее да ја замени едукацијата за начин на живот и таа може да биде прекината ако се покаже дека едукацијата е успешна.

### Принципи на третирање хипергликемија

- HbA<sub>1c</sub> 6–8% за време на дијагнозата
  - Едукација за начин на живот 6 месеци, ако ова не е успешно, препиши еден орален антидијабетик (метформин или сулфонилуреа или глитаzone или глиниде).
- HbA<sub>1c</sub> 8–10% за време на дијагнозата
  - Едукација за начин на живот и еден орален антидијабетик (метформин или сулфонилуреа или глитаzone или глиниде).
  - Ако целната вредност од 6–8% не е постигната за 6 месеци (крвен шеќер на гладно < 6.7 mmol/L), препиши друг антидијабетик.
- HbA<sub>1c</sub> 10–12% за време на дијагнозата
  - Едукација за начин на живот и два орални антидијабетици (метформин и сулфонилуреа).
- HbA<sub>1c</sub> > 12% за време на дијагнозата
  - Едукација за начин на живот и два орални антидијабетици (метформин и сулфонилуреа) и еднаш дневно (пред спиење) инсулин.
- Забележи дека еднаш препишан инсулински третман не е неопходно постојан, тој може да биде прекинат, како и оралните лекови, ако едукацијата за начин на живот се покаже успешна.

8 BMI=body mass index

## ТРЕТМАН НА ХИПЕРТЕНЗИЈА

- Од 40 до 60% од пациентите со тип 2 дијабетес се веќе хипертензивни за време на дијагнозата.
- UKPD-студијата покажа дека ефикасен третман на хипертензијата сигнификантно ги намалува и макроваскуларните и микроваскуларните компликации поврзани со дијабетесот (исто така и прогресијата на дијабетичната ретинопатија).
- Целно ниво за крвниот притисок е 130/85 mmHg.
- Сите луѓе со дијабетес треба да се едуцираат за принципите на нефармаколошкиот третман (намалување на тежината, редукција на внесувањето сол, физичка активност).
- Показано е дека васкуларните збиднувања можат да се превенираат со:
  - Ниска доза диуретик (12.5–25 mg hydrochlorothiazide).
  - Селективен бета-блокатор.
  - АКЕ-инхибитор (или ангиотензин II рецептор блокатор ако АКЕ-инхибитор не е погоден).
  - Блокатор на калциумските канали.
- Ефективен третман на хипертензијата често бара користење повеќе од еден лек.
- Коморбидитетот кај пациентите влијае на изборот на лекот за хипертензија.
  - Коронарна срцева болест:
  - Селективен бета-блокатор
  - Интермитентна клаудикација, хроничен бронхитис или астма:
  - Диуретик
  - АКЕ-инхибитор (или ангиотензин-II рецептор блокатор)
  - Импотенција:
  - АКЕ-инхибитор (или ангиотензин-II рецептор блокатор)
  - Метаболичен синдром и дислипидемија:
  - АКЕ-инхибитор (или ангиотензин-II рецептор блокатор)
  - Дијабетична нефропатија:
  - АКЕ-инхибитор (или ангиотензин-II рецептор блокатор)

### Третман на хипертензијата кај пациенти без нефропатија

- Измени во начинот на живот:
  - Намалување на внесувањето сол и на прекумерната консумација алкохол, редовна физичка активност, намалување на тежината кај натхранети пациенти, како и прекин на пушењето.
- Почни со мала доза тиазидни диуретици, АКЕ-инхибитори или селективни бета-блокатори. Земи ги предвид другите заболувања и несаканите ефекти кога избираш лек.
- Ако е неопходно, додај друг лек. Ефикасни комбинации се диуретик и АКЕ-инхибитор, како и диуретик и селективен бета-блокатор.
- Ако е неопходно, додај блокатор на калциумовите канали како трет лек, на пример, диуретик + АКЕ-инхибитор + долгодејствувачки dihydropyridine групата на блокатори на калциумовите канали или диуретик + селективен бета-блокатор + блокатор на калциумовите канали.
- Ако нема одговор со соодветниот лек, тој треба да биде запрен и треба да се препише лек од друга група.
- Пред препишување нов лек, провери дали пациентот се придржува кон препишаната доза.

- Следните параметри треба да се следат по почнувањето со лекот:
  - Тиазиди: калиум, урати, гликоза и липиди.
  - Бета-блокатори: гликоза и липиди (3 месеци од почнувањето).
  - АКЕ-инхибитори: креатинин и калиум во текот на првите недели од третманот. Избегнувањето сол го зголемува ефектот.

### Третман на хипертензија кај пациенти со нефропатија

- Целта е 130/85 mmHg (125/75 mmHg, кога протеинската уринарна екскреција надминува 1 g/24 h).
  - АКЕ-инхибитор (редуцирај ја дозата ако расте креатининот) или ангиотензин-II рецептор блокатор.
  - Ако е неопходно, додај мала доза тиазиден диуретик. Ако концентрацијата на серумскиот креатинин е > 200  $\mu\text{mol/L}$ , замени го тиазидниот диуретик со диуретик на петелката.
  - Ако е неопходно, додај селективен бета-блокатор.
  - Ако е неопходно, додај антихипертензив од друга група.

## ТРЕТМАН НА ДИСЛИПИДЕМИЈА

### Целно ниво

Пациентите со тип 2 дијабетес имаат висок ризик од васкуларни компликации поради што е неопходна медикаментозна терапија за хиперлипидемија за да се достигнат целните нивоа дури и тогаш кога пациентот нема клинички знаци за васкуларни компликации. Прецизните целни нивоа за липидите се прикажани на **табела 2**.

**Табела 2.** Целни нивоа на липиди кај пациенти со дијабетес (правило 123 )

Липиди	Целно ниво (mmol/L)
HDL-холестерол	> 1.1
Серумски триглицериди	< 1.7
LDL-холестерол	< 2.6

### Стратегија на третманот

- Модификациите на начинот на живот се доволни ако успеваат да ја намалат концентрацијата на LDL-холестеролот под 3 mmol/L.
  - Намалување на тежината, диета (особено диета сиромашна со масти), зголемена физичка активност и прекин на пушењето.
- Подобрена метаболна контрола
  - Корекција на хипергликемијата ја намалува концентрацијата на триглицеридите; но концентрацијата на LDL-холестеролот вообичаено не е засегната.
- Терапија со лекови
  - Треба да почне ако другите типови третман не го намалиле LDL-холестеролот под 3 mmol/L.
  - Ако LDL-холестеролот е над 4 mmol/L и пациентот ѝ припаѓа на групата со висок ризик, медикаментозната терапија треба да почне едновременно со диететската терапија.
  - Ниво на триглицериди > 10 mmol/L е индикација веднаш да се почне со лекови (фибрати) за да се избегне ризик од панкреатитис.
  - Забележи дека значајно зголемена концентрација на триглицериди (> 5 mmol/L)



вообичаено не е предизвикана само од дијабетесот.

### Избор на медикаментозна терапија

Принципите на избор на медикаментозна терапија се прикажани на **табела 3**.

- Споредба на ефикасноста на различни статини: симвастатин 10 mg = ловастатин 20 mg = правастатин 20 mg = флувастатин 40–60 mg. Аторвастатин 10 mg = симвастатин 20 mg .

**Табела 3.** Одбирање лек за третман на дислипидемија кај тип 2 дијабетес.

Липидно нарушување	Лек на избор
Во комбиниран третман дозите на лекови треба да се намалуваат и треба да се има на ум можноста за оштетување на миоцитите.	
LDL-холестерол > 3 mmol/L и триглицериди < 2 mmol/L	Статин
LDL-холестерол > 3 mmol/L и триглицериди < 4 mmol/L	Статин Фибрат или статин + фибрат
триглицериди ≥ 4.5 mmol/L	Фибрат Фибрат + статин

### АСПИРИН

- Аспирин од 100 mg дневно е корисен за сите пациенти со тип 2 дијабетес, исто така и за оние што немаат знаци за макроваскуларна болест.
- Аспирирот е контраиндициран кај пациенти со хемофилија, активни крвавења од гастроинтестиналниот или уринарниот тракт, или ретинопатија со придружно крвавење.

### ИНТЕРПРЕТАЦИЈА И ТРЕТМАН НА МИКРОАЛБУМИНУРИЈАТА

- Дефиниција: прекуноќна албуминска екскреција 20–200 µg/min.
- Микроалбуминурија со истовремена ретинопатија може да биде знак за почетна нефропатија.
- Ако пациентот нема ретинопатија, микроалбуминуријата може да означува висок ризик за кардиоваскуларна болест. Пациент со микроалбуминурија може да има нормален или зголемен крвен притисок.
- Микроалбуминуријата може да е резултат и на други причини, а не само на дијабетична нефропатија.
- Третманот се состои од 1) прецизна контрола на крвниот притисок, намалување на внесувањето сол и употреба на антихипертензивни лекови; 2) престанок на пушење; 3) прецизна метаболна контрола; 4) третман на дислипидемија.
- Покачено ниво на серумски креатинин/нефроза
  - Ако серумскиот креатинин >150 µmol/L, 50% од бубрежната функција е загубен, кај постарите пациенти дури и повеќе, пациентите треба да се јават кај нефролог.
  - Пациентите, исто така, треба да се јават кај нефролог ако протеинуријата надминува 3.5 g дневно (праг за нефроза).

## ТРЕТМАН НА КОРОНАРНА СРЦЕВА БОЛЕСТ

### Дијагноза

- Рутинско следење пациенти со тип 2 дијабетес вклучува и електрокардиограм (ЕКГ) на едногодишен интервал.
- Клинички стрес-тест треба да се направи ако пациентот имал:
  - Симптоми (со типична или атипична клиничка слика).
  - Абнормален ЕКГ во мир.
  - Други артериски заболувања.
  - Неколку ризик-фактори.
- Индикации за коронарна артериска ангиографија.

### Третман на миокарден инфаркт

- Добивката од тромболитичната терапија кај пациентите со дијабетес е барем толку добра како и кај пациентите без дијабетес.
  - Дијабетичната ретинопатија не е контраиндикација за тромболитична терапија.
- Добивката од бета-блокаторите кај луѓето со дијабетес што имале миокарден инфаркт (МИ) е поголема во споредба со оние пациенти без дијабетес што имале миокарден инфаркт.
  - Бета1-селективните блокатори не ги маскираат симптомите на хипогликемија и имаат помалку несакани метаболни ефекти во споредба со неселективните бета-блокатори.
- Во акутната фаза на миокардниот инфаркт, АКЕ-инхибиторите се особено корисни за пациентите со дијабетес.
- Секундарната превенција треба да биде интензивна. Статините треба да се даваат веднаш кога LDL-холестеролот ќе надмине 4 mmol/L.

## ИСПИТУВАЊА ВО ТЕКОТ НА РУТИНСКИТЕ ВИЗИТИ

### На секоја визита

- Симптоми
  - Физички карактеристики: коронарна срцева болест/интермитентна клаудикација
  - Недоволно придржување кон третманот може, исто така, да резултира со лоша метаболна контрола.
  - Епизоди на хипогликемија (ретки кај натхранетите пациенти).
- Испитувања
  - Тежина
  - Крвен притисок (цел 130/85 mmHg)
  - Испитување на стапалата, особено внимателно ако пациентот има нешто од следново:
    - Поранешни лезии или ампутации.
    - Невропатија (отсуство на чувство на допир со монофиламент, чувство на вибрација или Ахиллов тетивен рефлекс).
    - Атеросклероза на долни екстремитети (клаудикација, отсутни пулсации, кожни лезии).

- Малпозиција и кожни вдебелувања.
- $HbA_{1c}$  (кај медикаментозен и диететски третман целта е < 7.0%, ако е над 8.0% -> метаболната контрола е лоша и треба да се размислува за инсулински третман).
- Крвен шеќер на гладно (кај медикаментозен и диететски третман целта е < 6.7 mmol/L, со инсулински третман пред спиење целта е 4–5 mmol/L. Ако крвниот шеќер на гладно е околу 6 mmol/L,  $HbA_{1c}$  нивото ќе биде околу 7.5%).
- Охрабри го пациентот да го прифати и одржи здравиот начин на живот.
- Лекови
  - Доза на лекови (крвен притисок/гликоза/липиди).
  - Дали пациентот зема аспирин (100 mg)

### Годишни испитувања

- ЕКГ
- Слики на очно дно (дилатирана зеница) на 1–3-годишни интервали, алтернативна офталмоскопија. Слики може да се направат на секои 3 години ако метаболната контрола е добра ( $HbA_{1c}$  < 7.5%) и наодите на фундоскопијата се нормални.
- Крвен притисок (цел 130/85 mmHg).
- Испитување на стапалата.
- Испитување на местата на инјектирање.
- LDL-холестерол, HDL-холестерол и триглицериди.
- Диуреза, серумски креатини.
- Уринарна албуминска екскреција. Доволни се тест-ленти; ако резултатот не е нормален, потребно е мерење на прекуноќна албуминска екскреција.

### ДОМАШНО СЛЕДЕЊЕ

- Тежина
- Крвен притисок (препорачано е пациентот да има свој апарат за мерење притисок)
- Самоконтрола на крвниот шеќер. Објасни ја целта на мерењето и варијациите во текот на мерењето во зависност од типот на третманот:
  - Пациентите на диететски третман учат да ги забележат факторите што го регулираат нивото на крвниот шеќер во секојдневниот живот.
  - Кај пациенти на таблетарен третман има дополнителна причина за документирање на појавата на хипогликемијата.
  - Пациенти на инсулински третман се најважна група што мора да се научи на самоконтрола за да научат како се прави самоприспособување на инсулинската доза. Кога се почнува со инсулин пред спиење, гликемиите на гладно треба да се мерат секој ден. Кога ќе се достигне целната вредност, доволно е мерење неколку пати неделно.

### РЕФЕРЕНЦИ

1. Pedersen TR, Tobert JA. Benefits and risks of HMG-CoA reductase inhibitors in the prevention of coronary heart disease. Drug Safety 1996;14:11-24
2. Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunningtake D, for the CURVES Investigators. Comparative dose efficacy of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia. Am J Cardiol 1998;81:582-7
3. Antiplatelet Trialist's Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of

- antiplatelet therapy–1: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81-106
4. ETRDS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1992;268:1292-1300
  5. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKDPS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412
  6. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR on behalf of the UK Prospective Diabetes Study Group. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKDPS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-419
  7. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B et al. for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003
1. EBM-Guidelines, 18.10.2004, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)
  2. Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.
  3. Предвидено следно ажурирање до октомври 2006 година.

## ОРАЛНИ АНТИДИЈАБЕТИЧНИ ЛЕКОВИ ВО ТРЕТМАНОТ НА ТИП 2 ДИЈАБЕТЕС

- ▶ Цели
- ▶ Краток преглед на орални антидијабетични лекови
- ▶ Метформин
- ▶ Сулфониуреа
- ▶ Натеглинид и репаглинид
- ▶ Глитазони
- ▶ Guar gum
- ▶ Поврзани докази
- ▶ Референци
- ▶ Алгоритам 2

- Забележи дека антидијабетичните лекови се само еден аспект од стратегијата за третман на тип 2 дијабетес (гликозна контрола, липиди, хипертензија, коагулација).

### ЦЕЛИ

- Оралните лекови треба да се почнат во ран стадиум, кога терапијата со лекови е

сè уште ефикасна. Во отсуство на контраиндикации, треба да се размислува за лекови кога вредностите на гликозилиран хемоглобин ( $HbA_{1c}$ ) ќе надминат 7.0% и покрај нефармаколошката интервенција. Ако еден лек не ја намалува вредноста на  $HbA_{1c}$  под 7.0 %, додај друг антидијабетичен лек ако нема контраиндикации.

- Инсулинската терапија треба да почне најдоцна, кога вредноста на  $HbA_{1c}$  се одржува над 7.5% (нормални вредности 4.0-6.0) и покрај оралните лекови.

## КРАТОК ПРЕГЛЕД НА ОРАЛНИ АНТИДИЈАБЕТИЧНИ ЛЕКОВИ

- Види табела 4

### МЕТФОРМИН

- Метформинот е лек на прв избор за натхранетите пациенти (**ннд-А**; метформинот го снижува нивото на крвниот шеќер со иста ефикасност како сулфониуреата со предност за подобра контрола на тежината). Може да се комбинира со сулфониуреа и една инјекција инсулин пред спиење. Исто така е погоден за пациенти со нормална тежина. При долготрајна употреба, метформинот ги намалува кардиоваскуларните заболувања.

Табела 4. Орални антидијабетични лекови.

Производ	Доза (мин-макс) mg	Бр. на дневни дози	Намал. на $HbA_{1c}$	Добив. во тежина	Ризик за хипогликемии	Врзување со протеини	Активни метаболити (црн дроб)
<b>Инхибитори на хепаталната гликозна продукција</b>							
Metformin	500-2000	2	1.5–2.0%	Не	Не	Не	Не
<b>Стимулатори на инсулинска секреција</b>							
Sulphonylureas							
Glimepiride	1-6	1		++	++	>98 %	Да
Glibenclamide	1.75–14	2	1.5–2.0%	++	++	> 98%	Да
Glipizide	2.5–15	2	1.5–2.0 %	++	++	> 98%	Да
<b>Phenylalanine деривати</b>							
Nateglinide	60-360	3	1.5-2.0 %		++	>98%	Да
Repaglinide	0.5- 12	3	1.5–2.0 %	++	++	> 98%	Да
<b>Глитазони</b>							
Rosiglitazone	4-8	1	1.5–2.0%	++	++	> 98%	Непознато
Pioglitazone	15-45	1	1.5–2.0%	++	++	> 98%	Непознато
<b>Лекови што ја засегаат јагленохидратната апсорпција</b>							
Guar gum	5.000-15.000	3	0.5%	Не	Не	Не	Не

- Метформинот не ја стимулира инсулинската екскреција, но го намалува нивото на крвниот шеќер со инхибиција на хепаталната гликозна продукција. Метформинот не предизвикува хипогликемија и има повеќе корисни ефекти на тежината од другите антидијабетични лекови (**ннд-А**; метформинот го снижува нивото на крвниот шеќер со иста ефикасност како сулфониуреата со предност за подобра контро-

ла на тежината) (како монотерапија тој доведува до загуба на неколку килограми, комбиниран со сулфонилуреа и една инјекција инсулин пред спиење исто така го неутрализира добивањето во тежина).

- За постигнување ефект дозата мора да биде адекватно голема (2-2.5 g дневно). Третманот почнува, на пример, со 500 mg дневно, следен со зголемување на 500 mg/неделно, до максимална доза од 2-2.5 g дневно.
- Абдоминалната болка е највознемирувачки несакан ефект од метформинот, кој води до прекин на третманот кај околу 10% од пациентите. За да се елиминира ризикот од лактична ацидоза метформинот не смее да им се дава на пациенти со:
  - Црнодробно оштетување
  - Креатинин концентрација над 150  $\mu\text{mol/L}$
  - Протеинурија над 0.5 g дневно
  - Злоупотреба на алкохол
  - Очигледна кардијална инсуфициенција или други состојби што водат до хипоксија
- Напредната возраст не ја ограничува употребата на лекот; но концентрацијата на креатинин треба да биде нормална пред и во текот на терапијата кај постари луѓе.
- Третманот со метформин мора да биде прекинат во текот на тешки инфекции, планирана хирургија и траума. Ако пациентот треба да биде подложен на процедура при која ќе се дава интравенозно контрастно средство, треба да се провери дали е нормална бубрежната функција пред процедурата.

## СУЛФОНИЛУРЕА

- Сулфонилуреата го намалува нивото на крвниот шеќер со стимулирање на инсулинската секреција и ги намалува микроваскуларните, можно и макроваскуларните, промени при долготрајна употреба.
- Почетната доза може да биде мала, но таа треба брзо да се покачува до максималните дози (дневна доза на gliclazide 6 mg, glibenclamide 10-14 mg, glipizide 15 mg, gliclazide 320 mg. Со овие дози може да се очекува намалување на  $\text{HbA}_{1c}$  за 1.5–2.0%.) Ако вредностите на  $\text{HbA}_{1c}$  се над 10%, нема да се постигне метаболна контрола со само еден антидијабетичен лек (**ннд-А**; Gliclazide го снижува крвниот шеќер кај тип 2 дијабетес и веројатно е ефикасен колку и лековите од втората генерација сулфонилуреа).
- Несаканите ефекти се сосема ретки. Пролонгирана хипогликемија се гледа особено кај постарите. Gliclazide се дава еднаш дневно, glibenclamide двапати дневно и glipizide трипати дневно. Glipizide е со пократко време на дејствување од glibenclamide.
- Изразена бубрежна инсуфициенција е контраиндикација за терапија со сулфонилуреа.
- Постојат многу интеракции со лекови.

## NATEGLINIDE И REPAGLINIDE

- Nateglinide и repaglinide се краткодејствувачки деривати на phenylalanine што ја зголемуваат инсулинската секреција и треба да се даваат пред оброци. Ефектите на васкуларните дијабетични промени сè уште не се проучени.
- Недостигаат убедливи докази за корисноста (помалку епизоди на хипогликемија?) во споредба со сулфонилуреа.
- Ефект споредлив со оној на glibenclamide (10 mg) е забележан со nateglinide 120

mg трипати дневно или со repaglinide 4 mg трипати дневно.

- Особено погодни за пациентите со високи постпрандијални гликемии, но само малку покачени вредности на крвниот шеќер на гладно.
- Repaglinide се елиминира главно преку жолчката, што значи дека може да се користи кај пациенти со умерена бубрежна инсуфициенција.

## ГЛИТАЗОНИ

- Глитазоните се инсулински сензитајзери, односно тие ја подобруваат инсулинската сензитивност, особено во црниот дроб. Ефектите на васкуларните дијабетични промени сè уште не се проучени.
- Индицирани за третман на хипергликемија како монотерапија или во комбинација со метформин и со сулфониуреа.
- Кога се почнува со третманот, пациентот не смее да има знаци за кардијална слабост.
- Задршка на течности (едеми) се јавуваат кај 5% од пациентите. Клинички несигнификантно намалување на хемоглобинот (5–10 g/L) се јавува кај повеќето од пациентите.

## GUAR GUM

- Guar gum е влакнаст продукт во облик на гел. Земен со оброците, ја забавува апсорпцијата на јаглените хидрати од храната и на тој начин лесно ја намалува концентрацијата на крвниот шеќер.
- Гасови, стомачно надувување и пролив се најзначајните несакани ефекти. За да се намали инциденцата на овие ефекти, третманот треба да почне со мала доза од 2.5 g дневно, а потоа дозата постепено да се покачува до 15 g дневно.

## ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- Acarbose е разумен избор за дополнителна терапија кај пациенти со лошо контролиран НИЗДМ<sup>9</sup> (**нд-С**; Acarbose може да биде разумен избор за дополнителна терапија кај пациенти со лошо контролиран НИЗДМ).

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM: meta-analysis. *Diabetes Care* 1999;22:33-37.
2. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-990116. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software
3. Campbell IW, Howlett HCS. Worldwide experience of metformin as an effective glucose-lowering agent: a meta-analysis. *Diabetes-Metabolism Reviews* 1995;11(suppl 1):57-62
4. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-952803. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
5. Campbell IW, Howlett HCS. Worldwide experience of metformin as an effective glucose-lowering agent: a meta-analysis. *Diabetes-Metabolism Reviews* 1995;11(suppl 1):57-62
6. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-952803. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
7. Melchior WR, Jaber LA. Metformin: an antihyperglycemic agent for treatment of type II diabetes. *Ann Pharmacother* 1996;30:158-164

9 НИЗДМ=неинсулинозависен дијабетес мелитус.

8. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-960475. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
9. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD002967. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
10. Campbell RK. Glimpepride: role of a new sulfonylurea in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Annals of Pharmacotherapy 1998;32:1044-1052
11. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-981850. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software
12. Campbell LK, White JR, Campbell RK. Acarbose: its role in the treatment of diabetes mellitus. Ann Pharmacotherapy 1996;30:1255-1262
13. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-961851. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software

1. **EBM-Guidelines, 18.10.2004, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.**
3. **Предвидено следно ажурирање до октомври 2006 година.**

## ИНСУЛИНСКА ТЕРАПИЈА КАЈ ТИП 2 ДИЈАБЕТЕС

- Цели
- Индикации за инсулински третман
- Практичен алгоритам за почеток на инсулинска терапија
- Следење на инсулинскиот третман
- Референци
- Алгоритам 2

### ЦЕЛИ

- Гликозната контрола кај тип 2 дијабетесот се подобрува со додавање инсулин, самоконтрола на крвниот шеќер и со самоприспособување на инсулинската доза.
- Инсулинската терапија безбедно може да почне во примарната заштита.
- Комбинација на вечерен инсулин и орални лекови е терапија на избор кај повеќето пациенти.
- Реална цел кај тип 2 дијабетес е да се намали нивото на HbA<sub>1c</sub> до 7.5% или подолу.

### ИНДИКАЦИИ ЗА ИНСУЛИНСКИ ТРЕТМАН

- Инсулинскиот третман треба да почне кога другите методи за третман на хипергликемија не се успешни (HbA<sub>1c</sub> > 7.5%).
- Привремена зголемена потреба за инсулин



- Минлива сериозна болест (инфекции, миокарден инфаркт, влошување на астма и сл.) и хируршки процедури може да ја влошат инсулинската резистенција и да го зголемат нивото на крвниот шеќер толку многу што е неопходно да се почне со привремен инсулински третман за корекција на нарушениот баланс.
- Инсулински третман треба да се почне ако нивото на крвниот шеќер пред оброците повторувано е повеќе од 10 mmol/L во гореспомнатите состојби.

## ПРАКТИЧЕН АЛГОРИТАМ ЗА ПОЧЕТОК НА ИНСУЛИНСКА ТЕРАПИЈА

### Принципи

- Компаративни студии и метаанализи ја поддржуваат комбинираната терапија со орални лекови и вечерен инсулин како инсулински режим на избор кај тип 2 дијабетес.

### Вечерен инсулински третман

- Може да се изведува со земање базален инсулин навечер помеѓу 21 и 23 часот. Дозата може значајно да варира меѓу одделни пациенти (8–170 IU, средна доза: 70 kg 14 IU, 80 kg 24 IU, 90 kg 36 IU, 100 kg 50 IU). Пациентот треба да научи да ја приспособува инсулинската доза. Види следење на инсулински третман (подолу).
- Споредено со комбинација на сулфониуреа и вечерен инсулин или само 2 инсулински инјекции, комбинацијата на метформин и вечерен инсулин е подобра во превенирање на зголемување на тежината и намалување на инциденцата на хипогликемија (**ннд-В**; вечерен NPH-инсулин комбиниран со орални хипогликемици изгледа дека обезбедува компарабилна гликемиска контрола со инсулинската монотерапија и е поврзан со помало добивање во тежина ако се користи метформин). Добивањето тежина во текот на инсулинскиот третман е главно предизвикано со корекција на хипергликемијата (“калориите загубени во урината сега се задржуваат во телото”) и колку е повисоко нивото на крвниот шеќер пред почнувањето на инсулинската терапија, поголемо е добивањето тежина.
- За пациенти со дијабетес што не го толерираат метформинот, вечерниот инсулин комбиниран со сулфониуреа е можност.
- 10 IU навечер е безбедна почетна доза за сите пациенти. Види **табела 5**. Инсулилот glargine може да се инјектира наутро, пред вечерата или навечер. Самоприспособување на дозата сè уште се темели на нивото на крвниот шеќер на гладно.
- Дај напишани инструкции како да се приспособува инсулинската доза на база на мерење на крвниот шеќер на гладно во домашни услови (види следење на вечерна инсулинска терапија).
- Кај комбинираниот вечерен инсулински третман нивото на крвниот шеќер на гладно од 6 mmol/L одговара на HbA<sub>1c</sub> вредност од 7.5%. Поради ова нивото на крвниот шеќер на гладно мора да биде под 6 mmol/L ако треба да се достигне целна вредност на HbA<sub>1c</sub> < 7.5%. Во согласност со досегашното знаење, препорачаниот вечерен инсулин е долгодеејствувачки NPH-инсулин. Максимален ефект на крвниот шеќер се гледа за 4-6 часа од инјекцијата, и вкупното траење на ефектот е околу 15 часа. Инсулилот glargine е долгодеејствувачки аналог, кој нема врв во профилот на дејствување и со ефект што трае 24 часа. Инсулилот glargine предизвикува 50%

помалку ноќни хипогликемии во споредба со NPH-инсулинот и повеќе го снижува дневното ниво на крвниот шеќер во споредба со NPH-инсулинот. Поради ова целното ниво на крвниот шеќер на гладно треба да биде 4-5 mmol/L.  $HbA_{1c} < 7\%$  со инсулин glargine без страв од хипогликемии.

- Едукацијата за начин на живот треба да е фокусирана на учење за самоприспособување и на мотивација.
- Ужините не се дел од инсулинската терапија кај тип 2 дијабетес. Нема потреба да се менува диетата кога се почнува со вечерна инсулинска терапија ако пациентот веќе се придржува кон здрава исхрана.

**Табела 5.** Почетна доза на вечерен инсулин.

Крвен шеќер на гладно	Почетна доза
8-20 mmol/L	8–20 единици
> 20 mmol/L	20 единици

### Третман со две инјекции

- Ако пациентот има бубрежна инсуфициенција или некоја друга контраиндикација за орални лекови, може да се третманот со две инјекции, мешан инсулин (30% краткодејствувачки или брзодејствувачки и 70% долгодејствувачки).
- Третманот со две инјекции мешан инсулин е, исто така, алтернатива за пациенти што не поднесуваат орални лекови.
- Кога се користи режимот на две инјекции мешан инсулин, утринската инјекција се зема пред појадокот и втората пред вечерата. Почетна доза: утринска инјекција и инјекција пред вечера = крвен шеќер на гладно mmol/L (види табела). Просечно дозата е 2/3 наутро и 1/3 навечер (види подолу). Дозата се одредува на основа на крвниот шеќер на гладно (дозата на инјекцијата пред вечерата) и крвниот шеќер измерен пред вечерата (дозата на утринската инјекција).

### СЛЕДЕЊЕ НА ИНСУЛИНСКИОТ ТРЕТМАН

- Успешен и сигурен инсулински третман кај тип 2 дијабетес бара самоконтрола на крвниот шеќер.
- Во текот на комбинираната терапија со вечерен инсулин и орални лекови доволно е мерењето на крвниот шеќер наутро и кога има симптоми на хипогликемија.
- Бидејќи се менува потребата за инсулин кај тип 2 дијабетесот, **пациентот мора да биде научен да ја приспособи дозата на вечерниот инсулин на своите потреби.**
  - Ако нивото на крвниот шеќер на гладно надминува 10 mmol/L на три последователни мерења, дозата се зголемува за 4 единици, а ако надминува 6 mmol/L, дозата се зголемува за 2 единици.
  - Ако докторот сам ја приспособува дозата, не се постигнува добра гликемиска контрола и тогаш и докторот и пациентот стануваат фрустрирани. Добра гликемиска контрола не се постигнува преку ноќ - обично се потребни од 6 до 12 месеци, или повеќе, додека се достигнат целните гликемиски вредности.
- Во комбинираниот вечерен инсулински третман целната вредност за  $HbA_{1c}$  е под 7.5% со NPH-инсулин (крвен шеќер на гладно е 5-6 mmol/L) и под 7.0% со инсулин glargine (крвен шеќер на гладно 4-5 mmol/L).

- Во почетокот на третманот важно е да му се даде можност на пациентот да контактира со медицинската сестра или со докторот преку телефон или на друг начин.

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Yki-Järvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, ym.: Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1992;327:1426-1433
  2. Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GEHM, Stolk RP, Valk GD. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library Number: CD003418. In: Cochrane Library, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
1. **EBM-Guidelines, 18.10.2004, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)**
  2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.**
  3. **Предвидено следно ажурирање до октомври 2006 година.**

# ЕДУКАЦИЈА ЗА НАЧИН НА ЖИВОТ КАЈ ТИП 2 ДИЈАБЕТЕС

- Принципи-начела
- Напредок на едукацијата за начин на живот
- Поврзани докази
- Референци
- Алгоритми 2 и 3

## ПРИНЦИПИ

- Секоја единица за примарна здравствена заштита треба да е подготвена да обезбеди едукација за начин на живот за луѓе со тип 2 дијабетес (групна или индивидуална).
- Успешна едукација за начин на живот има корисни ефекти на сите метаболни абнормалности кај тип 2 дијабетес (**ннд-А**; едукативни интервенции кај возрасни со дијабетес даваат позитивни ефекти кај пациентот, вклучувајќи намалување на нивото на гликозилираниот хемоглобин).
- Примарна цел е да се покажат постојани промени во стилот на живот.
- Намалувањето на телесната тежина не е единствена цел; зголемувањето на физичката активност без промени во тежината е исто така корисно како и измените во составот на диетата дури и кога не успеваат да постигнат намалување на тежината (**ннд-С**; краткотрајно намалување на тежината може да се постигне со интервенции за модификација на однесувањето и диети со малку калории, но ниедна интервенција не резултира со долготраен успех).
- Диета со многу ниско енергетско внесување не е подобра од другите методи. Превенцијата на релапсите по диетата е најважна. Лекови (orlistat) можат да бидат корисни.

## НАПРЕДОК НА ЕДУКАЦИЈАТА ЗА НАЧИН НА ЖИВОТ

### 1. Оцена на актуелната состојба

- Потребна е лична посета на пациентот кај медицинска сестра, доктор или групна средба.
- Клиничко испитување и лабораториски испитувања да се одреди:
  - Кој е примарниот проблем, односно хипертензија/хипергликемија/ дислипидемија/ дебелина.
  - Мотивацијата на пациентот и функционалниот капацитет.
  - Можноста за гестациски дијабетес.
- Оцена на животниот стил
  - Навиките за јадење (се прашува пациентот што јаде и пие за секој оброк, дали ужина помеѓу оброците или јаде додека ги приготвува оброците).
  - Внесувањето сол (дали пациентот додава сол на масата, јаде храна богата со сол; употреба на сол во готвењето).
  - Пушење
  - Физичка активност, колкав е интензитетот на физичката активност (колку пати во текот на неделата пациентот останува без здив и се поти, за колку долго се случува тоа, физичка активност на работа, физичка активност во текот на слободното време?).
  - Пиеење алкохол (просечно број на алкохолни единици неделно, види табела 6). Алкохолот има висока калориска вредност; 1 грам алкохол обезбедува 7 kcal. Типична вредност е 75 kcal за една чаша вино.

**Табела 6.** Како генерална препорака следниве пијалаци содржат една единица алкохол (една единица е еквивалентна на 8 g или 10 mL (1 cl) чист алкохол).

284 mL пиво со вообичаена сила
1 чаша (125 mL) вино (9 % AbV)
1 мерење (25 mL) чист алкохол
1 мала чаша (50 mL) од кој било ликер (sherry, мартини или порто)
<b>Забележи!</b>
Чаша вино од 125 mL со 11-12% AbV содржи околу 1.5 единица алкохол
Шише силно пиво од 330 mL содржи околу 1.5 алкохолна единица
Шише алкохол од 330 mL со 4 ор 6% AbV содржи 1.3 односно 2 алкохолни единици
<b>Препорака!</b>
Максимално дозволено количество алкохол за мажи е до 21 единица неделно (три единици дневно), а за жени до 14 единици неделно (две единици дневно)

### 2. Дискутирај ги целите

- Редукцијата на телесната тежина вообичаено е посакувана цел.
- Секоја цел треба да се одреди од страна на самиот пациент и треба да е нешто што тој смета дека е важно. Подобрно е целите да се мали отколку големи, тие треба да се достижни и лесно мерливи и поврзани со модификациите во однесувањето. (**ннд-С**; стратегиите во диетата можат да бидат најефективни за промовирање на краткотрајното намалување на телесната тежина кај тип 2 дијабетес).
- На пример, промена на полуобезмастено млеко го преполовува количеството масти што се земаат од млечните производи, луѓето се запознаваат со производи што содржат ниско количество масти. Потребно е да се запишат сите договорени цели.

- Ако имаме сакано намалување на телесната тежина, се води сметка за:
  - Намалување на внесувањето сол.
  - Намалување на вкупното количество храна.
  - За повеќето пациенти намалувањето на внесувањето масти и храна што содржи масти и промената со продукти сиромашни со масти е доволно.
  - Редовна физичка активност предвидува добри долготрајни резултати, но не и брзо губење на телесната тежина.
  - Орлистат комбиниран со нискокалорична диета сиромашна со масти обезбедува намалување на телесната тежина. По успешно почетно намалување на телесната тежина, лекот може да се користи во превенција на релапси.
  - На морбидно дебелиите пациенти (BMI <sup>10</sup>> 40 kg/m<sup>2</sup>) може да им се понуди можноста за лапароскопско желудечно подврзување. По операцијата големината на оброците ќе се намали до околу 250 mL. Контраиндикациите вклучуваат булимидија и злоупотреба на алкохол.
- VLDL (диета со многу ниско калорично внесување) и модификации во начинот на живот (**ннд-С**; стратегиите во диетата можат да бидат најефективни за промовирање на краткотрајно намалување на телесната тежина кај тип 2 дијабетес).
  - VLCD не ја намалува потребата за едукација за начинот на живот, дури и ја зголемува оваа потреба, бидејќи оваа диета сама по себе може да доведе само до привремено намалување на телесната тежина.
  - Премиот кон нормална диета се изведува постепено.
  - Едукација за диета е потребна особено кога пациентот престанува да се храни според формула и почнува со нормална исхрана, пациентот мора да стекне нови навики во исхраната; враќањето кон старите навики за исхрана ќе води до повторно зголемување на тежината.
  - Како додаток на диетата за намалување на тежината, орлистат може да се користи за контрола на калориското внесување.
- Прекин со пушењето
  - Секогаш е важно.
- Целта е да се подобри квалитетот на исхраната и/или да се зголеми физичката активност и да се одржи нормална тежина.
  - Најважни модификации:
    - Зголемување на физичката активност.
    - Подобрвање на квалитетот на мастите во исхраната.
    - Намалување на внесувањето масти (наместо нив повеќе јаглени хидрати).
    - Минимизирање на употребата на алкохол.
    - Намалување на внесувањето сол.
    - Зголемување на внесувањето овошје и зеленчук.
    - Одржување или зголемување на внесувањето продукти од цело зрно.
    - Намалување на внесувањето храна што ја подобрува контролата на дијабетесот.
  - Прекин со пушењето.

### 3, Препорачани насоки за постигнување лични цели

- **Препорачана диета**
  - Енергетско внесување во согласност со целната тежина.

- Не повеќе од 10% енергетско внесување заситени масти.
- Помалку од 25-35% енергија од масти. Ако количеството масти е поголемо, внесувањето мононезаситени масни киселини може да се зголеми, додека внесувањето јаглени хидрати да се намали.
- 5-10% од енергетското внесување полинезаситени масни киселини.
- 1% од енергетското внесување од n-3 масни киселини.
- 50-60% од енергетското внесување јаглени хидрати.
- 15% од енергетското внесување протеини.
- Помалку од 5 g сол дневно.
- Најмалку 25 g растителни влакна дневно.
- Минимизирано внесување алкохол.
- **Како да се придржуваат на препорачаната диета**
  - Се советува пациентот да одбере различна и шаренолика храна
    1. Многу зрнести производи, специјално од цело зрно.
    2. Умерено количество диететски производи сиромашни со масти или без масти (околу 500 мл дневно).
    3. Компири во различни видови без додадени масти.
    4. Многу зеленчук и овошје секој ден.
    5. Честа употреба на риба (неколку пати неделно); посно месо.
    6. Умерена употреба на масти: растителен маргарин или мрсни мешавини на леб, масло за готвење и мрсни преливи за салати.
    7. Умерено шеќер.
  - Големина на оброците пропорционално на тежината
    1. Промените во тежината укажуваат дали големината на оброците е коректна.
    2. Процена на енергетските потреби.
    3. Обезбедување примерок на оброк или слика на препорачан оброк.
  - Во оброците треба да се ужива, без брзање.
  - Определено време за оброк за да се одржи контролата на тежината
    - Гладот лесно води до дополнителна ужина, или до поголем оброк од планираниот, или до неконтролирано јадење во текот на следниот оброк.
    - Повеќето пациенти добро се чувствуваат кога имаат лесен појадок, ручек и вечера, како и мала вечерна ужина. Парче овошје попладне може да помогне во контролирањето на гладот.
- **Зголемување на физичката активност**
  - Треба да се пронајде како може да се зголеми активоста на пациентот во текот на нормалните дневни активности. Ова ќе ја зголеми енергетската потрошувачка и ќе го олесни намалувањето на телесната тежина исто како и планираната физичка активност. Соодветни форми на физичка активност вклучуваат шетање, џогирање, возење велосипед, скијање, пливање, аеробик-вежби и некои игри со топка.
  - Препорачаната зачестеност на физичката активност е најмалку три пати неделно по 30 минути. Неколку пократки периоди физичка активност имаат речиси ист ефект како и една со подолго траење. Пациентите може да бидат мотивирани да вежбаат редовно на пример со водење дневник за физичка активност.
  - Потребно е да се дискутира за различните начини на кои може да се зголеми нивото на физичката активност на пациентот кога се дискутираат целите на третманот и да се постават целите заедно со пациентот.

#### 4. Следење

- Посети за следење се неопходни, само препишување диета за намалување на телесната тежина нема да води до постојани резултати.
- Орлистат може да помогне во превенција на релапсите по успешно намалување на телесната тежина.
- Види за базични принципи за следење.

### ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- Рибиното масло го намалува нивото на триглицеридите за 30%, но предизвикува благо зголемување на LDL-холестеролот кај луѓето со дијабетес (**ннд-В**; изгледа рибиното масло го намалува нивото на триглицеридите за 30%, но предизвикува благо зголемување на LDL-холестеролот кај луѓето со дијабетес.)

### РЕФЕРЕНЦИ

1. Brown SA. Studies of educational interventions and outcomes in diabetic adults: a meta-analysis revisited. *Patient Educ Counsel* 1990;16:189-215
  2. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-952486. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
  3. Brown SA, Winter M, Upchurch S, Ramirez G, Anding R. Promoting weight loss in type II diabetes. *Diabetes Care* 1996;19:613-624
  4. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-961033. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
  5. Renders CM, Valk GD, Griffin S, Wagner EH, Eijk JThM va, Assendelft WJJ. Interventions to improve the management of diabetes mellitus in primary care, outpatient and community settings. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Cochrane Library number: CD001481. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently
  6. Ciliska D, Kelly C, Petrov N, Chalmers J. A review of the weight loss interventions for obese people with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Can J Diab Care* 1995;19:10-15
  7. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-975275. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software
  8. Friedberg CE, Janssen MJ, Heine RJ, Grobbee DE. Fish oil and glycemic control in diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 1998;21:494-500
  9. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-980592. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software
1. **EBM-Guidelines, 8.6.2004, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)**
  2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.**
  3. **Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година.**

# ДИЈАБЕТИЧНА КЕТОАЦИДОЗА

- ▶ Цели
- ▶ Најчести причини за кетоацидоза
- ▶ Симптоми и наоди
- ▶ Лабораториски наоди
- ▶ Диференцијална дијагноза
- ▶ Тестови и третман
- ▶ Референци

## ЦЕЛИ

- Запомни секогаш да мериш крвен шеќер во плазма кај луѓе со дијабетес на инсулински третман што покажуваат какви било симптоми.
- Провери постоење на акутна болест што треба да се третира (инфекција) како можна причина за пораст на плазматската гликемија.
- Кетоацидозата секогаш мора да се третира во болница. Ако пациенти со хипергликемија без ацетон не се задржуваат во болница за набљудување, биди сигурен дека:
  - На пациентот му е даден инсулин и плазматската гликемија почнала да се намалува.
  - Пациентот е во состојба да се грижи за себе и веднаш може да добие помош ако се чувствува полошо.

## НАЈЧЕСТИ ПРИЧИНИ ЗА КЕТОАЦИДОЗА

- Причина за дијабетична кетоацидоза е недостигот од инсулин што може да се случи при:
  - Скорашен почеток на дијабетесот.
  - Прекин на инсулинскиот третман од која било причина.
  - Акутна инфекција.
  - Ненадејна (акутна) тешка болест како што е миокарден инфаркт.
  - Инсулинска терапија со пумпа. Ако пумпата не функционира исправно и алтернативните методи не се користат веднаш, пациентот може да стане кетотичен бидејќи инсулинот не се задржува под кожата.

## СИМПТОМИ И НАОДИ

- Жед
- Често мокрење
- Гадење
- Стомачни и градни болки
- Тахикардија
- Намалена свест
- Губење тежина
- Покачена температура (инфекција)
- Длабока хипервентилација (Kussmaul-ово дишење)
- Мирис на ацетон во здивот



## ЛАБОРАТОРИСКИ НАОДИ

- Плазматска гликемија вообичаено  $> 15 \text{ mmol/L}$
- Позитивен уринарен тест за кетони
- Зголемени кетони
- Метаболна ацидоза

## ДИФЕРЕНЦИЈАЛНА ДИЈАГНОЗА

- Хипогликемија
- Хиперосмоларна кома
- Лактична ацидоза
- Дијабетична уремична кома
- Интоксикација, повреда, церебрално циркулаторно нарушување, срцеви причини
- Кетоацидоза кај алкохоличари без хипергликемија

## ТЕСТОВИ И ТРЕТМАН

### Клинички испитувања за да се најдат места на инфекција

- Аускултација на бели дробови
- Кожа, специјално помеѓу прстите и на нозете

### Лабораториски испитувања

- Плазматска гликемија
- Серумски натриум и калиум
- Уринарни тестови и култура
- CRP<sup>11</sup> и крвни леукоцити
- Ацидобазен статус, ако е можно
- Серумски креатини
- Електрокардиограм
- Рендгенографија на градите

### Третман со течности

- Се дава изотоничен солен раствор. Ако пациентот има хипернатремија (серумски натриум  $> 155 \text{ mmol/L}$ ), треба да му се даде 0.45% NaCl-раствор.
- За постари пациенти со срцева слабост дозирањето треба да биде претпазливо, да се приспособува на состојбата и на одговорот на пациентот, вообичаено околу 50% од следниве дози:
  - 1.000 mL 0.9% NaCl во текот на првите 30 минути.
  - 500 mL 0.9% NaCl во текот на следните 30 минути.
  - 500 mL 0.9% NaCl/час, додека крвниот шеќер не дојде до  $12 \text{ mmol/L}$ .
  - 500 mL 5% гликоза/час, додека не се коригира дехидратацијата.

### Третман со инсулин

- Краткодејствувачки инсулин се дава интравенски, а потоа може интрамускуларно (ефективноста на супкутаната апсорпција е непозната).

11 CRP = C-реактивен протеин

- Кај тешко дехидрирани пациенти се користи континуирана интравенска инфузија (не се даваат болуси поради краткиот полуживот на инсулинот).
- Интрамускуларно дозирање
  - Почетна доза од 10 до 20 единици.
  - Продолжување со 6-8 единици секој час.
  - Кога плазматската гликемија е околу 12 mmol/L и дехидратацијата веќе била третирана, пациентот може да се лекува со супкутано давање 10-15 единици краткодејствувачки инсулин (може да се почне со давање долгодејствувачки инсулин во овој стадиум).
  - Ако плазматската гликемија не се намали за 2 часа од почетокот на третманот со течности и инсулин, пациентот треба да се префрли на и.в. инсулински третман со 12 единици/час.
- Интравенско дозирање
  - Почетна доза од 8–10 единици како болус.
  - Во текот на првите часови 6–12 единици (во почетокот нешто од инсулинот се апсорбира на сидовите на шишето за инфузија).
  - Продолжување со 4–6 единици/час.

Инсулинот може да се дава со инфузозат, види **табела 7**. Растворот е 1.000 mL 0.9% NaCl со соодветна доза кристален брзодејствувачки инсулин.

- Ако нивото на крвниот шеќер не се намали во текот на 2 часа од почетокот на третманот, се зголемува дозата на 16 единици/час и.в.

**Табела 7.** Интравенско давање инсулин кај дијабетична кетоацидоза.

Инсулин единици/час	Инфузија mL/час	Инфузија gtt/минута
2	10	3
4	20	7
6	30	10
8	40	13
10	50	17
12	60	20
14	70	23
16	80	27

### Третман на ацидозата

- Ацидозата нормално се коригира со давање инсулин. Третманот на тешка ацидоза со бикарбонати бара проверка на дозирањето и набљудување на одговорот со следење на ацидобазниот статус (Astrup).

### Превенција и третман на недостигот од калиум

- Супституцијата на калиум почнува во отсуство на знаци за хиперкалемија (високи позитивни T-бранови на електрокардиограм, скратен QT-интервал, проширување на QRS-комплексот, појава на олигурија или шок кај пациентот).
  - Во текот на првите часови 20 mmol KCl се додава во солениот раствор
  - Ако по ова серумскиот калиум е:
    - < 3 mmol/L, зголеми KCl на 35 mmol/h
    - < 4 mmol/L, зголеми KCl на 25 mmol / h
    - < 5 mmol/L, намали KCl на 15 mmol / h

- $> 5 \text{ mmol/L}$ , не давај калиум.
- **Важно: поради ризик од аритмија калиумот не може да се дава брзо во инфузија како чиста концентрација.**
- Супституцијата со калиум треба да се продолжи една недела по прекилот на инфузијата.
- Причината за кетоацидозата секогаш треба да се испита, треба да се проверат познавањата и свесноста на пациентот за болеста, како и способноста да се справи со неговиот/нејзиниот дијабетес.

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Liisa Hiltunen and Minna Koivikko. Article ID: ebm00481 (023.011) © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.
1. **EBM-Guidelines, 29.6.2004, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.**
3. **Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година.**

# НЕКЕТОТИЧНА, ХИПЕРГЛИКЕМИЧНА, ХИПЕРОСМОЛАРНА СОСТОЈБА

- Цели
- Симптоми и наоди
- Предиспонирачки фактори
- Третман
- Спроведување флуидна и инсулинска терапија
- Референци

## ЦЕЛИ

- Третирај фебрилен пациент со хипергликемија пред да западне во коматозна состојба.
- Не мешај ја оваа состојба со кетоацидоза.

## СИМПТОМИ И НАОДИ

- Пациентот обично има тип 2 дијабетес. Хиперосмоларната кома може понекогаш да биде прва манифестација на дијабетесот.
- Осмоалност  $>350 \text{ mOsm/L}$ .
- Крвниот шеќер во плазма обично  $> 25 \text{ mmol/L}$ .
- Или нема кетоза или има лесна кетонурија.
- Треска е чест наод.
- Знаци на дехидратација.
- Жед, полиурија, слабост, намалено ниво на свесност.

## ПРЕДИСПОНИРАЧКИ ФАКТОРИ

- Лекови што индуцираат хипергликемија (диуретици, кортикостероиди)
- Операции и слични состојби што предизвикуваат стрес
- Акутни, тешки инфекции
  - Пневмонија
  - Дијабетична гангрена
  - Пиелонефрит
  - Сепса
  - Гастроенетрит што води до дехидратација
- Хронични заболувања и ексцес на диуретици
  - Бубрежна слабост
  - Срцева слабост
- Мало внесување течности поради различни споменати причини
- Занемарен третман на дијабетесот

## ТРЕТМАН

- Фебрилна хипергликемија може да се третира во примарна здравствена заштита, додека кома бара хоспитализација.
- Принципи на терапија
  - Брзо препознавање на состојбата (во случај на кома смртноста е околу 50%).
  - Да се обезбеди доволна рехидратација со изотоничен раствор на NaCl.
  - Да се лекува електролитниот дисбаланс (вообичаено хипернатремија).
  - Да се коригира хипергликемијата со краткодејствувачки инсулин.
  - Да се третира ефикасно инфекцијата откако ќе се добијат резултати од уринарна, крвна култура и слично.
  - Често е индицирана профилактична терапија за тромбоза со нискомолекуларен хепарин.
  - За калемијата важат истите принципи како кај дијабетична кетоацидоза.

## СПРОВЕДУВАЊЕ ФЛУИДНА И ИНСУЛИНСКА ТЕРАПИЈА

- Дефицитот од вода (6–10 L) треба да се коригира со изотоничен раствор на NaCl
  - 2 литри во првите 2 часа
  - Потоа 500 mL/час додека плазма гликозата е < 15 mmol/L
  - 3.5% раствор на гликоза додека дехидратацијата не се коригира
- Инсулин
  - Почетна доза 20 единици и.в. или 20-25 единици и.м.
  - 5-7 единици и.в. или 6-8 единици и.м. на 1-часовни интервали
  - Кога плазматската гликоза ќе дојде до 12-15 mmol/L се додава долгодејствувачки инсулин
  - По акутна фаза на третманот и стабилизација, пациентот може да се лекува со орални лекови или дури и со контролирана диета
- Калиум
  - Кога ќе почне диурезата, 20-25 mmol калиум се дава преку еден час.

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Liisa Hiltunen and Minna Koivikko. Article ID: ebm00482 (023.012) © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.

1. EBM-Guidelines, 29.6.2004, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)
2. Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.
3. Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година.

## ХИПОГЛИКЕМИЈА КАЈ ЛУЃЕ СО ДИЈАБЕТЕС

- ▶ Цели
- ▶ Критериум за хипергликемија
- ▶ Симптоми на ненадејна адренергична хипогликемија
- ▶ Неврогликопенични симптоми
- ▶ Пациенти со ризик
- ▶ Третман
- ▶ Понатамошен третман
- ▶ Референци
- ▶ Алгоритам 5

### ЦЕЛИ

- Треба да се размислува за можност за хипогликемија кај секој пациент со дијабетес, специјално со тип 1 дијабетес.
- Да се избегне пристап на хипогликемија, дозирањето треба да се провери секогаш кога пациентот има:
  - Симптоми на хипогликемија.
  - Ниско ниво на плазматскиот крвен шеќер ( $< 3.3 \text{ mmol/L}$ ) при домашно мерење.
- Ниски нивоа навечер (плазма гликоза  $< 3.3 \text{ mmol/L}$ ) се особено опасни.
- Третманот на постарите пациенти со сулфониуреа треба да се земе предвид со големо внимание.

### КРИТЕРИУМИ ЗА ХИПОГЛИКЕМИЈА

- Ниско ниво на плазматска гликоза ( $< 3.0 \text{ mmol/L}$  или  $3.3 \text{ mmol/L}$ , адекватно, кај тешка хипогликемија  $< 2.5 \text{ mmol/L}$  или  $2.8 \text{ mmol/L}$ ).
- Карактеристични симптоми за хипогликемија (можат да отсутствуваат, види подолу).
- Симптомите исчезнуваат по давање гликоза.

### СИМПТОМИ НА НЕНАДЕЈНА АДРЕНЕРГИЧНА ХИПОГЛИКЕМИЈА

- Симптоми
  - Палпитации на срцето
  - Потење

- Глад
- Тремор на рацете
- Вознемиреност
- Забележи дека овие симптоми можат да исчезнат со траење на дијабетесот или ако гликозниот баланс бил кон долната граница и пациентот имал повторувани хипогликемиски пристапи. Во последниот случај, зголемување на нивото на крвниот шеќер може за неколку недели или месеци да ги обнови предупредувачките симптоми.
- Ако нивото на крвниот шеќер било високо подолг временски период, некои пациенти можат да развијат симптоми на хипогликемија дури и кога нивото на крвниот шеќер е нормално. Ова може да е резултат делумно на физиолошката адаптација, што може да се коригира со подобрување на гликозаниот баланс. Често причина е стравот на пациентот од хипогликемија како резултат на поранешни искуства. Се препорачува дискусија со пациентот за проблемот.

## НЕВРОГЛИКОПЕНИЧНИ СИМПТОМИ

- Знаци на тешка хипогликемија
  - Главоболка
  - Конфузија
  - Нарушувања во видот, специјално двојни слики
  - Нарушувања на однесувањето на личноста
  - Губење на свеста и грчеви

## ПАЦИЕНТИ СО РИЗИК

- Ризикот за хипогликемија е поголем кај лица со дијабетес што:
  - Имаат добра метаболна контрола и кај кои отсутствуваат симптомите за хипогликемија.
  - Имаат многу ниско ниво на вечерниот крвен шеќер (утринското ниво на крвен шеќер на гладно може да биде дури високо).
  - Имаат физичка активност со поголем интензитет нередовно.
  - Го занемаруваат третманот, најчесто поради погрешно користење алкохол.
  - Порано имале сериозни хипогликемии.
  - Земаат други лекови, кои е можно да ги маскираат симптомите на хипогликемија.
- Запомни за третманот кај постари луѓе со сулфонилуреа и инсулин како ризик-фактор.

## ТРЕТМАН

- Умерените симптоми карактеристични за хипогликемија треба да се третираат со ужини што содржат 10 g гликоза, која брзо се ресорбира. Ако симптомите не исчезнат за 10 минути, треба да се земе уште една ужина.
- Препорачаната ужина содржи:
  - Сируп од концентриран раствор на шеќер (10 коцки шеќер во топла вода), дадено со лажица
  - 1 dL (половина чаша) овошен сок
  - 2 dL (чаша) млеко

- 1 парче овошје
- 1 dL лимонада со шеќер
- 1 dL сладолед
- 3-5 парчиња шеќер
- 1 таблета фруктоза (10 g)
- 1 лажица мед
- 20 g чоколадо
- При јасна хипогликемија дај една ампула глукагон (1 mg). Дозата е иста за возрасни и за деца. Содржината на ампулата се раствора во растворувач што го има во пакувањето и се инјектира супкутано или интрамускуларно.
- За пациенти во несвесна состојба се дава 10% раствор на гликоза како брза инфузија додека пациентот не се освести. Инјекцијата глукагон може да се даде како прва помош. Несвесните пациенти не смее да се форсираат да пијат, но, сепак, концентриран раствор шеќер може да им се понуди со лажица ако нема друг до-стапен третман.

## ПОНАТАМОШЕН ТРЕТМАН

- Потребно е да се проверат лековите што ги добиваат луѓето со дијабетес и да се испитаат причините за хипогликемијата.
  - Ако пациентот е збунет, интоксизиран или во лоша состојба, треба да се хоспитализира поради набљудување за да се избегне повторување на хипогликемијата.
  - По следењето, пациентот може да си оди дома ако состојбата се подобрува и ако се смета дека неговата способност за препознавање на хипогликемија е доволна. Треба да се намали инсулинската доза. Треба да се договори понатамошна контрола кај лекарот или сестрата за да се пронајде причината за хипогликемијата и за да се контролира третманот. На пациентот му се потребни јасни совети.
  - Пациентот постојано треба да носи парче чоколада. Една амула глукагон треба да се чува дома во случај на потреба.
  - Ефектот на сулфониуреата е долготраен. Хипогликемијата предизвикана од сулфониуреа треба да се набљудува најмалку 24 часа.
  - Мали деца треба да се набљудуваат хоспитално и да се разговара со родителите за избегнување вакви состојби во иднина.
- Ако пациентите не се освестуваат и покрај нормализирањето на крвниот шеќер, мора да се хоспитализираат. Ова може да е во состојба на:
  - Оштетување на мозокот како резултат на хипогликемија или
  - Друго етиолошко објаснување за губење на свеста.

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Liisa Hiltunen and Minna Koivikko. Article ID: ebm00480 (023.010) © 2005 Duodecim Medical Publications Ltd.
1. **EBM-Guidelines, 30.9.2004, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.**
3. **Предвидено следно ажурирање до октомври 2006 година.**

# ДИЈАБЕТИЧНА МАКРОАНГИОПАТИЈА

- ▶ Општо
- ▶ Манифестации
- ▶ Референци

## ОПШТО

- Примарната цел на третманот на тип 2 дијабетесот е превенција на развојот на атеросклеротична валвуларна болест (**ннд-В**) со третман на хипергликемијата, хипертензијата, хиперлипидемијата и нарушувањето на коагулацијата.

## МАНИФЕСТАЦИИ

- Коронарната артериска болест е рана компликација на тип 2 дијабетес. Новодијагностицирани пациенти со дијабетес веќе имаат 2-3 пати почесто коронарна срцева болест во споредба со луѓе без дијабетес на иста возраст. Дури и нарушена гликозна толеранција го зголемува ризикот за коронарна артериска болест.
- Појавата на цереброваскуларна болест и особено на периферна артериска болест зависи од времетраењето на дијабетесот.
- Висок крвен притисок, зголемено ниво на инсулин во серумот на гладно, инсулинска резистенција, високо ниво на серумски триглицериди и низок HDL-холестерол се познати ризик-фактори за атеросклероза помеѓу луѓето со тип 2 дијабетес. Заедно со централната дебелина тие се знаци на метаболен синдром.
- Асимптоматски миокарден инфаркт е почест кај луѓе со дијабетес во споредба со оние што немаат дијабетес. Ова се јавува како резултат на автономна дијабетична невропатија.
- Срцевата слабост е 2-5 пати почеста кај луѓето со дијабетес во споредба со општата популација. Ова не може да биде објаснето само со појавата на коронарна артериска болест или хипертензија. Едно објаснување може да биде дијабетично срцево заболување како резултат на метаболно нарушување во срцевата мускулатура, артериоларни промени, срцева фиброза и автономна невропатија.

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-393.

1. **EBM-Guidelines, 9.6.2003, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.**
3. **Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година.**



# ДИЈАБЕТИЧНА ОЧНА БОЛЕСТ, СО ПОСЕБЕН ОСВРТ НА ДИЈАБЕТИЧНА РЕТИНОПАТИЈА

- ▶ Цели
- ▶ Епидемиологија
- ▶ Патогенеза
- ▶ Клиничка слика
- ▶ Третман
- ▶ Скрининг
- ▶ Референци
- ▶ Алгоритам 6

## ЦЕЛИ

- Да се разбере важноста на редовните испитувања на очното дно кај луѓето со дијабетес (**ннд-В**; скрининг и ран третман на дијабетична ретинопатија може да превенира значителен инвалидитет), можноста да се утврдат промените на очното дно со офталмоскоп или подобро со фундус-фотографии, да се испрати пациентот навреме кај офталмолог и да се мотивира пациентот да одржува добра метаболна контрола заради зачувување на очите.

## ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

- Најчесто системско заболување што ги засега очите, главно ретината и примарно нејзините најмали крвни садови, капиларите (микроангиопатија).
- Исто така ги засега и другите делови на окото (види за катаракт; може да предизвика повторувачка корнеална ерозија).
- Процентата фреквенција на дијабетесот се движи до 3 % кај западната популација.
- Дијабетичната ретинопатија е водечка причина за стекнато слепило кај луѓе во активна возраст во сите индустријализирани земји и трета најчеста причина за оштетен вид кај пациенти со возраст над 65 години (по макуларната дегенерација и глаукомот, кои се во врска со возраста).
- Преваленцијата и тежината на дијабетичната ретинопатија зависат од типот на болеста (тип 1 или 2), нејзиното траење и од степенот на гликемиска контрола. Другите ризик-фактори се системска и дијастолна хипертензија, дислипидемија, нефропатија и инфекции. Пубертетот, бременоста и социоекономските фактори исто така имаат влијание.
- Некој степен на ретинопатија се јавува речиси кај сите (80–95%) пациенти со тип 1 дијабетес по 15-20 години од дијабетесот и околу половина од нив имаат пролиферативна ретинопатија. Некои промени се јавуваат речиси кај 70–80% од пациентите со тип 2 дијабетес по 15 години и околу 20% веќе имаат некакви промени за време на дијагнозата на дијабетесот.

- Околу 20% од оние на инсулинска терапија и помалку од 10% од оние на диета и орални лекови развиваат пролиферативна ретинопатија кај тип 2 дијабетес.
- Клинички значаен макуларен едем (види подолу) се јавува помеѓу 10% и 25% од луѓето со дијабетес по 20 години траење на дијабетесот.

## ПАТОГЕНЕЗА

- Ретиналните васкуларни промени се предизвикани од хипергликемијата и зависни се од високиот крвен притисок и од дислипидемијата, која ги менува компонентите на крвта, ендотелните клетки на капиларниот ѕид (активно хормонско ткиво, одговорно за крвноретиналната бариера), перицити (контракtilно ткиво) и базалната мембрана (скелетон). Сидовите на крвните садови стануваат слаби и пропустливи и им дозволуваат на плазмата и на целокупната крв да поминуваат во ретината предизвикувајќи едем, липидна ексудација и крвавење. Слабоста и смртта на перицитите дозволуваат преполнување на капиларите, што води до микроаневризми. Затворањето на капиларите може да биде предизвикано од еритроцитите (зголемена ригидност), тромбоцитите и од леукоцитите (зголемена лепливост). Бидејќи фибринолитичкиот систем кај дијабетесот е оштетен, капиларите остануваат затнати, што води до локално видливи ирегуларни слоеви од капилари, интраретинални микроваскуларни абнормалности (ИРМА), венски налели и микроинфаркти (“cotton wool spots”) и, евентуално, до ангиогенеза и пораст на нови крвни садови на врвот на оптичкиот нерв или на ретината околу деловите со затворени крвни садови што страдаат од хипоксија. Новите крвни садови се пропустливи и предизвикуваат колапс на витреалната содржина, која тогаш се откачува од ретината. Ова предизвикува тракција на новите крвни садови, кои растат на задната површина од витреусот и некои крвни садови може да пукнат и да крвават. Ова исто така предизвикува тракција на ретината, особено ако оваа фиброваскуларна пролиферација е проширена. Тие можат да предизвикаат тракционо одлепување на ретината. Одлепената ретина и големите делови со капиларни налели, исто така, можат да предизвикаат ангиогенеза и нови формации на крвни садови во предниот коморен агол и да водат до неоваскуларен глауком.

## КЛИНИЧКА СЛИКА

- Ниедна од промените (микроаневризми, крвавење, едем, липидни ексудати, ИРМА, ретинални микроинфаркти, венски налели, нови крвни садови на врвот од оптичкиот нерв, витреално крвавење, фиброваскуларна пролиферација) не се патогномонични за дијабетична ретинопатија, но создаваат типична клиничка слика на дијабетична ретинопатија, која може да биде поделена на две главни групи: околна ретинопатија (или сега непролиферативна ретинопатија) карактеризирана со сите промени во различни комбинации, освен појава на нови крвни садови и нивните последици; и пролиферативна ретинопатија (со нови крвни садови и соодветните последици).
- Може да се прегледува преку добро дилатирани зеници со офталмоскоп или преку фундус-фотографи.

## КЛАСИФИКАЦИЈА НА РЕТИНОПАТИЈА

1. Нема дијабетична ретинопатија (нема промени во прилог на дијабетес).
2. Лесна непролиферативна дијабетична ретинопатија (само микроаневризми и/или

мали крвавења што не можат да се разликуваат од микроаневризми (модификација)).

3. Умерена непролиферативна дијабетична ретинопатија (повеќе од само микроаневризми, но помалку од тешка непролиферативна дијабетична ретинопатија).
4. Тешка непролиферативна дијабетична ретинопатија (порано се нарекувала пре-пролиферативна ретинопатија; која било од следните лезии присутни во моментот со правилото 4-2-1: повеќе од 20 интратретинални крвавења во секој од 4-те квадранти; дефинитивни венозни наслаги во 2+ квадранти; проминентни интратретинални микроваскуларни абнормалности во 1+ квадрант; и без знаци за пролиферативна ретинопатија).
5. Пролиферативна ретинопатија (лесна, умерена или тешка со високоризични карактеристики (HRC) за загуба на видот).
6. Напредната дијабетична очна болест (витреално крвавење, тракционо ретинално одлепување, неоваскуларен глауком).

### Класификација на макуларен едем

1. Без макуларен едем
2. Присутен макуларен едем
  - Лесен дијабетичен макуларен едем (постои малку макуларно заматување или тврди ексудати на задниот пол, но далеку од центарот на макулата).
  - Умерен дијабетичен макуларен едем (ретиналното заматување или тврдите ексудати се приближуваат кон центарот на макулата, но не го зафаќаат центарот).
  - Тежок дијабетичен макуларен едем (ретиналното заматување или тврдите ексудати го зафаќаат центарот на макулата).

## ТРЕТМАН

### I Гликемиска контрола

- Добра гликемиска контрола кај тип 1 и тип 2 дијабетесот ги намалува инциденцата и прогресијата на дијабетичната ретинопатија. Ова е добро покажано во двете групи примарна и секундарна превентивна група.

### II Друга медицинска терапија

- Постојат некои докази дека АКЕ-инхибиторите имаат корисен ефект на ретиналните крвни садови, ендотелните клетки и ја забавуваат прогресијата на дијабетичната ретинопатија. Овој ефект е независен од ефектот на снижување на крвниот притисок. Но, ова сè уште, само по себе, не е индикација за почнување терапија со АКЕ-инхибитори.
- Крвниот притисок треба да се снижува со лекови ако е повторувано 135/85 mmHg или повисок.
- Ацетилсалицилна киселина (АСА) нема некои јасни ефекти на прогресијата на дијабетичната ретинопатија било сама или со dipyridamole. Тоа се однесува на ticlopidine иако појавата на микроаневризми била лесно намалена во третираната група. Сепак е важно да се забележи дека нема контраиндикации за АСА кај пациенти со дијабетична ретинопатија кога тоа е индицирано за кардиоваскуларно заболување.

- Нови перорални лекови што го засегаат вазоендотелниот фактор на растење, VEGF, кој е поврзан со зголемена пропустливост на крвните садови и ангиогенеза кај дијабетична ретинопатија, стауроспорин и LY 333531 сè уште се испитува во студии што се во тек. Тие се селективни инхибитори на протеин киназа С бета преку кои функционира VEGF. Прелиминарните резултати беа ветувачки.

### III Ласерски третман

- Редовно испитување на очите е потребно за идентификација на пациенти што имаат потреба за ласерски третман (**ннд-В**; скрининг и ран третман на дијабетична ретинопатија може да превенира значителен инвалидитет).
- Повремен ласерски третман за пролиферативна ретинопатија превенира визуелни оштетувања, слепило кај 95% од пациентите со HRC за загуба на видот (**ннд-В**; скрининг и ран третман на дијабетична ретинопатија може да превенира значителен инвалидитет).
- Индикации за ласерски третман
  - Клинички сигнификантен макуларен едем (CSME) (види подолу).
  - Пролиферативна ретинопатија: ургентно кога се присутни ризик-факторите за тешка загуба на видот.
  - Земи предвид кај тешка пролиферативна дијабетична ретинопатија, кај пациенти со тип 1 и тип 2 дијабетес, ако редовните прегледи не се можни.
- Дефиниција на клинички значаен макуларен едем
  - Заматување на ретината (едем) со или без липидна ексудација најмалку 500  $\mu\text{m}$  од центарот на фовеата (околу: 1/3 диск дијаметар).
  - Заматување на ретината, големина најмалку еден диск дијаметар и зафаќање на регион од еден диск дијаметар од центарот на фовеата.
- Дефиниција на карактеристиките за висок ризик за загуба на видот
  - Нови крвни садови на оптичкиот диск или на еден диск дијаметар од него, кои покриваат најмалку една третина од просторот на дискот.
  - Нови крвни садови на дискот помали од горните, или на друго место на ретината кога зафаќаат најмалку една половина од просторот на дискот, со преретинални или витреални крвавења.
  - Преретинални или витреални крвавења во големина од најмалку еден диск дијаметар.
- Кај дијабетичната макулопатија се прават од десетици до стотици ласерски точки, кај пролиферативна ретинопатија се потребни 1.000 или дури неколку илјади точки. Кај пациенти со високоризични карактеристики за загуба на видот се изведува целосна панретинална фотокоагулација и кај другите со лесна до умерена пролиферативна ретинопатија, под и околу пределот или модифицирана панфотокоагулација.
- Во неколку проспективни, рандомизирани, мултицентрични студии е покажан ефектот на ласерскиот третман.
- Кај дијабетична макулопатија резултатите не се секогаш значајни како кај пролиферативната ретинопатија, но ласерскиот третман успева да ги стопира визуелните нарушувања кај околу 60% од пациентите, видот се подобрува кај околу 20% и се влошува независно од терапијата кај 20%.
- Проценето е дека десет милиони луѓе со дијабетес го зачувале видот како резултат на ласерски третман. Овој ефект во моментот не може да се постигне на ниеден друг начин.
- Со витректомија е можно да се поврати видот кај повеќето пациенти со постојани

витреални хеморагии или кај оние со тракциони ретинални одлепувања што ѝ се закануваат на макулата. Ако макулата била одлепена долго време и ако очното дно и/или оптичкиот нерв се атрофични, или постои макуларно оштетување со изразени капиларни и артериоларни оклузии, исходот може да биде лош дури и кога оптичкиот медиум останува чист.

#### IV Индикации за витреална хирургија

- Нересорптивни витреални крвавења
- Тракциони ретинални одлепувања што ѝ се закануваат на макулата
- Комбинација од горните две индикации
- Неможност за комплетирање на ласерскиот третман
- Агресивна пролиферативна ретинопатија и покрај спроведената панретинална фотокоегулација

#### СКРИНИНГ

- Дијабетичната ретинопатија ги исполнува сите критериуми за болест што треба ефективно да се бара (скрининг): дефинирана популација, добропознат клинички тек и достапност на ефективен третман (**ннд-В**; скрининг и ран третман на дијабетична ретинопатија може да превенира значителен инвалидитет).
- Очните дна на сите луѓе со дијабетес мора да се прегледуваат редовно, по можност со фотографија (офталмоскопијата не е сензитивна, особено кога се прави од неофталмолог).
  - Честота на испитувања
- Правило: во почетокот и потоа секоја година.
- Со некои важни особености:
  - Кај деца, ретинопатијата не е вообичаена пред пубертетот. Годишни испитувања почнуваат кога ќе се забележат први знаци на пубертет како практично правило од 10-годишна возраст па натаму. Слика без ретинопатија е позитивна порака за младите пациенти.
  - Кај возрасни со тип 1 и тип 2 дијабетес на инсулинска терапија, редовни испитувања се прават секоја или секоја втора година додека не се откријат првите промени, тогаш годишно или почесто ако се присутни ризик-фактори (лоша гликемиска контрола, нефропатија, дислипидемија). Во текот на бременоста, еднаш секој триместар.
  - Кај луѓето со тип 2 дијабетес на орални лекови без промени на очното дно (потврдено со висококвалитетни фотографии): на двегодишен интервал.
  - Кај оние на диетален режим и без промени (потврдено со висококвалитетни фотографии): на тригодишен интервал.
  - Кај оние со мали промени: годишно или почесто ако се присутни ризик-факторите за тешка непролиферативна ретинопатија.
- Не чекај да се појават визуелни оштетувања пред да го испратиш пациентот кај офталмолог за проверка или за третман.
- Редовни прегледи на очното дно можат да се извршуваат и од дијабетолог додека не се утврди постоење на повеќе од лесна непролиферативна ретинопатија. Тогаш префрли го пациентот кај офталмолог.
- Кај фотографскиот скрининг мора да постои консултација помеѓу дијабетолог, лекар од општа практика и офталмолог.

## РЕФЕРЕНЦИ

1. A. DDCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–86
2. A. UKPDS UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes UKPDS 33. *Lancet* 1998;12:837–53
3. A. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus randomized prospective 6 year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103–17
4. B. The EUCLID Study Group. The effect of lisinopril on retinopathy in people with insulin dependent diabetes mellitus, IDDM. *Diabetologia* 1997;40(Suppl):A500
5. B. Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study Group. Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS Report No 8. *Ophthalmology* 1991;98:757–65
6. B. The Damad Study Group. Effect of aspirin alone and aspirin plus dipyridamole in early diabetic retinopathy. A multicentre randomized controlled clinical trial. *Diabetes* 1989;38:491–8
7. B. The TIMAD Study Group. Ticlopidine treatment reduces the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1577–83
8. C. Ishii H, Jirousek MR, Koya D, et al. Amelioration of vascular dysfunction in diabetic rats by an oral PKC inhibitor. *Science* 1996;272:728–31
9. C Aiello LP, Bursell S E, Clermont A, et al. Vascular endothelial growth factor induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective b isoform selective inhibitor. *Diabetes* 1997;46:1473–80
- 10.A. British Multicentre Study Group. Photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. A randomized controlled clinical trial using the xenon arc. *Diabetologia* 1984;26:109–15
- 11.A. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study DRS findings. DRS report number 8. *Ophthalmology* 1981;88:583–600
- 12.A. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991;98:7666–785
- 13.A. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Report No 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796–1806
- 14.A. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous haemorrhage in diabetic retinopathy. Four year results of randomized trial. Diabetic Retinopathy Study Report 5. *Arch Ophthalmol* 1990;108:958–64
15. Bachmann MO, Nelson SJ. Impact of diabetic retinopathy screening on a British district population: case detection and blindness prevention in an evidence-based model. *J Epidemiol Community Health*. 1998 Jan;52(1):45-52. Review.
16. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-988259. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
17. Bachmann M, Nelson S. Screening for diabetic retinopathy: a quantitative overview of evidence, applied to the populations of health authorities and boards. *Health Care Evaluation Unit* 1996;1–46
18. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-978032. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
19. Wilkinson CP, Ferris III FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, Dills D, Kampik A,

Pararajasegaram R, Verdaguer JT, representing the Global Diabetic Retinopathy Project Group: Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110: 1677-1682.

1. EBM-Guidelines, 7.7.2004, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)
2. Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.
3. Предвидено следно ажурирање до јули 2006 година.

## ДИЈАБЕТИЧНА НЕВРОПАТИЈА

- ▶ Базични правила
- ▶ Симетрична и асиметрична полиневропатија
- ▶ Дијабетична амиотрофија (= проксимална невропатија)
- ▶ Дијабетична торакална радикулопатија
- ▶ Мононевропатија и мултипна мононевропатија
- ▶ Автономна невропатија
- ▶ Третман на дијабетична невропатија
- ▶ Поврзани докази
- ▶ Референци

### БАЗИЧНИ ПРАВИЛА

- Појава на некои форми на невропатија кај луѓето со дијабетес
  - Околу 25% имаат симптоми.
  - Од 75 до 80% имаат супклиничка невропатија (дијагностицирана во склоп на клиничките испитувања или како абнормалности на ЕМГ<sup>12</sup>).
- Дијагнозата на дијабетичната невропатија се базира на дијагноза на дијабетесот, типични симптоми и клинички наоди, како и исклучување други причини што водат до невропатија. Невропатијата објективно може да се верифицира со ЕМГ.
- Невропатијата може да биде прв знак на тип 2 дијабетес.

### СИМЕТРИЧНА И АСИМЕТРИЧНА ПОЛИНЕВРОПАТИЈА

- Болките почнуваат преодоминантно дистално, парестезии и дизестезии
- Мускулни грчеви
- Тетивните рефлекс се слаби или отсутни
  - Ахиловиот тетивен рефлекс прв е засегнат
- Сензорни нарушувања
  - Прво се засегнати чувствата за вибрација и позиција во долните екстремитети, другите сензорни функции подоцна. Чувството за допир се испитува со монофиламент.
- Мускулна слабост кога болеста прогредира
- Чувство на вознемиреност во нозете

12 ЕНМГ= електромиографија

## ДИЈАБЕТИЧНА АМИОТРОФИЈА (ПРОКСИМАЛНА НЕВРОПАТИЈА)

- Вообичаено постојат асиметрична слабост и мускулна атрофија на натколениците и на феморалната регија, придружени со задни и феморални болки.
- Типично пациентот е во средни години или постар, со лошо регулиран дијабетес. Состојбата значително се подобрува за 6-18 месеци со воспоставување добро балансиран третман.

## ДИЈАБЕТИЧНА ТОРАКАЛНА РАДИКУЛОПАТИЈА

- Состојбата потешко се препознава иако не е ретка.
- Почнува на возраст од 50 до 70 години кај тип 2 дијабетес.
- Симптоми
  - Водечки симптом е тешка унилатерална болка во торакалната регија, која достигнува максимален интензитет за неколку дена.
  - Може да има сензорен дефект во зесегнатата регија, а понекогаш и регионална слабост во торакалните или абдоминалните мускули.
  - Нема моторни симптоми или наоди од страна на екстремитетите.
  - Пациентите често губат тежина.
- Мора да се води сметка за срцеви и за абдоминални заболувања во диференцијалната дијагноза.
- Болеста често се повлекува спонтано.

## МОНОНЕВРОПАТИЈА И МУЛТИПНА МОНЕВРОПАТИЈА

- Најтипични мононевропатии предизвикани од дијабетесот се:
  - Болна невропатија на феморалниот нерв, предизвикува слабост на квадрицепсот, која спонтано се повлекува.
  - Невропатија на окуломоторниот нерв без пупиломоторен дефект.
- Можат да се јават нарушувања и во другите периферни нерви како поединечни или мултипни мононевропатии. Овие обично се повлекуваат за неколку недели или месеци.

## ДИЈАБЕТИЧНА ОФТАЛМОПЛЕГИЈА

- Нарушување во очните движења предизвикано од дијабетична невропатија.
- Најчесто засегнат нерв е окуломоторниот нерв, поретко абдуценс (n.abducens) или трохлеарниот нерв (n.trochlearis).
- Често спонтано заздравува.

## АВТОНОМНА НЕВРОПАТИЈА

### Симптоми и наоди

- Намалена или загубена варијација на пулсните вредности
- Постурална хипотензија
- Нарушувања во интестиналната функција, пролив, затвор
- Нарушувања во гастричниот мотилитет, гастропареза, гадење по оброци



- Уринарни нарушувања
- Еректилна дисфункција
- Нарушувања во потењето, промени во кожата
- Намалување или исчезнување на симптомите на хипогликемија
- Променета контрола на бубрежниот натриум, дијабетичен едем, аритмии

### Дијагноза

- Анамнеза (симптоми, контрола на дијабетесот, алкохол)
- Клиничко испитување
- Мускулна атрофија
- Во текот на ортостатскиот тест порастот на пулсниот бран е отсутен или систолниот притисок се намалува повеќе од 20 mmHg
- Пулс во мир над 90/мин. може да сугерира за автономна невропатија
- Се користат неколку дијагностички тестови, најкорисни се намалување на варијабилноста на пулсниот бран во текот на форсирана инхалација и ексхалација и ортостатскиот тест.

### ТРЕТМАН НА ДИЈАБЕТИЧНА НЕВРОПАТИЈА

- Оптимална контрола на дијабетесот е база на превенцијата и на третманот на дијабетичната невропатија.
- Мононевропатијата и радикулопатијата обично се повлекуваат спонтано.
- Во третманот на невропатската болка се користат трициклични антидепресиви (и аналетиси) (**ннд-А**; трициклични антидепресиви и веројатно интравенски и локален lidocaine, интравенски кетамине, carbamazepine и топичен аспирин се ефикасни за периферна невропатска болка, а орални кортикостероиди се ефикасни за комплексен регионален синдром на болка. Кај 30% од пациентите со невропатска болка на кои им се даваат антидепресиви ќе се постигне најмалку 50% намалување на болката, 30% ќе имаат минорни несакани реакции и 4% ќе мораат да го прекинат третманот поради мајорни несакани ефекти). Carbamazepine и gabapentine можат да бидат корисни (**ннд-В**; антиконвулзивите можат да бидат ефикасни кај дијабетичната невропатија). Levomepromazine може да биде добар избор навечер во мала доза (5-25 mg) поради својот седативен ефект. Ефикасноста на физикалниот третман сè уште не е докажана.
- Локалниот capsaicin може да биде ефикасен (**ннд-В**; локален capsaicin може да биде ефикасен во различни болни состојби што ја засегаат кожата).
- Третманот на автономната невропатија вообичаено е симптоматски.
  - Треба да се обезбеди доволен волумен на течност кај ортостатска хипотензија со минералокортикоиди.
  - Гастропарезата се подобрува со metoclopramide или cisapride (да се почне само од специјалист бидејќи овој лек предизвикува значајно продолжување на QT-интервалот и поради тоа има ризик од аритмија), или ако ова предизвика дијареја, со erythromycin во мали дози.
- Пушењето ја влошува невропатијата.

### ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- Нема цврсти докази за ефикасноста на селективни серотонински реуптаке инхибитори во третманот на хронична болка (**ннд-С**; нема цврсти докази за ефикасноста

на селективните инхибитори за повторно преземање на серотонинот (SSRIs) во третманот на хроничната болка).

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Kingery WS. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain* 1997;73:123-139
  2. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-980065. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
  3. McQuay JH, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996;68:217-227
  4. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-978044. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
  5. Wiffen P, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD001133. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently.
  6. Zhang WY, Li Wan Po A. The effectiveness of topically applied capsaicin: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:517-522
  7. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-968401. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
  8. Jung AC, Staiger T, Sullivan M. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors for the management of chronic pain. *J Gen Int Med* 1997;12:384-389
  9. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-970784. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
1. **EBM-Guidelines, 18.5.2004, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)**
  2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.**
  3. **Предвидено следно ажурирање до мај 2006 година.**

# ТРЕТМАН НА ДИЈАБЕТИЧНО СТАПАЛО

- ▶ Цели
- ▶ Скрининг за проблеми на стапалата и препознавање на пациенти со ризик
- ▶ Испитување на стапалата на пациенти со дијабетес
- ▶ Третман на позициски деформитети
- ▶ Површни габични и бактериски инфекции
- ▶ Индикации за хоспитален третман на улцерации на стапалата
- ▶ Третман на улцер на стапалото
- ▶ Длабоки инфекции (*osteitis* и *celulitis*)
- ▶ Charcot -ова невроартропатија
- ▶ Совети за третман за пациентите со дијабетес
- ▶ Критериуми за квалитет
- ▶ Референци
- ▶ Алгоритам 7

## ЦЕЛИ

- Стапалата на пациентите со дијабетес треба да се прегледуваат редовно. Особено треба да се следат пациентите со ризик.
- Подијатарот треба да има улога во третманот на стапалата на пациенти со дијабетес и во нивната едукација (**ннд-С**; едукацијата на пациентите може да ги намали улцерите на стапалата и ампуациите кај пациенти со висок ризик).
- Инфекции на кожата треба да се третираат рано и ефикасно.
- Намалување на притисок на одредени точки на стапалата со разни помагала може да помогне кај хронични рани (**ннд-В**; соодветни влошки можат да бидат ефикасни во превенција на тотален контакт на местото на улцерот во неговото заздравување).
- Критична исхемија треба да биде препознаена и третирана од васкуларен хирург.
- Charcot-ова невроартропатија треба да се препознае и брзо да се третира.

## СКРИНИНГ ЗА ПРОБЛЕМИ НА СТАПАЛАТА И ПРЕПОЗНАВАЊЕ НА ПАЦИЕНТИ СО РИЗИК

- Стапалата на сите пациенти со дијабетес треба да се прегледуваат еднаш годишно.
  - Особено е важно да се прегледаат стапалата на пациентите со тип 2 дијабетес и на оние со тип 1 дијабетес над 30-годишна возраст чие заболување трае повеќе од 15 години.
- Подијатарот или специјализирана медицинска сестра треба да ги изведува скрининг-прегледот и едукацијата на пациентот (**ннд-С**; едукацијата на пациентите може да ги намали улцерите на стапалата и ампуациите кај пациенти со висок ризик).

- Пациентите со ризик треба да се препознаваат на база на наодите и треба да се следат често (и од докторот, не само од медицинските сестри).
  - Претходни улцери и инфекции
  - Калус (кожно здебелување) (ризикот за улцери е зголемен кај оние кај кои има темно крвавење во калусот)
  - Размекнување и меури на кожата
  - Деформитети на стапалото и на прстите
    - Pes transversoplanus предиспонира појава на калус или улцер на средината на кружниот дел од стапалото
    - Здебелени прсти како чекан (батичасти)
    - Hallux valgus
    - Проминентна метатарзална коска на базата на стапалото
  - Намалено чувство за допир (невропатија)
  - Намалена циркулација на стапалата, претходна васкуларна хирургија
  - Ризикот за лезија на стапалата се зголемува со:
    - Лоша гликемиска контрола
    - Ретинопатија со закана по видот
    - Нефропатија
    - Пушење
    - Лоша хигиена на стапалата
  - Раните на пациенти со дијабетес што се врзани за кревет треба да се превенираат од развој на улцери со често менување на позицијата. Кожата треба да се проверува секојдневно.

## ИСПИТУВАЊЕ НА СТАПАЛАТА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ДИЈАБЕТЕС

- Барај знаци за невропатија (**ннд-В**; едукација на пациентите и добро организирана и редовна грижа со брзо префрлање до соодветен, организиран, мултидисциплинарен тим изгледа дека го намалува морбидитетот од улцери).
  - Пецкање, парестезии, грчеви, замор, губење осетливост, болка и хиперестезија се знаците за сензорна невропатија.
  - Исчезнување на чувството за вибрација, отсуство на Ахиловиот тетивен рефлекс и ослабнато чувство за допир се најлесно препознатливите знаци за невропатија.
- Испитување на чевлите и нивната соодветност.
  - Дали чевлите што ги носи ги употребува во работни денови или ги употребува повремено?
  - Дали се чевлите доволно големи (= должината на стапалото + 1-1.5 цм)? Дали постои растегнување околу првиот и вториот прст? Каде е работ на поставата?
  - Дали се чорапите со соодветна големина и направени од мек памук?
- Испитај ја циркулацијата.
  - Дали постојат симптоми на клаудикација?
  - Ладни стапала и тенка, сјајна и црвенкаста кожа сугерира слаба артериска циркулација.
  - Треба да се аускултираат феморалните артерии и да се палпираат периферните артерии. Значајна макроангиопатија може да биде исклучена ако периферните пулсации се јасно опипливи.
  - Автономната невропатија го зголемува артериовенското шантирање што прави ста-

- палата да се чувствуваат топли на рака и вените полни. И покрај тоа што изгледа дека крвниот протек е добар, кислородното снабдување на ткивата е намалено.
- Доплер-стетоскоп може да се користи во евалуација на периферниот крвен протек. Намален потколеничен притисок секогаш е забележителен наод. Погрешно висок потколеничен притисок може да се измери кога е присутна медијална склероза, но бавен (ниска фреквенција) и еднофазен пулсен звук укажуваат на слаб крвен протек. Ишемијата е критична ако потколеничниот притисок е под 60 mmHg или односот потколенично-рачен притисок е под 0.50 и пациентот има болка или улцер. За ишемија на долни екстремитети.
  - Погледни за знаци за тарзални деформитети, промени на кожата, промени на ноктите, улцери и лацерации (исто така помеѓу прстите) и инфекции.
  - Габична култура треба да се земе ако е сомнително за кандида.
  - Боцкање на кожата на местата на притисок.
  - Огледало или педографија може да помогне во распознавање на местата на притисок.

### ТРЕТМАН НА ПОЗИЦИСКИ ДЕФОРМИТЕТИ

- Соодветни чевли, ако е потребно направени во специјални фабрики или кај мајстори.
- Хигиена на кожата и редовно омекнување.
- Вежби за стапалата и шетање.
- Влошките доведуваат до ослободување од притисок и тежина или се направени биомеханички да го стимулираат стапалото.
- Исправање, влошки за прстите, пополнување.
- Редовно отстранување на кожните здебелувања.
- Хируршки третман: корекција на здебелен прст, отстранување на hallux valgus, метатарзална ресекција.

### ПОВРШНИ ГАБИЧНИ И БАКТЕРИСКИ ИНФЕКЦИИ

- Дијагноза на габичната инфекција треба да се базира на габична култура, која се изведува по заздравување на каква било бактериска инфекција.
  - Топичен третман се врши на просторот помеѓу прстите (imidazole или terbinafine).
- Онихомикоза и т.н. мокарина-стапало (tinea pedis) бара орална терапија (terbinafine или itraconazole). Онихомикоза што е ограничена на врвот на нокотот (надворешната третина) може да се лекува со аморолфин лак за нокти.
- Инфективниот екцем често се јавува по габична инфекција.
  - Гноен екцем помеѓу прстите и на метатарзусот со ненадеен почеток.
  - Антибиотици насочени кон Staphylococci се почнуваат што е можно порано (cephalexin 500 mg X 3).
  - Калиумперманганат бањи (1:10.000) и во гнојната фаза на пустили-крем, кој содржи кортикостероид и антибактериски агенс со влажни облоги од физиолошки раствор одозгора. Облогите се менуваат или влажнат на секои 4–6 часа.
- Паронихија (paronychia) (со враснат нокот) кај пациентите со дијабетес бара сериозно внимание. Обично причина се погрешно сечење нокти или тесни чевли.
  - Антибиотици (cephalexin 500 mg X 3) се индицирани во раната фаза.
  - Бањи со калиумперманганат. Neomycin и bacitracin треба да се избегнуваат поради ризик од алергија.

- Ако паронихијата стане хронична, работ од нокотот треба да се исече и коренот на нокотот да се фенолизира. Можни се гранулации во вдлабнувањето. Процедурата не може да се изведе со локална анестезија ако циркулацијата во стапалото е јасно оштетена.
- Пациентот се учи да ги сече ноктите на друг начин. Подијатарот може да го коригира растењето на ноктите со соодветни справи.

## ИНДИКАЦИИ ЗА ХОСПИТАЛЕН ТРЕТМАН НА УЛЦЕРИ НА СТАПАЛАТА

- Длабок улцер, кој веројатно се простира со коската или зглобот
- Температура или лоша општа состојба
- Целулит повеќе од 2 цм дијаметар околу инфицираниот улцер
- Тешка (критична) исхемија
- Пациентот не е способен да ги следи советите за третман на рана
- Лоши услови за третман (хигиена, семејна состојба)
- Индикации за консултација со специјалист се следните:
  - Улцерот на покажува знаци за заздравување за две недели.
  - Пулсовите не се палпабилни на стапало со улцер.

## ТРЕТМАН НА УЛЦЕР НА СТАПАЛО

- Дури и мали повреди треба да се третираат и следат.
- Нивото на крвниот шеќер треба да се одржува колку што е можно во нормални граници.
- Невропатскиот улцер често се јавува на место на калус или плускавец и е обиколен со хиперкератотична кожа.
  - Ослободување од притисок на засегнатото место е најважниот третман.
  - Улцерот ќе заздраве за околу 1-1.5 месец без движење. Третманот се врши во единица што има искуство со вакви состојби. Длабока инфекција бара дренажа, тешка исхемија, прекината кожа на стапалото или на ногата, тежок оток на стапалото, чест следено со лоша соработка, слаб вид, проблеми со тежината се контраиндицирани за прекин на третманот.
  - Влошки дадени за отстранување на притисокот се алтернатива и може да се подготват од подијатар или од ортопедски техничар.
- Исхемичниот улцер се јавува на врвот на прстите, помеѓу прстите, на надворешниот раб на стапалото или на петицата. Околната кожа е тенка.
  - Можноста за васкуларен хируршки третман мора веднаш да се обезбеди кај критична исхемија.
  - Може да бидат потребни влошки за ослободување од притисок или специјални чевли.
  - Може да биде потребен престанок на движењето за улцер на работ или на врвот на стапалото.
  - Важно е распознавање на остеит кај длабоките улцери (види подоцна).

### Локален третман

- Хиперкератозата околу невропатскиот улцер мора да се отстранува еднаш неделно.
- Црната база на улцерот, некротичното ткиво, се отстранува со пинцета или со скал-

пел. Ако е потребно, се користи локален анестетик.

- Заздравување на загнати длабоки улцери се забрзува со ензимот (Varidase® или Iruhol®). Тој се дава во облога од физиолошки раствор, кој се менува или навлажува на секои 8(–12) часа.
- Бања со калиумперманганат (1:10.000) е добра локална антимикуробна терапија.
- Длабоки рани можат да се дренираат со dextranomer-паста (Debrisan®) (**ннд-В**); Hydrogel се чини дека ја зголемува честотата на заздравување кај дијабетичните улцери на стапалата) или со газа (Sorbact®). Откако улцерот ќе се исуши, cadexomer iodine (Iodosorb®) може да се користи за понатамошен третман.

## АНТИБИОТСКИ ТРЕТМАН

- Индициран е речиси кај сите улцери што достигнуваат до мускулниот слој и кај улцери обиколени со инфекција на мекото ткиво (чисто црвенило на кожата).
- Потребно е да се направи бактериска култура на течноста екскретирана од ткивото на базата на длабокиот улцер откако ќе се отстранат гнојот и некротичното ткиво.
  - Cephalixin или цефадроцил 500 mg X 3 или
  - Clindamycin 150 mg X 3 или
  - Cloxacillin 500 mg X 4.

## ДЛАБОКИ ИНФЕКЦИИ (OSTEITIS И CELLULITIS)

### Osteitis

- Длабочината на улцерот (коската може да се детектира со сонда што оди до дното на улцерот), проодна фистула и обилна секреција индицираат остеит.
- Промените кај остеитот стануваат видливи на радиографија по 2-6 недели, понекогаш дури и подоцна.
- Сондирање и радиографија се често доволни како примарно испитување.
  - Ако сондата удри во коската, третирај го улцерот како да има остеит.
  - Ако сондата не може да ја досегне коската, се даваат антибиотици како за мекоткивна инфекција. Повтори ја радиографијата и евалуирај го третманот за две недели. Ако се види остеит на радиографијата или улцерот сè уште секретира, улцерот треба да се третира како остеит.
- CRP<sup>13</sup> ќе порасне кај акутна инфекција. Кај хроничен остеит, CRP е често нормален, а седиментацијата е лесно зголемена.
- Треба да се консултира специјалист во врска со третманот на остеитот.
  - Во акутната фаза, на пример, clindamycin 450 mg X 4 и.в. + ciprofloxacin 500 mg X 2 орално.
  - Третманот може да се продолжи со clindamycin 150 mg X 4 орално.
  - Антибиотскиот третман треба да продолжи по клиничкото заздравување и заздравување на улцерот уште 1-2 месеца, понекогаш дури и со години.

### Cellulitis

- Cellulitis со висока температура, личи на erysipelas, секогаш треба да се третира хоспитално со и.в. антибиотици.
  - Во тешки случаи третманот е со имипенем или трета генерација цефалоспо-

13 CRP= C реактивен протеин

- рини + clindamycin во болница.
- Во средни случаи третманот е со cefuroxime 1.5 X 3 и.в. + clindamycin 150–300 mg X 4 орално во здравствен центар. Третманот може да се продолжи орално (clindamycin) откако ќе се намали температурата и ќе се смири инфекцијата (CRP е корисен). Целокупното траење на антибиотскиот третман е 2-4 недели.
  - Penicillin G може да се користи во третманот на умерен erysipelas, ако не постои дијабетична невроангиопатија или макроангиопатија кај стапалата на пациентот.

### Charcot-ова невроартропатија

- Состојбата често вклучува брзо и прогресивно фрагментирање на коските, повреда на зглобовите, предиспозиција на сублуксација и луксација, и може да се јави кај неисхемично стапало на пациент со долгогодишен дијабетес.
- Први симптоми се оток, блага болка, покачена температура и понекогаш црвенило на стапалото. Радиографските промени се видливи во доцниот стадиум на болеста. Колапсот на сводот на стапалото како резултат на деструкција на тарзометатарзалниот зглоб е типичен.
- CRP и седиментацијата се нормални; може да биде зголемена серумската алкална фосфатаза.
- Дијагнозата може да се потврди со коскен скен, каде што може да се види патолошка акумулација, слично на снежна топка.
- Третманот е од шест до деветмесечна имобилизација со лонгета и со штаки.
- За третман по ампутација.

## СОВЕТИ ЗА ТРЕТМАН КАЈ ПАЦИЕНТИ СО ДИЈАБЕТЕС

- Чевлите мора да одговараат.
- Мора да се избегнуваат мали повреди.
- Треба да се избегнува одење бос надвор.
- Стапалата мора да се одржуваат чисти.
- Вештачко затоплување е опасно.
- Ноктите треба да се третираат внимателно.
- Габичната инфекција треба ефикасно да се превенира.
- Создавањето калус треба да се превенира.
- Редовно влажнење и мачкање е важно.

## КРИТЕРИУМИ ЗА КВАЛИТЕТ

- Комплетен преглед на стапалата на пациентите со дијабетес.
- Достапност на подијатриски сервис.
- Достапност на грижа од специјалист.
- Хоспитален третман за сериозни инфекции на стапалото.
- Некои случаи бараат ампутација.

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Valk GD, Kriegsman DMW, Assendelft WJJ. Patient education for preventing diabetic foot ulceration. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library



- number: CD001488. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently
2. Spencer S. Pressure relieving interventions for preventing and treating diabetic foot ulcers. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD002302. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently
  3. Mason J, O'Keeffe C, McIntosh A, Hutchinson A, Booth A, Young RJ. A systematic review of foot ulcer in patients with type 2 diabetes mellitus I: prevention. Diabetic Medicine 1999;16:801-812
  4. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-992284. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software
1. **EBM-Guidelines, 23.6.2004, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)**
  2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.**
  3. **Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година.**

## МЕТАБОЛЕН СИНДРОМ (МС)

- Цел
- Дефиниција
- Знаци
- Дијагноза
- Преваленција
- Третман
- Следење
- Поврзани докази
- Референци

### ЦЕЛ

- Примарна и секундарна превенција на тип 2 дијабетес (**ннд-В**), кардиоваскуларни заболувања (хипертензија, КВБ, мозочен удар, клаудикации) и Алцхајмерова болест.

### ДЕФИНИЦИЈА

- Метаболен синдром (МС) е предизвикан од инсулинска резистенција поврзана со кардиоваскуларни ризик-фактори како дебелина, централна дебелина, зголемена симпатичка активност, хипертензија, хипертриглицеридемија, низок HDL-холестерол, нарушен гликозен метаболизам, хиперинсулинемија и микроалбуминурија.
- Ризик-факторите доведуваат до повисок ризик за дијабетес и кардиоваскуларни болести.
- Кај инсулинската резистенција, биолошкиот одговор за инсулин на адипозното и мускулното ткиво и црниот дроб се намалени, што доведува до ризик за нивно

појавување кај еден пациент. Заемно дејство на инсулинската резистенција, со компензаторна хиперинсулинемија и дислипидемија, го прават метаболното јадро на синдромот.

## ЗНАЦИ

- Семејна компонента, прво колено со тип 2 дијабетес.
- Дебелина, индекс на телесна маса -  $BMI^{14} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ .
- Централна дебелина однос колк-бедра  $> 1.00$  кај мажи и  $> 0.88$  кај жени.
- Хипертензија, систолен крвен притисок  $> 140 \text{ mmHg}$  и дијастолен крвен притисок  $> 90 \text{ mmHg}$  или примање антихипертензивни лекови.
- Хипертриглицеридемија, триглицериди на гладно  $\geq 1.70 \text{ mmol/L}$ .
- Низок HDL-холестерол  $< 1.00 \text{ mmol/L}$  кај мажи,  $< 1.20 \text{ mmol/L}$  кај жени.
- Абнормален гликозен метаболизам (нарушена гликозна толеранција или тип 2 дијабетес според С30).
- Хиперурикемија (урати на гладно  $\geq 450 \text{ } \mu\text{mol/L}$  кај мажи,  $\geq 340 \text{ } \mu\text{mol/L}$  кај жени).
- Хиперинсулинемија  $\geq 78 \text{ pmol/L}$  ( $\geq 13.0 \text{ mU/L}$ ).
- Микроалбуминурија:  $\geq 20 \text{ mg/24 часа}$ .
- Sleep арнеа, депресија, и Алцхајмерова болест може да бидат поврзани со МС.

## Национална програма за едукација за холестерол Панел III критериуми

- Дијагноза на метаболниот синдром (три или повеќе позитивни критериуми)
  - Гликемија на гладно  $\geq 6.1 \text{ mmol/L}$ .
  - Крвен притисок  $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ .
  - Серумски триглицериди  $\geq 1.7 \text{ mmol/L}$ .
  - Серумски HDL-холестерол  $< 1.0 \text{ mmol/L}$  (мажи);  $< 1.3 \text{ mmol/L}$  (жени).
  - Абдоминална дебелина (колкови  $> 102 \text{ cm}$  кај мажи;  $> 88 \text{ cm}$  кај жени).

## ДИЈАГНОЗА

- Централна дебелина (дебелина поврзана со централна адипозност) е најкарактеристичен знак за МС.
- МС може да се идентификува со анамнеза, антропометриски мерења, крвен притисок и со испитување на:
  - Серумски липиди.
  - Постпрандијална гликемија, 2 часа.
  - Серумските урати треба да се проверат кај пациенти со висок крвен притисок, дебелина или централна дебелина.
- **Веројатен метаболен синдром:** пациентот има најмалку три од горенаведените абнормалности.
- **Очигледен метаболен синдром:** пациентот има дислипидемија хипертриглицидемија и/или низок HDL-холестерол) и во исто време има една од горенаведените абнормалности 7–10.
- Определување гликемија на гладно и микроалбуминурија се потребни за тоа дали е потребен нивни третман.
- Определување на С-пептидот го покажува капацитетот на инсулинската секреција, која често е зголемена кај хроничен хиперинсулинизам.

14 BMI= body mass index

## ПРЕВАЛЕНЦИЈА

- Преваленцијата на МС во Финска кај пациенти на возраст од 40 до 55 години изнесува 17% кај мажи и 7% кај жени. Преваленцијата на МС е сигнификантно поголема кај мажите отколку кај жените.
- Околу една половина од хипертензивните пациенти се хиперинсулимични и имаат инсулинска резистенција. Во една финска студија, пациенти на средна возраст имаа преваленција на МС од 35% кај мажи и 25% кај жени, што е сигнификантно поголема кај мажите.
- Кај пациентите со централна дебелина, преваленцијата на МС изнесува 55% кај мажи и 40% кај жени. Кај недебели пациенти без централна дебелина преваленцијата на МС е 2-4%.

## ТРЕТМАН

- Основниот третман секогаш е нефармаколошки.

### Нефармаколошки третман

- Зголемување физичка активност
- Намалување телесна тежина
- Промена на навики за исхрана, зголемено внесување диететски влакна, намалување масти и рафинирани јаглени хидрати
- Престанок на пушење
- Избегнување алкохол повеќе од 2 пијалаци на ден

### Фармаколошки третман

- МС треба да се земе предвид за превенција и третман на хипертензија, тип 2 дијабетес и коронарно срцево заболување.
- Потребно е да се избегнуваат неселективните бета-блокатори и високи дози диуретици кај пациенти со МС и хипертензија, бидејќи овие лекови може да предизвикаат инсулинска резистенција. Следниве лекови може да се користат за терапија на хипертензија:
  - Високосензитивни бета-блокатори што не влијаат на инсулинската резистенција
  - АКЕ-инхибитори
  - Блокатори на Алфа1 рецепторот
  - Калциум антагонисти
  - Блокатори на Ангиотензин II рецепторот (лосартан, валсартан)
- Кај пациенти со повторлива хипертриглицеридемија над 5.0 mmol/L со нефармаколошки третман треба да се воведат фибрати. Кај пациенти со коронарно срцево заболување фармаколошкиот третман треба да почне кога триглицеридите се над 2.3 mmol/L и односот на вкупниот холестерол/ HDL-холестеролот е повисок од 5 или HDL-холестеролот е понизок од 0.9 mmol/L.
- Бигваниди, акарбоза и гуаг гуп може да ја коригираат инсулинската резистенција и се лекови од прв ред кај дебели пациенти со тип 2 дијабетес.
- Орлистат или сибутрамин може да се даде кај пациенти со индекс на телесна маса над 30 kg/m<sup>2</sup>. Овие лекови ја намалуваат телесната тежина и го намалуваат масното ткиво.
- Тиазолидиндиони (розиглитазон, пиоглитазон) се инсулински сензитајзери што може да имаат улога во третманот на пациенти со дијабетес и МС.

## СЛЕДЕЊЕ

- Потребна е мотивација на пациентот за можни промени во начинот на живот.
- Потребно е да се следат пациентите што примаат лекови (антихипертензивни, антилипемички и слично). Редовните контроли се важни за мотивација на пациентот.
- Пациенти без лекови треба да се следат од медицинска сестра за мотивација за промени во начинот на живот, мерење на индексот на телесна маса, крвен притисок и контрола на липидниот статус и гликемијата. Доколку липидите се нарушени потребно е да се направи двочасовен тест со оптоварување со гликоза и да се консултира доктор, доколку:
  - Крвниот притисок е повисок од  $> 160/95$  mmHg
  - Однос вкупен холестерол/HDL-холестерол е  $> 5$
  - Триглицериди на гладно  $\geq 2.30$  mmol/L
  - Гликемија на гладно  $\geq 7.8$  mmol/L
  - Пациентот има симптоми на друго заболување.

## ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- Третманот со акарбоза ја намалува инциденцијата на кардиоваскуларни заболувања и хипертензија кај пациенти со нарушена гликозна толеранција (**ннд-В**).

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Karasik A, Laakso M, for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. *JAMA* 2003;290:486-494
2. Reaven GM, Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607
3. Laakso M. The possible pathophysiology of insulin resistance syndrome. *Cardiovascular Risk Factors* 1993;1:55-66
4. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities—the role of insulin resistance and sympatoadrenal system. *Am J Hypertens* 1989;4:19-23
5. Vanhala MJ, Pitkälä TK, Kumpusalo EA, Takala JK. Obesity type and clustering of insulin resistance-associated cardiovascular risk factors in middle-aged men and women. *Int J Obesity* 1998;
6. Vanhala MJ, Kumpusalo EA, Pitkälä TK, Takala JK. “Metabolic syndrome” in a middle-aged Finnish population. *Journal of Cardiovascular Risk* 1997;4:291-5
7. Vanhala MJ, Kumpusalo EA, Pitkälä TK, Notkola I-L, Takala JK. Hyperinsulinemia and clustering of cardiovascular risk factors in middle-aged hypertensive Finnish men and women. *J Hypertens* 1997;15:475-81
8. Knowler WC, Narayan KMV, Hanson RL et al. Preventing non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1995;44:483-8
9. Eriksson K-F, Lindgärde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991;34:891-8
10. Uusitupa M, Schwab U, Mäkimattila S et al. Effects of two high-fat diets with different fatty acid compositions on glucose and lipid metabolism in healthy young women. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1310-6

11. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implication for treatment. *Circulation* 1992;85:37-45
  12. Pyörälä K, Backer G, Graham I et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994;15:1300-31
1. **EBM-Guidelines, 29.6.2004, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)**
  2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.**
  3. **Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година.**

## ТРЕТМАН НА ДЕБЕЛИНА

- ▶ Процена за потреба од третман
- ▶ Избор на метод за третман
- ▶ Основен третман
- ▶ Многу нискокалорична диета
- ▶ Лекови за намалување на телесната тежина
- ▶ Хируршки третман
- ▶ Поврзани докази
- ▶ Референци

### ПРОЦЕНА ЗА ПОТРЕБА ОД ТРЕТМАН

- Натхранети пациенти со индекс на телесна маса од 25-30 kg/m<sup>2</sup>
  - Најчесто не се потребни лекови.
  - Третманот (**ннд-А**) е индициран доколку постои централна дебелина, метаболен синдром или тип 2 дијабетес.
  - Деца со умерена дебелина треба да се лекуваат.
- Умерена дебелина, индекс на телесна маса: BMI 30-35 kg/m<sup>2</sup>
  - Третманот (**ннд-А**) е индициран кај пациенти со дијабетес, хипертензија, хиперлипидемија или друго поврзано заболување (**ннд-В**).
  - Млади обезни пациенти со добра општа состојба треба да се третираат. Третманот на пациенти на средна возраст е индивидуален.
- Тешка дебелина, индекс на телесна маса: BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>
  - Треба секогаш да се третира.

### ИЗБОР НА МЕТОД ЗА ТРЕТМАН

1. Основниот третман се состои од соодветно советување за постепени и постојани промени во навиките на животот,
  - Секогаш треба да се вклучат други форми на конзервативен третман кај пациенти со умерена дебелина, како и за најголемиот дел со тешка дебелина.

2. Основен третман и многу нискокалорична диета
  - Кај пациенти со морбидна и тешка дебелина.
  - Доколку изборот на овој третман не е доволен кај пациенти со умерена дебелина, се советува намалување на телесната тежина.
3. Лекови (орлистат или сибутрамин)
  - Не помага секогаш кај пациентите.
  - Се користи доколку другите пристапи се покажат како неуспешни.
  - Треба да бидат воведени и промени во начинот на животот.
4. Хируршки третман
  - Соодветен за селектирани пациенти со морбидна дебелина.

## ОСНОВЕН ТРЕТМАН

### Организација

- Групниот третман е поефтин и ефикасен како и индивидуалниот третман.
- Се препорачуваат најмалку 10 средби во интервали на една седмица.
- Едукацијата ја врши медицинска сестра или диететичар со специјалност за третман за дебелина.

### Цели што може да се мерат

- **Оптимално намалување на телесната тежина е 0.5 kg/неделно.** Масното ткиво содржи 7.000 kcal/kg. Ова намалување се постигнува со дневна редуција од 500 kcal во енергетското внесување.
- Целта е да се намали телесната тежина за 5-10%, што овозможува сигнификантно подобрување на третманот на другите заболувања што се поврзани со дебелината.
- Промените во начинот на живот треба да бидат постојани.
- Телесната тежина кај децата што растат треба константно да се одржува за да може растењето во висина да ја коригира тежината.
- Постојат многу лекови што се со недоказана ефикасност. Лекови што го супримираат апетитот доведуваат до умерено намалување на телесната тежина, но со минлив ефект, кој трае неколку месеци.

### Цели и содржина на советувањето

- Промени во знаењето и ставовите
  - Користењето на енергијата се намалува со намалување на телесната тежина. Одржувањето на телесната тежина е овозможено доколку **промените во навиките на живот се постојани.**
- Промени во оброците (**ннд-А**)
  - Пресметајте ја содржината на оброците.
  - Намалете го внесувањето за 500 kcal на ден.
  - Основата е во намалување на масното внесување (**ннд-В**).
  - Алкохолот може да е причина за дебелина.
  - Мали дневни промени се ефикасни на долготраен план.
  - Потребни се три главни obroци.
- Промени во физичката активност (**ннд-А**).
- Советите зависат од степенот на дебелината.

- Потребно е да се зголеми физичката активност за време на секојдневните активности (качување по скали, пешачење или возење велосипед до работа).
- Промени во навиките на исхрана
  - Најважна цел е промени во навиките, а не намалување на телесната тежина.
  - Треба да се идентификуваат условите на јадење.
  - Купување зеленчук према претходно подготвен план.
  - Намалување на очекувањата (да нема храна во близина).
  - Не треба да се прави ништо друго кога се јаде (гледање телевизија, читање списанија и сл.).
  - Јадењето треба да биде полека.

## МНОГУ НИСКОКАЛОРИЧНА ДИЕТА (МНКД)

- Основа
  - 400-500 kcal на енергија, со максимум од 800 kcal на ден.
  - Најмалку 5g протеини на ден.
  - Потребни се есенцијални масни киселини и витамини.
- Протокол
  - Претходно подготвените формули може да се користат како единствена исхрана во период од 8 до 10 недели кај тешка дебелина, и за пократок период кај умерена дебелина.
  - Пациентот се следи во периоди од 1 до 2 недели.
  - Може да се користи кај пациенти со тип 2 дијабетес и хипертензија. Може да се прекине или намали третманот со инсулин, како и да се намали дозата на сулфонилуреја (ризик од хипогликемија). Дозата на другите лекови не треба да се намалува.
  - Намалувањето на телесната тежина е 1.5 kg-2 kg неделно и краткотрајното намалување на телесната тежина е за 2-2.5 пати поголемо од основниот третман.
  - Оваа диета не доведува до постојани резултати. Основниот третман е во промена на навиките на живот.

## ЛЕКОВИ ЗА НАМАЛУВАЊЕ НА ТЕЛЕСНАТА ТЕЖИНА

- Орлистат (**ннд-В**) е инхибитор на липазата. Најчести несакани ефекти се гасови и дијареја по масни оброци.
- Сибутрамин (**ннд-А**) е централен супресор на апетитот. Несакани ефекти се зголемување на крвниот притисок и тахикардија, сува уста и констипација.
- Телесната тежина со комбинација на овие два лека може да се намали за 4-5 kg во споредба со плацебо.
- Прекилот на лекови доведува до повторување, односно до повторно користење лекови за задржување на телесната тежина.
- Лековите треба да се користат со промени во начинот на живот, како и намалување на масното внесување.
- Лековите не се прв избор на третман на дебелината. Тие може да се користат доколку другите видови третман се покажат како безуспешни.
- Доколку телесната тежина не се намали сигнификантно, лековите треба да се прекинат.

## ХИРУРШКИ ТРЕТМАН

### Критериуми

- Возраст под 60 години.
- Индекс на телесна маса најмалку 35–40 kg/m<sup>2</sup>.
- Доколку е пробано со претходни видови терапија.
- Пациентот е подготвен за соработка.
- Не постои користење алкохол и дрога.

### Методи

- Гастроластика, гастрично подврзување, **(ннд-В)** или гастричен бајпас, што доведува до намалување и забавување, со мали количества храна во исто време. Постојат различни хируршки техники.
- Операцијата како единствен метод не е доволна. Потребни се соодветни предоперативни испитувања, како и организација на постоперативниот третман.
- Исходот на успешен хируршки третман е многу подобар од конзервативниот третман **(ннд-А)**: пациентите намалуваат 30–40 kg од телесната тежина и резултатите се долготрајни **(ннд-А)**.
- Кај некои пациенти се појавуваат компликации по хируршкиот третман.

### ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- Guar gum не е ефикасен во намалување на телесната тежина и предизвикува не-сакани ефекти **(ннд-А)**.
- Ефедрин, ефедрин со кофеин или диетарни додатоци што содржат ефедрин може да бидат ефикасни во намалување на телесната тежина во краток период **(ннд-С)**.

### РЕФЕРЕНЦИ

1. Karvetti R-L, Hakala P. A seven-year follow-up of a weight reduction programme in Finnish primary health care. *Eur J Clin Nutr* 1992;46:743-752
2. Wadden TA. Treatment of obesity by moderate and severe caloric restriction. Results of clinical research trials. *Ann Intern Med* 1993;119:688-693
3. Garrow JS. Treatment of obesity. *Lancet* 1992;340:409-413
4. Anderson JW, Hamilton CC, Brinkman-Kaplan V. Benefits and risks of an intensive very low-calorie diet program for severe obesity. *Am J Gastroenterol* 1992;87:6-15
5. Glenny A, O'Meara S. Systematic review of interventions in the treatment and prevention of obesity. CRD Report 1997;10:1-149
6. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-971098. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
7. Douketis JD, Feightner JW, Attia J, Feldman WF. Periodic health examination, 1999 update: 1. detection, prevention and treatment of obesity. *Canadian Medical Association Journal* 1999;160:513-525
8. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-998429. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software
9. Miller W, Koceja DM, Hamilton EJ. A meta-analysis of the past 25 years of weight loss research using diet, exercise or diet plus exercise intervention. *Int J Obesity* 1997;21:941-947



10. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-971214. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
11. Pirozzo S, Summerbell C, Cameron C, Glasziou P. Advice on low-fat diets for obesity. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD003640. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
12. Development and Evaluation Committee. Orlistat for the treatment of obesity. Southampton: Wessex Institute for Health Research and Development. Wessex Institute for Health Research and Development. DEC Report No. 101. 1999.
13. The Health Technology Assessment Database, Database no.: HTA-20008151. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software
14. McNeely W, Goa KL. Sibutramine: a review of its contribution to the management of obesity. *Drugs* 1998;56:1093-1124
15. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-990113. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software
16. Scottish Health Purchasing Information Centre. Gastric surgery for obesity. Aberdeen: Scottish Health Purchasing Information Centre. Scottish Health Purchasing Information Centre (SHPIC). 1998. 8.
17. The Health Technology Assessment Database, Database no.: HTA-989129. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software
18. Bryant J, Best L, Milne R. Gastroplasty for severe obesity. Southampton: Wessex Institute for Health Research and Development. Wessex Institute for Health Research and Development. DEC Report No. 68. 1997.
19. The Health Technology Assessment Database, Database no.: HTA-988886. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software

1. **EBM-Guidelines, 22.6.2004, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.**
3. **Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година.**

# ДИЕТЕТСКА ТЕРАПИЈА ЗА ВИСОК ХОЛЕСТЕРОЛ

- ▶ Основни принципи
- ▶ Препораки
- ▶ Очекувани ефекти на диететската терапија
- ▶ Диететска терапија во практика
- ▶ Растителен станол/стерол маргарин како третман на хиперхолестеролемија
- ▶ Поврзани докази
- ▶ Референци

## ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ

- Советувајте го пациентот да:
  - Го намали внесувањето сатурирани масти.
  - Го зголеми внесувањето полинесатурирани и растителни масти наместо сатурирани масти (**ннд-А**). Масла од корен се најдобар избор.
  - Го намали внесувањето холестерол.
  - Ја намали телесната тежина.
  - Го зголеми внесувањето диететски влакна (**ннд-А**).
- Може да се користат растителни станол естери или растителни стероли во форма на маргарин (диететски маргарин со 40% масти).
- Доколку вредностите на липиди не се подобрат со диететска терапија, почнете со лекови.

## ПРЕПОРАКИ

- Масти < 30 Е % од вкупната енергија
  - Сатурирани < 10 Е%
  - Полинесатурирани 20 Е%
- Диететски холестерол
  - 250-300 mg/ден
- Многу од растворливи влакна (**ннд-А**)
  - > 20 g / 1000 kcal
- Намалување на телесната тежина кај обезни пациенти
- Избегнување варено кафе
- Намалување на внесувањето алкохол доколку пациентот има:
  - Прекумерна телесна тежина
  - Висок крвен притисок
  - Хипертриглицеридемија
- Намалување на внесувањето сол кај пациенти со висок крвен притисок.

## ОЧЕКУВАНИ ЕФЕКТИ НА ДИЕТИЧКАТА ТЕРАПИЈА

- Намалување на серумскиот холестерол на гладно за 15% кај некои пациенти, но просек на намалување е 3–6% (**ннд-А**).
- Кај некои пациенти намалувањето на холестеролот може да биде и до 30%.
- Ефектот од диетата врз липидните концентрации е забележлив за 6 недели и до-стигнува максимум за 3 месеци.

## ДИЕТИЧКА ТЕРАПИЈА ВО ПРАКТИКА

- Намалување животински и млечни масти. Советувајте го пациентот да:
  - Користи обезмастено млеко
  - Користи други нискомасни млечни продукти
  - Користи растителен маргарин, диететски маргарин или растителен станол/стерол маргарин
  - Користи нискомасни месни продукти, риба, пилешко без кожа и сосови со малку маснотии
- Избегнува храна богата со масти и млечни масти
  - Месо богато со масти и млечни масти
  - Внатрешни органи
  - Јајца
- Ја намали прекумерната тежина со хипокалорична диета (многу нискокалорична диета, доколку е потребно) и физичка активност.
- Го зголеми внесувањето растителни влакна (**ннд-А**). Се препорачуваат:
  - Зеленчук, разни растителни корени,
  - Овошје и зрнесто овошје
  - Снегулки
- Да се приготвува храна без додаток на масти или користење растителни масла или растителни маргарини (маслиново, сончогледово или соино масло).
- Користење филтер-кафе наместо варено кафе.
- Извор на енергија во замена за масти да се користат јаглени хидрати: компир, снегулки, ориз, тестенини, овошје, зеленчук и растенија со корен.
- Физичка активност три пати неделно е поврзана со мала но значајна редукција на холестеролот и на триглицеридите.

## РАСТИТЕЛЕН СТАНОЛ/СТЕРОЛ МАРГАРИН ВО ТРЕТМАН НА ХИПЕРХОЛЕСТЕРОЛЕМИЈА

- Дневна доза од 25 г на овој маргарин (2 г на стерол) го намалува нивото на холестеролот за 10% и на LDL-холестеролот за 15% во споредба со обичен маргарин. Концентрациите на HDL-холестерол и триглицериди остануваат непроменети.
- Овој маргарин може да се користи за третман на умерена хиперхолестеролемија, како додаток на друга диететска терапија. Кај пациенти со непроменет липиден статус по третман треба да се додадат статини.
- Некои пациенти со семејна или друга хиперхолестеролемија може да избегнат статинска терапија или да ја намалат дозата со користење на овој маргарин.
- Запомнете ја високата енергетска вредност на растителни станоли/стероли (натхранетите пациенти треба да користат нискомасна модификација на исхрана).
- Следете ја телесната тежина на пациентите.

## ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- Не постојат доволно докази за ефектите на оваа диета кај пациенти со семејна хиперхолестеролемија (**ннд-С**).
- Диета со соја-протеини има потенцијал за намалување на серумскиот холестерол, LDL и триглицериди (**ннд-В**).
- Најефективна терапија е едукацијата на пациентите за промени во исхраната и начинот на живот (**ннд-В**).

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Clarke R, Frost C, Collins R, Appleby P, Peto R. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ* 1997;314:112-117
2. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-978007. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
3. Gardner CD, Kraemer HC. Monounsaturated versus polyunsaturated dietary fats and serum lipids. *Arterioscler Thrombosis Vasc Biology* 1995;15:1917-1927
4. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-963287. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
5. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effect of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1999;69:30-42
6. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-990275. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software
7. Olson BH, Anderson SM, Becker MP, Anderson JW, Hunninghake DB, Jenkins DJ, LaRosa JC, Rippe JM, Roberts DC, Stoy DB, Summerbell CD, Truswell CD, Wolever TM, Morris DH, Fulgoni VL III. Psyllium-enriched cereals lower blood total cholesterol and LDL cholesterol, but not HDL cholesterol, in hypercholesterolemic adults: results of a meta-analysis. *Journal of Nutrition* 1997;127:1973-1980
8. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-983021. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software
9. Tang JL, Armitage JM, Lancaster T, Silagy CA, Fowler GH, Neil HA. Systematic review of dietary interventions to lower blood total cholesterol in free-living subjects. *BMJ* 1998;316:1213-1220
10. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-988475. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
11. Poustie VJ, Rutherford P. Dietary treatment for familial hypercholesterolaemia. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD001918. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently
12. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effect of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995;333:276-282
13. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-950389. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
14. The effectiveness of nutrition education and implications for nutrition education policy, programs, and research: a review of research. *J Nutr Educ* 1995;27:277-418
15. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-965279. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software

1. **EBM-Guidelines, 22.2.2004, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)**

2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.**

3. **Предвидено следно ажурирање до февруари 2006 година.**

# ЛЕКОВИ ВО ТРЕТМАН НА ХИПЕРЛИПИДЕМИИ

- ▶ Основни принципи
- ▶ Основни принципи во избор на лек
- ▶ Избор на лек според видот на хиперлипидемијата
- ▶ Статини
- ▶ Резини (холестирамин, холестипол)
- ▶ Guar gum
- ▶ Фибрати (гемфиброзил, безафибрат и фенофибрат)
- ▶ Езетимиб
- ▶ Следење на пациентите
- ▶ Лабораториски испитувања
- ▶ Индикации за консултација со специјалист
- ▶ Поврзани докази
- ▶ Референци

## ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ

- Уверете се дека е почната ефикасна диета и дека не може да се регулираат липидите без лекови.
- Најважни групи се пациенти со атеросклероза и дијабетес мелитус.
- Определете ги серумските холестерол, триглицериди и HDL-холестерол и пресметајте го LDL-холестеролот пред да почнете со третман.
- Исклучете секундарна хиперхолестеролемија (хипотироза, нефротски синдром, анорексија нервоза). Доколку причината за секундарна хиперхолестеролемија не може да се среди, третирајте ја како примарна.
- Кај пациенти со семејна хиперхолестеролемија (серумски холестерол над 8 mmol/L, ксантоми, семејна историја), направете скрининг на најблиските членови на фамилијата.
- Зголемен LDL-холестерол претставува најважно липидно нарушување каде што статините се лек на избор (**ннд-А**).
- Триглицериди над > 4.5 mmol/L и низок HDL-холестерол се најважни нарушувања кај кои фибратите може да бидат лек на избор.

## ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ ВО ИЗБОР НА ЛЕК

- Најчесто употребувани се правастатин, симвастатин, ловастатин, холестирамин и гемфиброзил, кои се тестирани во рандомизирани двојно слепи студии со времетраење од најмалку 5 години. (**ннд-А**). Постојат и долготрајни студии за аторвастатин и флувастатин.
- Статините се најважна група од антихиперлипемичните лекови, доколку основното нарушување не е хипертриглицеридемија во комбинација со низок HDL-холестерол.

- Резини и гуаг се сигурни за време на бременост и кај деца бидејќи не се ресорбираат. Несаканите ефекти може да предизвикаат проблеми.

## ИЗБОР НА ЛЕК СПРЕМА ВИДОТ ХИПЕРЛИПИДЕМИЈА

**Табела 8.** Избор на лек спрема видот дислипидемија.

Вид дислипидемија	Избор на лек
Изолирана хиперхолестеролемија (семејна)	Статини или во комбинација со езетимиб или со резин (доза на резин <20 g, за да се избегнат несаканите ефекти)
Зголемени холестерол и триглицериди	Статин доколку триглицеридите се < 4.5 mmol/L. Фибрати со статин доколку дозата на статин не е доволна (комбинирана терапија треба да ја евалуира специјалист)
Чиста хипертриглицеридемија	Намалување на телесната тежина, физичка активност, намалено внесување алкохол и прости шеќери пред да се почне со лекови. Потребно е да се подобри метаболната контрола на дијабетесот. Фибрати со статин доколку дозата на статин не е доволна (комбинираната терапија треба да ја евалуира специјалист).
Хипотиреоидизам	Супституција со тироксин ги нормализира липидните нарушувања доколку причината е хипотиреоидизам.

## СТАТИНИ

- Најважна група од антихиперлипемичните лекови.

### Механизам на дејство

- Се базира на инхибиција на HMG-CoA редуктаза, што доведува до инхибиција на синтезата на холестерол во хепатоцитите. Бројот на LDL-рецепторите се зголемува и е подобрена елиминацијата на LDL од крвта. Дел од механизмот се однесува преку VLDL и преку други механизми.

### Ефикасност

- LDL се намалува за 30–40%.
- HDL се зголемува за 5–15%.
- Триглицеридите се намалуваат за 10–30%.
- Комбинација на статини со резини може да има дополнителни ефекти (**ннд-С**).

### Несакани ефекти

- Вообичаено, статините се добро толерирани, дури и кај постари пациенти.
- Серумските вредности на аминотрансферазата се покачуваат околу 2% кај пациентите.
- Серумската креатинин киназа не треба да се испитува рутински. Креатинин киназата се испитува доколку пациентот се пожали на необјаслива миалгија или мускулни симптоми; концентрации 10 пати над референтните вредности се сигнификантни.
- Инциденцијата на миопатијата е околу 0.5%.
- Инциденцијата на верифицирани мускулни несакани ефекти е под 0.1%.
- Ризикот за миопатија е зголемен со:

- Симултано користење циклоспорин, фибрати, макролиди или коназол
- Многу стари пациенти
- Повеќе болести
- Операции
- Хипотиреоидизам
- Поединечни случаи на полиневропатија се опишуваат со користење статини.

### Доза

- Приспособете ја дозата према одговорот (**ннд-А**). Дулпирање на дозата доведува до дополнително намалување на холестеролот за 7%.
- Ловастатин: 20-80 mg
- Правастатин: 20-40 mg
- Симвастатин: 10-80 mg
- Флувастатин: (20)-40-80 mg
- Аторвастатин: 10-80 mg
- Росувастатин: 10-40 mg

## РЕЗИНИ (ХОЛЕСТИРАМИН, ХОЛЕСТИПОЛ)

### Механизам на дејство

- Резините ги апсорбираат жолчните киселини во цревата, превенираат нивна реапсорпција и ја зголемуваат нивната екскреција во фецесот.
- Тие не ја зголемуваат екскрецијата на неутрални стероиди или масна малапсорпција.
- Зголемената екскреција на жолчни киселини резултира во зголемување на метаболизмот на холестерол во жолчни киселини и во понатамошно зголемување на LDL-рецепторите и користење холестерол во хепатоцитите.

### Ефикасност

- Серумскиот вкупен и LDL-холестерол се намалува за 15-30%.
- Серумските триглицериди може благо да се покачат.

### Доза

- Холестирамин 16-32 g/ден
- Холестипол 20-40 g/ден

### Несакани ефекти

- Цревни симптоми: констипација, наузеја, епигастрична болка
- Недостиг од витамини растворливи во масти и недостиг од фолна киселина

## ИНТЕРАКЦИИ

- Може да биде нарушена апсорпцијата на следниве лекови. Овие лекови треба да се земаат еден час пред или 4 часа по земањето на резините.
  - Дигоксин
  - Тироксин
  - Варфарин
  - Тиазидни диуретици

## GUAR GUM

### Механизам на дејство

- Guar gum (врзувач на жолчни киселини) се диететски влакна што не се апсорбираат-галактоманан. Механизмот на акција е сличен на резините. Guar gum ја зголемува екскрецијата на неутралните стероиди во фецесот.

### Ефикасност

- Намалување на вкупниот холестерол и LDL-холестеролот за 10-15%. HDL и триглицериди остануваат непроменети.
- Guar gum е соодветен како алтернативна кај хиперхолестеролемија поврзана со дијабетес како додаток на диета или тешка хиперхолестеролемија комбинирана со статини или со фибрати.

### Доза

- 5 g 2-5 пати на ден.

### Несакани ефекти

- Околу 30% од пациентите имаат несакани ефекти
- Абдоминална дистензија, дијареја.

## ФИБРАТИ (ГЕМФИБРОЗИЛ, БЕЗАФИБРАТ И ФЕНОФИБРАТ)

### Механизам на дејство

- Фибратите дејствуваат преку нуклеарниот PPAR (пероксизом пролифератот активирачки рецептор), кој го регулира липидниот метаболизам.

### Ефикасност

- Триглицеридите се намалуваат за 20-70%
- HDL-холестеролот се зголемува за 10-25%
- LDL-холестеролот се намалува доколку почетната концентрација е висока

### Несакани ефекти

- Умерени абдоминални и цревни иритации
- Миалгија и зголемена креатинин киназа
- Можност за формирање камења во жолчката
- Зголемени трансаминази
- Ретенција на течности, развој на мамарно ткиво и импотенција се ретки

### Интеракции

- Лекови што се поврзуваат со протеини се ослободуваат и нивната концентрација се зголемува (варфарин, сулфонилуреја).

### Контраиндикации

- Тешко ренално или хепатално нарушување, болести на жолчното кесе.



## Доза

- Гемфиброзил: 600-1200 mg/ден поделени во 2-3 дози
- Безафибрате: 400 mg × 1 на ручек
- Фенофибрате: 200 mg × 1 со оброк.

## ЕЗЕТИМИБ

- За пациенти кај кои хиперхолестеролемијата не може да се лекува со статини или ефектите се недоволни, езетимиб е добар избор.

### Механизам на дејство

- Превенира апсорпција на холестерол од тенките црева.
- Во комбинација со статинин, ефектот е зголемен, при што се превенира синтезата на холестеролот.

### Ефикасност

- Како монотерапија, го намалува LDL-холестеролот за 18-19%, триглицеридите за 4-11% и ја зголемува концентрацијата на HDL-холестеролот за 2-3%
- Во комбинација со статини и со големи дози статини го намалува нивото на холестеролот.

## Доза

- 10 mg/ден

### Несакани ефекти

- Направените студии покажуваат многу малку несакани ефекти.

## СЛЕДЕЊЕ НА ПАЦИЕНТИТЕ

- Липидите треба да се проверат по 1-2 месеца, потоа на 3-6 месеци, а потоа еднаш годишно, доколку е потребно.
- Почекајте го ефектот за 3-6 месеци пред да промените терапија.
- Видете дали сте ги постигнале целни-вредностите на липидите.

## ЛАБОРАТОРИСКИ ИСПИТУВАЊА

- Статини: серумски ALT<sup>15</sup> треба да се определи по 1-2 месеца. Благо покачување (2 пати) серумска ALT е индикација за следење, но не е потребно прекинување на лекот. Кај необјаслива миалгија проверете креатинин киназа.
- Фибрати: ALT или AST<sup>16</sup> и алкална фосфатаза се проверуваат по 1-2 месеци, а потоа на 6-12 месеци. Доколку се користат со статини, ALT треба да се проверува на 3-4 месеци. Доколку се појави миалгија, постојано треба да се определува серумската киназа.

15 АЛТ= аланин аминотрансфераза

16 АСТ = аспартат аминотрансфераза

## ИНДИКАЦИИ ЗА КОНСУЛТАЦИЈА СО СПЕЦИЈАЛИСТ

- Потреба за комбинирана терапија
- Липидно нарушување комбинирано со друго комплицирано заболување
- Серумски триглицериди на 10 mmol/l или над 5 mmol/L покрај третманот
- Многу висок серумски холестерол (над 15 mmol/L)
- Ишемично срцево заболување или ксанстоми кај деца или адолесценти

## ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- Постои мало намалување на ризикот за исхемично срцево заболување во првите две години по намалување на холестеролот. Намалување на серумскиот холестерол за 10% го намалува ризикот за КВБ за 54%, на возраст од 40 год., за 39% на возраст од 50 год., за 27% на возраст од 60 год., за 20% за возраст од 70 год. и за 19% за возраст од 80 год (**ннд-А**).
- Овие лекови, особено статините, се ефикасни за пациенти со ренално нарушување (**ннд-С**).
- Флувастатин, микронизиран фенофибрат и симвастатин се најефикасни лекови за намалување на односот на вкупниот холестерол/HDL (**ннд-С**).
- Фенофибрат ги намалува триглицеридите, вкупниот холестерол и LDL-холестеролот (**ннд-А**).
- Лукот има мал и краткотраен ефект врз намалувањето на липидите и антиагрегационен ефект (**ннд-В**).
- Поедноставувањето на користењето на лековите со информација за пациенти, едукација, начин на живот може да го подобри ефектот на овие лекови (**ннд-С**).

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 1999;19:187–195
2. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-993524. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–1389
4. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001–1009
5. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–1357
6. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997;336:153–62
7. Schectman G, Hiatt J. Dose-response characteristics of cholesterol-lowering drug therapies. *Ann Intern Med* 1996;125:990–1000

8. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-978010. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
9. Illingworth DR, Tobert JA. A review of clinical trials comparing HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Ther* 1994;16:366–384
10. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-940339. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
11. Hsu I, Spinler SA, Johnson NE. Comparative evaluation of the safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor monotherapy in the treatment of primary hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother* 1995;29:743–759
12. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-952141. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
13. Tanis BC, Westendorp RGJ, Smelt AHM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocr* 1996;44:643–649
14. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-961280. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
15. Law MR, Wald N, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease. *BMJ* 1994;308:367–372
16. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-948027. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
17. Massy ZA, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Lipid lowering therapy in patients with renal disease. *Kidney International* 1995;48:188–198
18. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-951884. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software

1. **EBM-Guidelines, 22.4.2004, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.**
3. **Предвидено следно ажурирање до април 2006 година.**

# ЗГОЛЕМЕНА ИЛИ НОДУЛАРНА ТИРЕОИДНА ЖЛЕЗДА

- ▶ Основни принципи
- ▶ Дијагноза и третман
- ▶ Испитувања
- ▶ Индикации за хируршки третман
- ▶ Третман на дифузна струма
- ▶ Поврзани докази
- ▶ Референци

## ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ

- Кај еутиреоиден пациент со струма не е потребен третман доколку таа не предизвикува козметички или компресивни проблеми или покажува знаци за зголемување.
- Земете предвид дека е можна детекција на карцином кај пациенти со солитарен нодул, кој е дијагностициран клинички или со ултрасонографија. Мултинуларната струма може да содржи карцином.
- Ризик-фактори за малигнизација вклучуваат:
  - Мажи
  - Возраст под 20 или над 70 години
  - Цврстина на нодул
  - Растење на нодул
  - Радијација на вратот
- Тиреоидните нодули и цисти инцидентно се пронаоѓаат на ултрасонографија.

## ДИЈАГНОЗА И ТРЕТМАН

- Проверете слободен тироксин, TSH кај сите пациенти со еден или повеќе тиреоидни нодули. Потребна е корекција на можно функционално нарушување.
- По корекцијата на функционалното нарушување, кај сите пациенти треба да се направи ултразвук на вратот и евентуална тенкоиглена биопсија.
  - Доколку се детектираат неколку нодули со ултразвук, тенкоиглената биопсија се прави од најголемиот нодул и од други сомнителни нодули.
- Циста со дијаметар помал од 4 cm треба да се аспирира за време на ултрасонографијата, како и да се испита цитолошки.
- Циста со дијаметар над 4 cm треба да се отстрани хируршки.
- Следниве испитувања треба да се прават при детекција на нодул или циста:
  - Доколку постои растење на нодулот, треба да се направат ултрасонографија и тенкоиглена биопсија на период од 3 до 6 месеци,
  - Доколку пациентот има мултинуларна струма или циста што е бенигна и не расте, може да се закаже нареден преглед за една година. Доколку испитувањата се во ред, не е потребно понатамошно следење.

## ИСПИТУВАЊА

### Ултрасонографија

- Примарно испитување. Испитувањето е многу корисно кај случаи со мултинодуларна струма, кои вообичаено се бенигни. Потребно е да се направи тенкоиглена биопсија.
- За време на ултрасонографијата може да се направи тенкоиглена биопсија.
- Ултрасонографијата не може јасно да ги разграничи бенигните од малигните промени. Малигните промени почесто се наоѓаат во хипоехогените нодули. Исто така, цистичниот нодул може да биде малигнен.

### Иглена биопсија

- Потребно е да се направи соодветно испитување на тиреоидната жлезда со палпација. Лажно негативни и недиагностицирани нодули се чести.
- Течноста добиена од циста со тенкоиглена биопсија, не ја потврдува бенигната природа на цистата; карциномот може да расте на ѕидот на цистата. Бројот на клетките што се аспирира од цистата често е мал и ова не се користи за дијагноза.
- Големина на игла: 25 G.

### Индикации за хируршки третман

- Историја за ирадијација на врат (предиспонирачки фактор за малигнитет).
- Нодулот е поголем од 4 cm или предизвикува компресивни симптоми.
- Нодулот расте постојано или се повторува со аспирација.
- Нодулот е тврд по конзистенција.
- Млад пациент.
- Пациентот е загрижен.
- Цитолошки наод од класа III

### Третман на дифузна струма

- Исклучете тиреоидит и функционални нарушувања.
- Размислете за можни супстанции што ја зголемуваат тиреоидната жлезда (јод, амиодарон, литум, фентоин, карбамазепин).
- Може да се почне со тироксин. Тироксинот ја намалува струмата кај хроничен тиреоидит, но многу ретко во случај од друга етиологија.
- Хируршка интервенција е индицирана доколку струмата врши трахеална компресија или предизвикува козметички проблеми или расте.

## ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- Третманот со тироксин е поврзан со намалување на волуменот на нодулите кај 17% од пациентите (**ннд-В**). Често пати овој третман не се препорачува бидејќи може да доведе до проблеми во телесната тежина и до несакани ефекти.
- Користењето јодирани сол го подобрува јодниот статус (**ннд-А**).
- Суптотална тиреоидектомија може да биде доволна за да се постигне еутиреодна состојба кај пациенти со умерена форма на Гравесово заболување. Тотална тиреоидектомија е најверојатно најдобрата операција за тежок степен на заболување и голема струма за да се потврди дека хипертиреоидизмот нема да се повтори (**ннд-А**).

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL. Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998;83:3881-3885
  2. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-982036. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software
  3. Keston Jones M. Management of nodular thyroid disease. *BMJ* 2001;323:293-4
  4. Wu T, Liu GJ, Li P, Clar C. Iodised salt for preventing iodine deficiency disorders. The Cochrane The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD003204. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
  5. Palit TK, Miller CC, Miltenburg DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: a meta-analysis. *Journal of Surgical Research* 2000, 90(2), 161-165
  6. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-20001132 . In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software
1. **EBM-Guidelines, 2.8.2003, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)**
  2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.**
  3. **Предвидено следно ажурирање до август 2006 година.**

## ХИПЕРТИРЕОИДИЗАМ

- ▶ Основни принципи
- ▶ Причини
- ▶ Симптоми
- ▶ Дијагноза
- ▶ Основни принципи на третман
- ▶ Воведување фармакотерапија за хипертиреозидизам
- ▶ Проблеми поврзани со третманот
- ▶ Референци

## ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ

- Финалниот план за третман е од специјалист-интернист.
- Почнете со бета-блокатори и размислете за тиреостатска терапија, откако ќе го упатите пациентот на специјалист.
- Кај Базедова болест и хипертиреозидизам за време на бременост, испратете го веднаш пациентот на специјалист.
- Хипертиреозидизам не би требало да се третира доколку пациентот не дава јасни клинички знаци, серумските вредности на слободен тироксин (FT4 или FT3) се покачени и серумските вредности на TSH се ниски. Во нејасни случаи, почнете со бета-блокатори.
- Запомнете дека по радитерапија со јод или хируршка операција на тиреоидата пациентот мора да биде следен редовно.

## ПРИЧИНИ ЗА ХИПЕРТИРЕОИДИЗАМ

- Базедова болест (Гравесова болест)
  - Најчеста причина
  - Возраст на јавување 30–40 год.
  - Повеќето пациенти се жени
- Токсична нодуларна струма или аденом
- Субакутен тиреоидит (особено “тивок тиреоидит”)
- Субакутен автоимун тиреоидит (често по бременост, “безболан тиреоидит”)
- Други причини
  - Предозирање со тироксин
  - Зголемено консумирање јод (морска трева)
  - Користење амиодарон, можан и хипотиреоидизам
  - Радиоактивен тиреоидит како резултат на третман со радиоактивен јод; третирајте со кортикостероиди

## ЗНАЦИ ЗА ХИПЕРТИРЕОИДИЗАМ

- Основни симптоми
  - Хиперсензитивност на топло и потење
  - Замор, мускуларна слабост, нарушување на основната кондиција
  - Зголемен апетит, губење телесна тежина
  - Жед, полиурија
- Тиреоидната жлезда често е зголемена
- Кожни промени
  - Топла и влажна кожа
- Психолошки симптоми
  - Лабилност, нервоза, иритација
- Срцеви симптоми
  - Тахикардија и аритмии, особено предкоморна фибрилација, систолна хипертензија
- ГИТ-симптоми
  - Дијареја и абдоминална нелагодност
- Оптички симптоми
  - Само кај Базедовата болест
- Симптомите може да варираат кај пациентите. Постарите пациенти честопати се со еден симптом (предкоморна фибрилација, дијареја или замор одвоено) или можат да бидат маскирани (оние што се на терапија со бета-блокатори).
- Можноста за хипертиреозидизам е намалена доколку пациентот има ладни раце, поднесува добро топлина, зголемува телесна тежина и има нормална големина на тиреоидната жлезда.

## ДИЈАГНОЗА

- Низок TSH и висок слободен T4.
- Доколку TSH е под нормалните вредности и слободниот T4 е нормален, направете испитување за слободен T3 за хипертиреозидизам.
- Доколку TSH е нормален но FT4 и FT3 се над нормалните вредности, пациентот може да има хетерофилни антитела за TSH и хипертиреозидизам.
- Доколку TSH е под нормалните вредности, но двата слободни T4 и T3 се нормални

и пациентот има знаци, размислете за третман. Пациент без симптоми треба да се тестира за 6 месеци.

- Доколку пациентот има нодус на палпација, размислете за скинтиграфија за дијагноза на токсичен аденом.

## ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ НА ТРЕТМАН

- Радиојод како примарен третман. Кај пациенти со умерен хипертиреозидизам и добра општа состојба може веднаш да се почне со радиојод и со бета-блокатори; другите пациенти прво треба да се третираат до еутриодна состојба со кратка терапија на тиреостатски лекови. Дозата на радиојодот го одредува крајниот резултат на третманот. Целите може да се постават кај некомплицирани хипотиреозидизам.
- Продолжен тиреостатски третман (12–18 месеци) се препорачува кај бремени и деца доколку тиреоидната жлезда е мала или пациентот има очни проблеми.
- Хируршка интервенција се прави доколку тиреоидата е голема (**ннд-А**) или е суспектна за карцином.
- Пациент со очни проблеми секогаш е третиран во специјалистички оддел: TSH се намалува, и соодветна хируршка интервенција доколку се повторува.
- Тиростаската терапија може да се продолжи со години доколку пациентот не сака друг вид третман.
  - Базедовата болест е самолимитирачка.
  - Кај токсична нодуларна струма не се очекува резултат од постојан третман.

## ВОВЕДУВАЊЕ ФАРМАКОТЕРАПИЈА ЗА ХИПЕРТИРЕОИДИЗАМ

1. Симптоматски третман
  - Бета-блокатори (**ннд-В**)
    - Propranolol, 40 mg × 3
    - Metoprolol, 50 mg × 2
2. Почнување превентивен третман
  - Тиреостатска терапија (најчесто carbimazole 15–40 (–60 mg)) се дава самостојно или (се препорачува) со бета-блокатор.
  - Потребна е контрола на леукоцитите, една недела по почетокот на третманот, а потоа на месечни интервали. Дадете совети во случај на агранулоцитоза (доколку се појави настинка, температура, пациентот треба да побара медицинска грижа).
3. Долготраен превентивен третман
  - Иницијално кај пациентот со мала тиреоидна жлезда или очни проблеми. Времетраењето е 18 месеци (**ннд-В**).
  - По постигнување еутиреозидизам, дадете комбинација на carbimazole (20 mg/24 h) и thyroxine (50–100 µg/24 h). Целта е да се намали TSH и да се пролонгира интервалот на наредните контроли без страв од предизвикување хипотиреозидизам. Комбинираната терапија е критикувана “како единствена исправна”.
  - Кај еутиреозидна состојба, проверете TSH, слободен T4 и леукоцити на 2–3-месеци. Кај еутиреозидна состојба, слободниот T4 е нормален и TSH е или нормален или под нормалните вредности.
  - Кога ќе се прекине третманот, повторување на состојбата може да настане кај половина од пациентите со Базедова болест и кај сите пациенти со токсична нодуларна струма.



## ПРОБЛЕМИ ПОВРЗАНИ СО ТРЕТМАНОТ

1. Несакани ефекти на тиреостатска терапија
  - Агранулоцитоза (индуцирана од сите антитиреостатски лекови)
    - Температура и суво грло како први знаци.
    - Се јавува кај 0.5% од пациентите.
    - Веднаш прекинете ја фармакотерапијата.
  - Комплетна ремисија, честопати ретко се постигнува кај мултинодуларна струма.
2. Недостатоци на радиојод-терапијата
  - Ризикот за тиреоиден канцер или леукемија не се зголемува.
  - Перманентна хипотироза се развива кај 60–70% од пациентите; потребна е доживотна супституција. Хипотиреоидизмот е понекогаш “посакувано нарушување”, кое лесно се третира.
  - Минлив радиоактивен тиреоидит.
  - Очните симптоми може да се влошат; операцијата е примарен третман по повторување на состојбата доколку очните проблеми се тешки.
3. Недостатоци на хируршкиот третман
  - Потребен е иницијален третман со тиреостатска терапија од 8–10 недели (TSH мора да биде низок).
  - Постојан хипотиреоидизам; потребна е доживотна супституција.
  - Повторувана нервна пареза и хипопаратиреоидизам се развиваат кај 2–4% од оперираните пациенти.

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Rittmaster RS, et al. Effect of metimazole with or without L-thyroxine on remission rates in Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:814-8
  2. Palit TK, Miller CC, Miltenburg DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: a meta-analysis. *Journal of Surgical Research* 2000, 90(2), 161-165
  3. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-20001132 . In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software
  4. Henderson JM, Portmann L, Van-Melle G, Haller E, Ghika JA. Propranolol as an adjunct therapy for hyperthyroid tremor. *European Neurology* 1997;37:182-185
  5. Abraham P, Avenell A, Watson WA, Park CM, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD003420
1. **EBM-Guidelines, 23.6.2003, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)**
  2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.**
  3. **Предвидено следно ажурирање до јуни 2006 година.**

# ХИПОТИРЕОИДИЗАМ

- ▶ Основни принципи
- ▶ Причини за хипотиреозидизам
- ▶ Симптоми и дијагноза на хипотиреозидизам
- ▶ Третман со тироксин
- ▶ Третман за време на бременост
- ▶ Тироксин во долготраен третман на тиреоиден карцином
- ▶ Поврзани докази
- ▶ Референци

## ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ

- Идентификувајте го хипотиреозидизмот како причина за симптомите на пациентот: симптомите се често умерени, но очигледни доколку се помисли на дијагнозата. Запомнете ги специфичните симптоми.
- Запомнете дека високи вредности на холестеролот може да се предизвикани од хипотиреозидизам.

## ПРИЧИНИ ЗА ХИПОТИРЕОИДИЗАМ

### Постојан хипотиреозидизам

- Автоимун тиреоидит (атрофија или струма)
- Скорашна ирадијација на вратот, развојни аномалии на тиреоидеата, хипопитуитаризам
- Транзиторен хипотиреозидизам
- Субакутен тиреоидит
- Постпартален хипотиреозидизам 1-3 месеци по породување
- Литиум, амиодароне, јод
- Транзиторен или постојан
- Операција на тиреоидеа
- Терапија со радиоактивен јод
- Базедова болест
- Тиреостатски лекови

## СИМПТОМИ И ДИЈАГНОЗА НА ХИПОТИРЕОИДИЗАМ

- Симптомите и нивната тежина варираат кај различни пациенти.
- Кај напреднат хипотиреозидизам, системските симптоми вклучуваат недостиг од иницијатива, слабост и сонливост, проблеми со меморија, ослабени моторни функции и говор, “рапав глас”, констипација, зголемување на телесната тежина, чувство на ладно и генерализирани едеми. Кожата е сува, рапава и ладна. Може да се појават периорбитални едеми. Кожата може да стане крта и може да опадне. Пулсот се намалува. Кај тежок хипотиреозидизам може да се забележи забавен Ахилос рефлекс.

- Умерениот хипотиреоидизам често е поврзан со симптоми на нервниот систем, како тремор и иритабилност, кои може да го зголемаат сомневањето за хипертиреоидизам.
- Кај супклинички хипотиреоидизам пациентот се чувствува нормално, но вредностите на TSH се зголемени. Пациентот може да има прикриени симптоми, како намалена толеранција на ладно време и депресија, кои се подобруваат кога ќе се почне со третман со тироксин.
- Кај постари пациенти, клиничката слика често е атипична со забавување и депресија, кои може да симулираат деменција или, пак, може да се манифестира како атријална фибрилација.
- Кај млади жени прв симптом може да биде аменореја или инфертилност.
- Централен хипотиреоидизам (со ниски концентрации на TSH), честопати е умерен, како и дефицитот од други хормони може повеќе да влијае на пациентот отколку дефицитот од тироксинот.

### ТРЕТМАН СО ТИРОКСИН

- Уверете се дека концентрацијата на TSH е зголемена пред да почнете со супституциона терапија. Доколку TSH-концентрацијата е ниска или во референтни вредности кај пациент со хипотиреоидизам, пациентот е можно да има нарушување на хипофизата и поради тоа се потребни дополнителни испитувања од страна на специјалист. (Овие пациенти имаат дефицит и од другите хормони).
- Супституција со тироксин е секогаш индицирана доколку TSH-концентрацијата е зголемена и пациентот има симптоми. Кај асимптоматски пациенти третманот е индициран доколку TSH > 10 mU/ml, и пациентот има антитиреоидни антитела.
- Многу пациенти имаат благо покачен серумски TSH (5–10 mU/L) и серумски слободен тироксин на долна граница од референтни вредности (супклинички хипотиреоидизам). Во овој случај резултатот може да биде нарушен од различни методи на определување тироксин, кој доведува до повисоки резултати. Може да се почне со супституциона терапија со тироксин.
  - Кај овие пациенти терапијата е со 50–100 µg тироксин еднаш на ден. Потврда на позитивни антитела само ја потврдува оваа почетна терапија. Доколку третманот не ја подобри состојбата на пациентот, терапијата може да се прекине. По прекиноот, може да се појават транзиторни симптоми на хипотиреоидизам, кои траат до еден месец, додека тиреоидната жлезда постепено почне да работи.
  - Третман за супклинички хипотиреоидизам, сè уште се дебатира и завршува разочарувачки: во многу случаи нивото на холестерол и неспецифичните симптоми се коригираат малку (ннд-В).
- Кај млади пациенти иницијалната доза е 50–100 µg дневно. TSH треба да се провери 6-8 недели по почетокот на терапијата.
- Кај постари пациенти со исхемична срцева болест иницијалната доза е 12.5–25 µg/ден, која треба да се зголемува внимателно со мониторирање на срцевата работа. На срцевите болни може и да не им се ординираат високи дози тироксин.
- Одговорот на третманот се евалуира на база на клинички симптоми, серумски TSH и слободен тироксин. TSH е најважен фактор за следење. Пациентот не треба да прима тироксин наутро на денот кога треба да се провери слободен тироксин. За долготраен третман е потребно да се проверат двата хормона TSH и слободен тироксин. TSH може да биде под нормалните граници, со нормален слободен ти-

роксин, и пациентот да се чувствува добро. Во определени случаи субјективната состојба на пациентот може да служи како водич за дозирање на терапијата.

- По промена на дозата на тироксин, потребно е да се проверат слободен тироксин и TSH по најмалку 8 недели, бидејќи концентрацијата на TSH се менува бавно. Откако ќе се постави определена доза тироксин (неколку пати иста доза), TSH се проверува годишно.
- Во други случаи (пр. на транзиторен хипотиреоидизам), серумскиот TSH се проверува 6 недели по прекилот на терапијата. Доколку серумскиот TSH се зголемува над референтните вредности, потребна е постојана супституција со тироксин.
- Запомнете дека пациентот може да има Адисонова болест, доколку тоа не се подобри, или низок крвен притисок, висок калиум, низок натриум, склоност кон хипогликемии или пигментација, 25% од пациентите со Адисонова болест имаат хипотиреоидизам (не збунувајте се со панхипопитуитаризам).

## ТРЕТМАН ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ

- Потребите за тироксин се зголемуваат за 25-50  $\mu\text{g}$ .
- Постигнувањето еутиреоидизам е важно за мајката и за фетусот, особено во почетната бременост.
- Особено некои лекови, како железо, ја нарушуваат апсорпцијата на тироксин; лековите треба да се земаат во различно време.

## ТИРОКСИН ВО ДОЛГОТРАЕН ТРЕТМАН НА ТИРЕОИДЕН КАРЦИНОМ

- Вообичаен третман на тиреоидна жлезда е операција и третман со радиоактивен јод.
- Серумскиот TSH треба да се држи на најниско можно ниво (се верува дека TSH стимулира пораст на папиларни и на фоликуларни карциноми). Дозата изнесува 150–250  $\mu\text{g}$  на тироксин.
- Серумскиот слободен T3 треба да се мониторира и да се одржува во нормални граници (слободен T3 подобро корелира со симптоми на тиреотоксикоза).
- Тиреоглобулин е најдобар маркер за папиларен и фоликуларен карцином. Консултирајте специјалист доколку се детектира тироглобулин во серумот.
- Дозата на тироксин може да се намали по 10 години.

## ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- Скрининг за детекција на умерена (супклиничка) тиреоидна дисфункција може да се индицира кај жени постари од 50 години, но со евидентирана ефикасност на третман за супклиничко тиреоидно нарушување (**ннд-С**).
- Терапија со левотироксин (T4) кај пациенти со умерено тиреоидно нарушување го намалува благо серумскиот вкупен и LDL-холестерол (**ннд-С**).
- Американските препораки за третман укажуваат за TSH-скрининг во период од 5 години за жени над 35 години. Скринингот се препорачува кај бремени жени на првиот преглед на гинеколог и за мажи над 65 години.
-

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Helfand M, Redfern CC. Clinical guideline, part 2: screening for thyroid disease: an update. *Annals of Internal Medicine* 1998;129:144-158
  2. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-988963. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software
  3. Danese ND, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000;85:2993-3001.
  4. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-20001789. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software
  5. Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, Drewe J, Huber P, Herzog R, Muller B. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4860-6
  6. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4585-90
  7. Keston Jones M. Management of nodular thyroid disease. *BMJ* 2001;323:293-4
  8. Chu JW, Crapo LM. The treatment of subclinical hypothyroidism is seldom necessary. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4591-9
  9. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001;345(4):260-5
1. **EBM-Guidelines, 29.4.2003, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)**
  2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.**
  3. **Предвидено следно ажурирање до април 2006 година.**

# ОСТЕОПОРОЗА: ДИЈАГНОЗА И ФАРМАКОТЕРАПИЈА

- Основни принципи
- Дефиниција
- Превенција
- Мерење коскен дензитет
- Лабораториски испитувања за остеопороза
- Фармакотерапија на остеопороза
- Ефекти на лекови во намалувањето ризик од фрактури
- Комбинација на лекови и траење на терапија
- Следење
- Референци

## ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ

- Цел на превенцијата е да се намали појавата на фрактури на горен фемур, 'рбет и на зглобови.

- Превенцијата е примарно насочена кон пациенти со претходна остеопорозна фрактура, при што претходната фрактура може да ја предвиди наредната.
- Секогаш треба да се посомнева на остеопороза доколку се појави фрактура на радиусот; сите пациенти би требало да се евалуираат за евентуална остеопороза.
- Причината е во намалување на идните фрактури, кои може да се предизвикани од остеопороза. Евалуацијата може да се направи во примарното здравство.
- Секундарната превенција овозможува најдобри резултати, поради што овие пациенти треба да се идентификуваат и третираат.
- За раната дијагноза на остеопорозата е одговорна примарната здравствена заштита. Мерење коскена маса кај ризични групи. Види **табела 9**.
- Општ скрининг на популација не е индициран (**ннд-В**).
- Мерење коскена маса, вообичаено не е потребно кај пациенти на хормонска супституциона терапија за постменопаузални симптоми и кај оние кај кои не постои ризик.
- Причините за секундарна остеопороза треба да се идентификуваат и третираат (хиперпаратиреоидизам, хипертиреоидизам, Кушингова болест, хипогонадизам, гликокортикоидна терапија, пушење, ревматоиден артрит).
- Постари пациенти (> 80 години) со фрактура на колк што имаат слаба физичка состојба, вообичаено не постои корист од испитувања за остеопороза. Тие треба да се третираат со калциум и со витамин Д. Може да се направи заштита од фрактура со носење појас за колк.

**Табела 9.** Состојби за мерење коскена маса (дензитет).

1	Анамнеза за фрактура со суспектна етиологија за остеопороза. Овие пациенти се на висок ризик од развој на нова фрактура, што би можело да се превенира со фармакотерапија за остеопороза.
2	Пациентот е жена со возраст над 65 години, без естрогенска терапија и која има други ризик-фактори <ul style="list-style-type: none"> <li>• Фрактура на колк во претходна генерација (мајка)</li> <li>• Седечки начин на живот, продолжена имобилизација</li> <li>• Тешко пушење</li> <li>• Ниско внесување калциум</li> <li>• Слаби пациенти</li> </ul>
3	Пациентот има други заболувања и фактори што доведуваат до зголемен ризик за остеопороза, како: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Менопауза пред 45-годишна возраст без естрогенска терапија</li> <li>• Продолжена аменореја</li> <li>• Долготрајна (&gt; 6 месеци) гликокортикоидна терапија</li> <li>• Примарен хиперпаратиреоидизам</li> <li>• Недостиг од витамин Д</li> <li>• Трансплантација на органи</li> <li>• Хронична бубрежна слабост</li> <li>• Кушингова болест</li> <li>• Гастроинтестинални болести; целијакија, улцеративен колитис, Кронова болест, состојба по гастректомија, тешка интолеранција на лактоза кај пациенти што не користат додатоци на калциум</li> <li>• Хронично заболување на црниот дроб</li> <li>• Ревматоиден артритис и други поврзани болести</li> <li>• Лекови: фентоин, карбамазепин, тироксин во високи дози кај карцином на тиреоидеа, долготрајна терапија со хепарин</li> </ul>
4	Сомневање за остеопороза на база на Ртг-снимки (промени на прешлени). Не е потребно секогаш мерење на коскената маса кај пациенти со фрактура на прешлен. Кај овие пациенти е поважно исклучување на секундарната остеопороза.
5	Губење висина (повеќе од 4–5 cm), торакална кифоза

## ДЕФИНИЦИЈА

- **Остеопорозата** е дефинирана како состојба каде што коскената маса е намалена (количество коскено ткиво/волумен). Постои компромитирана коскена сила за појава на остеопорозни фрактури. Најчести се фрактурите на горен фемур (врат и трохантери), зглобови и торакални прешлени.
- **Остеомалација** е нарушување на минерализацијата на коскениот матрикс. Повремено овие две нарушувања, остеомалација и остеопороза, се појавуваат заедно.

## ПРЕВЕНЦИЈА

- **Калциумот** треба да се користи во исхраната во доволни количества (Види табела 2), а кај ризичните групи од 1–1.5 g/ден (**ннд-А**).
- Четири чаши обесмастено млеко содржат 1 g на калциум; истото количество го има во 100 g сирење.
- Ова количество калциум треба да се прима кај деца и адолесценти.
- Количеството калциум што треба да се консумира варира; поголемите дози од препорачаните не се корисни во превенција и во третман.
- Не постојат доволно информации за ефектот на калциумот врз коските кај мажите.
- Препораките за дневното внесување витамин Д во северните земји и во земјите со умерена клима се прикажани во табела 10.
- Најважниот извор на витамин Д е рибата.
- Луѓето со возраст над 70 години се на ризик од неадекватно внесување витамин Д.
- Додаток на витамин Д (400 IU дневно) може да се индицира за време на зимскиот период како превенција на фрактури кај мажи и жени (**ннд-В**).
- Кај постари лица може да се препишат витамин Д (600–800 IU/ден) и калциум преку цела година.
- Витамин Д и калциум се препорачува кај пациенти на долготраен кортикостероиден третман (**ннд-В**).
- **Физичката активност** може да превенира остеопороза (**ннд-А**) и фрактури на колкот (**ннд-С**). Активноста е важна за време на детството и на адолесценцијата; физичката активност може да ја зголеми коскената маса и на возраст од 40 години.
- **Хормонска супституциона терапија кај постменопаузални жени** се користи за третман на постменопаузални симптоми и е корисна за превенција на остеопороза, за време на првите 10 години (третманот над 5 години го зголемува ризикот од појава на несакани ефекти<sup>17</sup>).
- И по завршување на хормонската супституциона терапија има ефект и го намалува ризикот за вертебрални фрактури.
- Ги намалува фрактурите на горниот фемур на возраст под 75–80 години.
- Оваа терапија не е индицирана за превенција на остеопороза кај жени што немаат постменопаузални симптоми, бидејќи таа може да предизвика карцином на дојка и тромбемболизам.
- Хормонската супституциона терапија може да се применува во третманот на остеопороза, но пред да се почне со третманот треба да се разгледуваат ризиците и користа на терапијата за секоја жена посебно.<sup>18</sup>

17 SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), јуни 2003, [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)

18 SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), јуни 2003, [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)

- **Бифосфонатите (ннд-А)** може да се даваат кај пациенти на долготрајна кортико-стероидна терапија како додаток на основната терапија (калциум и витамин Д) (ннд-В).

**Табела 10.** Препорачано внесување калциум и витамин Д.

Возраст и услови на живот	Калциум, mg	Витамин Д, IU
1. 40 IU = 1 µg 2. Зголемување на внесувањето калциум од 500–1.000 mg на ден може да има ефект на превенција на остеопороза кај жени.		
Растење	900	200
21–60 години	800	200
> 60 години	800	400
Бременост и доене	900	400

## МЕРЕЊЕ КОСКЕН ДЕНЗИТЕТ

- Споредбени групи (ннд-В)
- Рана дијагноза на остеопороза е можна со **мерење на коскената маса**. Препорачани методи се базираат на нискозрачна (x-ray) радијација (DEXA<sup>19</sup>), при што се мери коскениот дензитет на вертебралното тело и вратот на фемурот.
  - Резултатите се споредуваат со коскениот дензитет кај здрави лица од 20 до 40-годишна возраст (максимална вредност, T score). Коскениот дензитет се споредува со референтните вредности на лица со иста возраст за да се донесе одлука за третман (Z score).
  - Испитувањето се смета за сигнификантно за остеопороза доколку коскениот дензитет е помал од 2.5 SD (са. 25%) од максималните вредности. Намалените вредности на коскениот дензитет се независен **ризик-фактор за фрактури**. Намалување од 1 SD (остеопенија) мерена на вратот на фемурот го зголемува за два пати ризикот за фрактури (ннд-В). Види табела 11.
  - Остеопорозата се смета за тешка доколку коскениот дензитет е поголем од 2.5 SD од максималната вредност и пациентот има компликации од фрактура предизвикана од остеопороза.
  - Евалуацијата на резултатите е тешка и бара искуство. Остеоартритичните промени на 'рбетот кај постари лица ја комплицираат евалуацијата на остеопорозата. Како додаток се користи и рендгенографија. Коскениот дензитет треба да се мери на горниот крај од фемурот кај пациенти со спондилартроза.
  - Присутноста на оваа техника е ограничена во некои земји.
- **Мерење со ултразвук (ннд-С)** на калканеусот е нов, брз и нерадијациски метод за скрининг.
  - Не е мерење дензитет и не ја заменува DEXA-техниката.
  - Корелацијата со коскениот дензитет е умерена и е подобра кај постари жени.
  - Ултразвукот мери и други фактори што имаат влијание врз евалуација на ризикот за фрактури.

19 DEXA = Dual Energy X-Ray Absorptiometry.



**Табела 11.** Дијагностички критериуми за остеопороза по работната група на СЗО. Резултатите се базирани на голема група пациенти-бели жени собрани од компаниите што произведуваат апарати за остеопороза.

Класификација	Критериум
Нормално	Коскена маса/минерален дензитет (БМД) кореспондира со просечниот коскен дензитет кај здрави лица од 20 до 40 год. (врв на коскен дензитет) $\pm 1$ SD
Ниска коскена маса, остепенија	БМД е 1–2.5 SD пониска од врвот на коскениот дензитет ( $-2.5 < T \text{ score} \leq -1$ ) Лумбален прешлен: Lunar $< 1.08 \text{ g/cm}^2$ , Hologic $< 0.94 \text{ g/cm}^2$ (L1-L4) Врат на фемур: Lunar $< 0.86 \text{ g/cm}^2$ , Hologic $< 0.74 \text{ g/cm}^2$
Остеопороза	БМД е 2.5 SD или повеќе од врвот на коскен дензитет ( $T \text{ score} \leq -2.5$ ) Лумбален прешлен: Lunar $< 0.90 \text{ g/cm}^2$ , Hologic $< 0.77 \text{ g/cm}^2$ (L2-L4) Врат на фемур: Lunar $< 0.68 \text{ g/cm}^2$ , Hologic $< 0.57 \text{ g/cm}^2$
Тешка остеопороза	Покрај горенаведеното, пациентот има една или повеќе фрактури предизвикани од остеопороза

### Индикации за мерење коскен дензитет

Види табела 9.

- **Мерењето коскен дензитет не треба да се прави**
  - Доколку е почнато со естрогенска терапија без причина за превенција на остеопороза кај пациенти без ризик-фактори.
  - Како примарен метод за евалуација на болка кај пациентите.
  - Во дијагноза на остеопороза кога веќе има доволно податоци за неа, како фрактури од остеопороза на прешлени.
  - Кај лица над 80-годишна возраст со фрактури, каде што постојат дегенеративни промени на 'рбетот. Основата грижа е калциум и витамин Д.
    - Скрининг за коскен дензитет
- Неселектиран скрининг за коскен дензитет не е научно докажан дека треба да се прави.
- Мерењата на коскениот дензитет се прават за евалуација на индивидуален ризик за фрактури кај пациенти со еден или повеќе ризици, кај кои е потребен долготраен третман. За наредните контроли треба да се користи истиот метод.

### ЛАБОРАТОРИСКИ ИСПИТУВАЊА ЗА ОСТЕОПОРОЗА

- Сегашните лабораториски тестови не се доволни за дијагноза на примарна остеопороза. Тестовите се однесуваат за секундарна остеопороза, остеомалација и други причини на болка во коската. Остеопорозата најчесто е секундарна кај мажи и менопаузални жени и потребна е консултација со специјалист.
- Примарни лабораториски испитувања
  - Седиментација, крвна слика, серумски калциум, 24-часовна калциурија, серумска алкална фосфатаза, серумски креатинин, кај мажи тестостерон. Може да се изработат и антитела за целијакија доколку постои индикација за тоа.
  - Дваесет и четирисовната калциурија најчесто ја мери малабсорпцијата на калциум, како и недостигот од витамин Д. Низок серумски калциум е често поврзан со низок албумин кај постари лица.
- Ниски и нормални вредности на серумски калциум во комбинација со ниски вредности на серумската фосфатаза може да бидат предизвикани од малабсорпција и

остеомалација. Серумската алкална фосфатаза може да биде покачена и серумскиот паратхормон исто така. Вкупното ниво на серумската алкална фосфатаза не е доволно за дијагноза на примарна остеопороза.

- Лабораториските тестови за детекција на секундарна остеопороза се одбираат на база на историја на болести и клинички испитувања (хипертиреоидизам, хиперпаратиреоидизам, недостиг од витамин Д, Кушингова болест, уремија, целијакија, интолеранција на лактоза, миелом, ревматоиден артрит, карцином на простата).
- Доколку има сомневање за примарен хиперпаратиреоидизам.
  - Серумскиот паратхормон и серумскиот калциум се зголемени, серумскиот креатинин и албумин се нормални. Секундарно покачување на серумскиот паратхормон е често кај целијакија и недостиг од витамин Д и од калциум.
- Доколку има сомневање за недостиг од витамин Д
  - Серумскиот 25-ОН витамин Д е низок. Серумската алкална фосфатаза е зголемена или нормална, серумскиот калциум е намален или близу до нормален, 24-часовната калциурија е нормална или намалена, серумскиот паратхормон може да биде покачен секундарно.
  - Недостигот од витамин Д е чест кај постари пациенти за време на зимскиот период и причина за благо покачување на серумската алкална фосфатаза.
  - Концентрациите на серумскиот витамин Д зависат од годишното време и изложувањето на сонце, кое ја комплицира интерпретацијата на резултатите.
  - Недостигот од витамин Д предизвикува рахитис кај деца и остеомалација кај возрасни.
- Рендгенографија
  - Интерпретацијата на умерена остеопороза е тешка и постои мала можност да се евалуира состојбата.

## ФАРМАКОТЕРАПИЈА ЗА ОСТЕОПОРОЗА

- Види табела 12.
- Калциум и витамин Д се основната терапија кај сите случаи. Оваа терапија е доволна кај повеќето постари лица (**ннд-В**).
- Индикации за друга од основната терапија постојат доколку има фрактури предизвикани од остеопороза и намалување на коскениот дензитет покрај основниот антиостеопорозен третман: T score  $\leq$  2.5 SD или 3 score  $\leq$  1 SD.
- Се користат три вида лекови: бифосфонати, калцитонин (**ннд-А**) и модулатори на рецепторот на естрогените и естрогени (**ннд-В**). Тие ја инхибираат остеокласната активност. Растењето на коската е можно преку тестостерон и андрогени, кои се користат во клиничка употреба.
- Бифосфонатите се лекови на избор за пациенти кај кои не е потребна естрогенска терапија за постменопаузални симптоми.
  - Алендронат, етидронат или ризедронат (**ннд-А**).
- Естрогените се препорачуваат кај жени со менопаузални симптоми.
  - Естрогенската терапија не е доволна кај мала група пациенти. Бифосфонатите ја зголемуваат ефикасноста на естрогените.
- Други опции се:
  - Ралоксифен (селективен модулатор на естрогенскиот рецептор).
  - Калцитонин (**ннд-А**).
  - Тестостерон (машки хипогонадизам).

**Табела 12.** Превенција и третман на остеопороза.

Интервенција	Имплементација
Превенција и основна терапија	Доволно внесување калциум и витамин Д Редовна физичка активност Избегнување на пушење
Фармакотерапија	
Естрогени	Орален естрадиол или топичен естрадиол валерат 1–2 mg трансдермално, трансдермална лепенка што отпушта 25-50 µg естрадиол/ден или 0.5–1.5 mg естрадиол два пати неделно на кожа, во зависност од лекот Прогестин за 12-14 дена еднаш на секои 1-3 месеци, комбиниран со естрадиол (не кај пациенти со хистеректомија) Комбинираната терапија што не предизвикува континуирано крвавење: естроген над + ниска доза на прогестин континуирано (норетистерон ацетат 1 mg или медроксипрогестерон ацетат 2.5-5 mg дневно)
Ралоксифен	60 mg орално еднаш на ден
Бифосфонати	Алендронат 10 mg наутро, пола час пред појадок со вода; пациентот мора да остане во исправена состојба пред појадокот, или 70 mg еднаш неделно
Калцитонин	200 IU дневно интраназално: помала доза е доволна за намалување на болката
Тестостерон (кај мажи)	250 mg тестостерон естри интрамускуларно на 2–3 недели Лепенки што отпуштаат 2.5-5 mg тестостерон/ден на кожа еднаш дневно

### Витамин Д + калциум

- Комбинирана терапија на калциум и витамин Д е основна терапија за пациенти што се третираат со кортикостероиди (**ннд-В**). Пациенти со други ризик-фактори треба да се третираат со бифосфонати.
- Доколку постои недостиг од витамин Д кај млади пациенти, потврдено со лабораториски анализи, како и ниски нивоа на серумски калциум и фосфати, намалена калциумска екскреција и зголемена алкална фосфатаза. Недостигот од витамин Д може да се потврди со определување серумски 25-ОН витамин Д (зависи и од изложувањето на сонце и често тешко може да се интерпретира). Лица што се вегетаријанци се во ризична група за развој на остеопороза.
- Не е јасна ефикасноста на витамин Д како монотерапија во превенција на фрактури предизвикани од остеопороза (**ннд-Д**).

### Калцитонин

- Болни фрактури предизвикани од остеопороза се индикација за третман со калцитонин.
  - Вообичаениот период на третман е од еден до два месеца.
  - Калцитонинот ја подобрува коскената маса на 'рбетот. Најчесто се користи интраназална доза од 200 IU. Постои доказ дека долготрајната терапија може да ги превенира фрактурите (**ннд-С**).
- Бифосфонатите и естроген може да се комбинира со калцитонин.

### Бифосфонати

- Алендронат (10 mg/ден) и ризедронат (5 mg/ден) (**ннд-А**) ја подобруваат постојната остеопороза и превенираат фрактури на зглобови, фемур и на 'рбет (**ннд-С**). Интермитентна употреба на етидронат (**ннд-А**) (400 mg X 1 за период од две неде-

- ли секои три месеци) превенира фрактури на 'рбет предизвикани од остеопороза.
- Одлични клинички студии ја поддржуваат употребата на орални бифосфонати во превенцијата на фрактури кај пациенти дијагностицирани со постменопаузна остеопенија или остеопороза. Најдобри клинички студии се изведени со алендронат и ризендронат (**ннд-А**). Ибандронат е додаден на листата на ефикасни бифосфонати.<sup>20</sup>
  - Постои добар доказ за ефикасноста на ризендронат во намалување на вертебрални и невертебрални фрактури. Како додаток постојат докази од рандомизирани студии дека ризендронатот е во состојба да ги постигне овие терапевтски ефекти без да се зголеми ризикот од прекин на терапијата како резултат на појава на несакани ефекти.<sup>21</sup>
  - Најчест несакан ефект на алендронатот е езофагитис; поради ова лекот треба да се зема во исправена состојба со доволно количество вода. Алендронатот може и да се прима како таблета од 70 mg еднаш неделно.

### Долготрајна употреба на бифосфонати и на калцитонин

- Долготрајната употреба на овие лекови е скапа; поради ова потребна е потврда за остеопороза и евалуација на терапевтските ефекти.
- Оваа терапија е наменета за пациенти што не сакаат да примат естрогенска терапија за постменопаузални симптоми или каде што естрогенската терапија е контраиндицирана. Пациенти на долготрајна терапија со бифосфонати може да примаат бифосфонати (**ннд-А**) и калцитонин (**ннд-В**). Калцитонинот и бифосфонатите може да им се даваат на пациенти каде што губењето на коскената маса не е предизвикано од недостиг од естрогени или од андрогени.

### Ралоксифен

- Ралоксифен има сличен ефект на естрогените врз коскениот и холестеролскиот метаболизам, но без ефект врз хипоталамусот, утерусот или дојките.
- Препорачана доза е 60 mg X 1.
- Ралоксифен е индициран за превенција на вертебрални фрактури кај постменопаузални жени со зголемен ризик за остеопороза. Не постои евиденција за превенција на други фрактури. Ралоксифен нема ефект врз менопаузалните симптоми.
- Ралоксифенот не го зголемува ризикот за карцином на утерусот и може да го намали ризикот за карцином на дојката (базирано на краткотрајно следење).
- Контраиндикации се тромемболија и хепатална инсуфициенција, крвање од утерусот од непозната етиологија и карцином на телото на утерусот, како и карцином на дојката.
- Најчест несакан ефект вклучува вазодилатација, болни крапни на нозе и периферни едеми. Ризикот за троемболија најверојатно е сличен како кај хормонската супституциона терапија.

### Други лекови

- **Анаболични стероиди** (тестостерон 250 mg и.м. секоја трета недела) се индицирани за машки хипогонадизам. Тие може да се дадат во специфични случаи кај мажи што се на кортикостероидна терапија. Не се препорачани за употреба кај жени.

20 ICSI (Institute for Clinical System Improvement), септември 2005, [www.icsi.org](http://www.icsi.org)

21 The Cochrane Library, Issue 2, 2005, [www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB004523.htm](http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB004523.htm)

- **Флуоридите** не се препорачуваат за третман на остеопороза. Користењето флуориди може да го зголеми ризикот за невертебрални фрактури (**ннд-В**).
- **Калцитриол** е активен витамин Д, кој се користи кај пациенти со бубрежно оштетување. Сè уште е во фаза на испитување, неговата употреба во превенција на остеопороза кај стари лица. проблемот се однесува на точната доза и на несаканите последици од предозирање.
- **Тиазидите** ја намалуваат уринарната екскреција на калциум и заштитуваат од остеопороза (**ннд-С**), што треба да се земе предвид кај пациенти со хипертензија и со кардијална инсуфициенција.

## ЕФЕКТИ НА ЛЕКОВИ ВО НАМАЛУВАЊЕ НА РИЗИКОТ ОД ФРАКТУРИ

- Првата фрактура предизвикана од остеопороза ја предвидува наредната фрактура. Поради ова, поефикасна е секундарната од примарната превенција, како и целна група за третман се оние пациенти што веќе имале една фрактура.
- Естрогените се ефикасни во примарна и во секундарна превенција на фрактури на 'рбет и колк од остеопороза (**ннд-В**).
- Алендронат, ризедронат и етидронат се ефикасни во секундарната превенција на пациенти со манифестна остеопороза или поврзани компликации, при што се намалува ризикот од фрактури. Калцитонинот е ефикасен во секундарна превенција во доза од 200 IU/ден.
- Превенцијата на нова фрактура со бифосфонати е ефикасна (секундарна превенција) и бројот на нови случаи е многу помал отколку кај примарната превенција.
- Потврдување на намалување на ризикот за фрактура е многу потешко од мерењето на коскениот дензитет. Иако намалениот коскен дензитет е ризик-фактор за фрактури. Главниот проблем во примарната превенција е идентификација на пациентите на кои им е потребно мерење на коскениот дензитет и понатамошна терапија.
- Естрогените имаат корисни ефекти кај жени од 75 години и бифосфонати кај 65-годишни жени. Во основа, терапијата на остеопорозата е долготрајна доколку ризик-факторите не се елиминираат.
- Кај лица над 80-годишна возраст, остеопорозата не е главен ризик за фрактури. На оваа возраст може да се јават и други заболувања, како невролошки и кардиолошки, кои ќе го зголемат ризикот од паѓање. Превенирањето на паѓањата треба да се направи со користење заштитници за колкови, како примарна превенција.

## КОМБИНИРАНА ТЕРАПИЈА И ВРЕМЕТРАЕЊЕ

- Кај пациенти на основна терапија за примарна терапија во комбинација со естрогени додавањето друг лек најчесто не доведува до подобрување на состојбата. Кај 20% од жените на естрогенска терапија ефектот е недоволен и е потребно додавање бифосфонати. Исклучок се прави кај пациенти со болни фрактури на 'рбет, каде што е индициран калцитонин за извесен период.

## СЛЕДЕЊЕ

- Терапевтските ефекти се евалуираат врз база на мерење коскен дензитет. Пациентот треба да се евалуира на ист DEXA-апарат, две години по иницијалното

испитување; честа грешка е од 2-3% кај мерења со ист метод.

- NTx овозможува евалуација на ефектот по 1-3 месеци од третманот.
- Потребна е реevalуација на состојбата по 2 години кај пациенти со нетретирана остеопенија.

## ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- Постојаната физичка активност (мината и сегашна) го намалува ризикот од фрактури на колкот (**ннд-С**).
- Не постои доказ за докажан скрининг за менопаузални жени за превенција на фрактури (**ннд-D**).
- Оралните антикоагуланти може да предизвикаат благо намалување на коскениот дензитет на дисталниот радиум, но не постои сигнификантно намалување на други места (**ннд-С**).
- Не може да се превиди индивидуалниот ризик за фрактури од процена на серумски и уринарни биохемски маркери за коскениот “turnover” (**ннд-С**).

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Hans D et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996;348:511-4
2. Black DM et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41
3. Kannus P, ym. Prevention of hip fracture in elderly people with use of hip protector. *N Engl J Med* 2000;343:1506-13
4. De Groen PC, Lubbe DF, Hirsch, LJ ym. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1016-21
5. University of York. NHS Centre for Reviews and Dissemination. Screening for osteoporosis to prevent fractures. *Effective Health Care* 1992;1:12
6. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-950029. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
7. Hailey D, Sampietro-Colom L, Marshall D, Rico R, Granados A, Asua J. The effectiveness of bone density measurements and associated treatments for prevention of fractures: an international collaborative review. *Int Technol Assess Health Care* 1998;14:237-254
8. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-988678. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
9. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-1259
10. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-968218. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
11. Ringertz H, Marshall D, Johansson C, Johnell O, Kullenberg RJ, Ljunhall S, Saaf M, Wedel H, Hallerby N, Jonsson E, Marke LA, Werko L. Bone density measurement: a systematic review. *J Int Med* 1997;241(suppl 739):1-60
12. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-970472. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
13. Homik J, Hailey D. Quantitative ultrasound for bone density measurement. *Health Technology Assessment Report. HTA 11.* 1998. 1-41
14. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database

- no.: DARE-998389. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software
15. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001;285:2891-2897
  16. Cardona JM, Pastor E. Calcitonin versus etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis of published clinical trials. *Osteoporosis Int* 1997;7:165-174
  17. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-970814. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
  18. Haguenaer D, Welch B, Shea B, Tugwell P, Wells G. Fluoride for treating osteoporosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD002825. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently
  19. Cranney A, Welch V, Adachi JD, Guyatt G, Krolicki N, Griffith L, Shea B, Tugwell P, Wells G. Etidronate for treating and preventing postmenopausal osteoporosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD003376. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently
  20. Homick J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD000952. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently
  21. Amin S, LaValley MP, Simms RW, Felson DT. The role of Vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analytic approach. *Arthritis and Rheumatism* 1999;42:1740-1751
  22. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-991644. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software
  23. Gillespie WJ, Henry DA, O'Connell dL, Robertson J. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD000227. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently
  24. Kanis JA, McCloskey EV. Effect of calcitonin on vertebral and other fractures. *QMJ-Monthly Journal of the Association of Physicians* 1999;92:143-149
  25. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-990697. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software
  26. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud KE, Johnston CC, Adami S, Harris ST, Santora II AC, Hirsch LJ, Oppenheimer L, Thompson D. Prevention on nonvertebral fractures by alendronate: a meta-analysis. *JAMA* 1997;277:1159-1164
  27. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-978299. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
  28. Homick J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi R, Suarez-Almazor M. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD001347. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently
  29. Cranney A, Welch V, Adachi JD, Homik J, Shea B, Suarez-Almazor ME, Tugwell P, Wells G. Calcitonin for treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD001983. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently
  30. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Eisman JA. Thiazide diuretics and fractures: can meta-analysis help? *J Bone Mineral Res* 1995;10:106-111
  31. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-988096. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
  32. Welten DC, Kemper HC, Post GB, van Staveren WA. A meta-analysis of the effect of calcium intake on bone mass in young and middle aged females and males. *J Nutrition*

- 1995;125:2802-2813
33. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-963246. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
  34. Mackerras D, Lumley T. First- and second year effects of calcium supplementation on loss of bone density in postmenopausal women. *Bone* 1997;21:527-533
  35. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-980076. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
  36. Cumming RG, Nevitt MC. Calcium for prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research* 1997;12:1321-1329
  37. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-983068. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software
  38. Kelley G. Aerobic exercise and lumbar spine bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analysis. *J Am Ger Soc* 1998;46:143-152
  39. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-980339. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software
  40. Kelley GA. Exercise and regional bone mineral density in postmenopausal women: a meta-analytic review of randomized trials. *Am J Phys Med Rehab* 1998;77:76-87
  41. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-980338. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software
  42. Ernst E. Exercise for female osteoporosis: a systematic review of randomised clinical trials. *Sports Medicine* 1998;25:359-368
  43. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-981288. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software
  44. Kelley GA. Aerobic exercise and bone density at the hip in postmenopausal women: a meta-analysis. *Preventive Medicine* 1998;27:798-807
  45. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-998371. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software
  46. Homick J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi R, Suarez-Almazor M. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD001347. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently.
  47. Homick J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD000952. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently.
  48. Joakimsen RM, Magnus JH, Fonnebo V. Physical activity and predisposition to hip fractures: a review. *Osteop Int* 1997;7:503-513
  49. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-980126. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
  50. Caraballo PJ, Gabriel SE, Castro MR, Atkinson EJ, Melton LJ. Changes of bone density after exposure to oral anticoagulants: a meta-analysis. *Osteoporosis International* 1999;9:441-448.
  51. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-991190. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software
  52. Lips P, 2002fsmans WC, Ooms ME et al. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomised, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;124:400-6. Comment in *ACP Journal Club* 1996;July/August:16
  53. Chapuy MC et al. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hipfractures in elderly women. *BMJ* 1994;308:1081-2



54. Dawson-Hughes B et al. Rates of bone loss in postmenopausal women randomly assigned to one of two dosages of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1140-5
55. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326(7387):469
56. Homik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi R, Suarez-Almazor M. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD001347.
57. Biochemical markers for bone turnover in osteoporosis. Bloomington, MN: Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). 2001. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI).
58. Health Technology Assessment Database: HTA-20030536. The Cochrane Library, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
59. Nelson H D. Hormone replacement therapy and osteoporosis. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). 2002. 47. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). [www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov)
60. Haguenaer D, Welch B, Shea B, Tugwell P, Wells G. Fluoride for treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD002825.
61. Cranney A, Waldegger L, Zytaruk N, Shea B, Weaver B, Papaioannou A, Robinson V, Wells G, Tugwell P, Adachi JD, Guyatt G.. Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD004523.
62. Editors. Article ID: ebm00419 (024.024) © 2006 Duodecim Medical Publications Ltd

1. EBM-Guidelines, 2.3.2004, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)
2. SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), juni 2003, [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
3. ICSI (Institute for Clinical System Improvement), septemvri 2005, [www.icsi.org](http://www.icsi.org)
4. The Cochrane Library, Issue 2, 2005, [www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB004523.htm](http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB004523.htm)
5. Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.
6. Предвидено следно ажурирање до септември 2006 година.

## ПРИЧИНИ ЗА ИНФЕРТИЛНОСТ

- Општо
- Причини за женска инфертилност
- Причини за машка инфертилност
- Стратегија за испитувања во општа практика
- Третман
- Референци

### ОПШТО

- Околу 15% од партнерите страдаат од инфертилност во текот на животот.
- Причината за инфертилност може да биде кај жената (околу) 30% од случаите, кај мажот во 30%, и кај двата партнери во 30% од случаите. Кај 10% инфертилноста е нејасна-идиопатска.

## ПРИЧИНИ ЗА ЖЕНСКА ИНФЕРТИЛНОСТ

- **Овулаторни нарушувања, околу 30% од сите случаи**
  - Полицистични овариуми (ПЦОС, најверојатно генетички)
  - Ановулации поврзани со телесната тежина (прекумерна или потхранети, нарушувања во исхрана)
  - Хипогонадотрофен хипогонадизам
    - Калманов синдром
    - Идиопатски
    - Поврзани со телесната тежина
  - Хиперпролактинемија
    - Пролактином
    - Индуцирана од лекови
  - Хипотиреоидизам
  - Предвремено оваријално нарушување
    - Тарнеров синдром
    - Нарушување на FSH-рецепторот
    - APECED
    - Други генетички нарушувања
    - Автоимуно
    - Галактоземија
    - Хемотерапија или радиотерапија
    - Секвели од хируршка интервенција (тумори, тешка ендометриоза)
- **Ендометриоза**, во околу 20% од случаите
- **Дисфункции на туба**, кај 15% од случаите
  - Салпингит
  - Salpingitis isthmica nodosa
  - Секвела од ектопична бременост
  - Секвела од апендицит или друга абдоминална инфекција (**ннд-С**)
  - Адхезии на абдоминална шуплина
  - Стерилизација на туба
- **Утерини причини**
  - Конгенитални аномалии
  - Миоми (особено субмукозните) и аденомиози
  - Ендометријални полипи
  - Интраутерини адхезии (Ашерманов синдром)
  - Секвела од малигни тумори (хистеректомија и радиотерапија)
  - Секвела од тешка инфекција (туберкулоза)
- **Сексуални проблеми**
  - Вагинизам
  - Сексуални односи помалку од еднаш неделно

## ПРИЧИНИ ЗА МАШКА ИНФЕРТИЛНОСТ

- Неспустени тестиси (доколку биле третирани по 4-годишна возраст)
- Орхитис (паротитис)
- Варикоцела
- Хипогонадотрофен хипогонадизам
  - Калманов синдром

- Тумор
- Васкуларна, трауматска
- Идиопатска
- Други причини
- Хиперпролактинемија
- Клинефелтеров синдром
- 47,XYU мажи, 46,XX мажи
- Делеции на Y-хромозомот
- Автозомни прегрупирања
- Гонадална дисгенезија од различни причини
- Мутации на рецепторот за FSH
- Мутации на рецепторот за LH
- Андрогена инсезитивност (рецепторни мутации, ензимски дефекти)
- Сертоли-cell-only синдром
- Сперматоген арест
- APCED
- Цистична фиброза
- Лаидогова хипоплазија или аплазија
- Хемотерапија или радиотерапија
- Тестикуларен канцер
- Пестициди (DBCP), тешки метали, растворувачи
- Прекумерно внесување алкохол
- Лекови (сулфасалазин, калциум антагонисти, анаболни стероиди)
- Антисперматични антитела
- Структурни абнормалии на сперматозоидот (имотилен синдром, Картагенов синдром, глобозоспермија, фиброзни абнормалности)
- Системски нарушувања
- Блокада на епидидимис и vas deferens (инфекции, конгенитални абнормалности, операции на хернии, вазектомија, цистична фиброза)
- Анејакулација или ретроградна ејакулација (повреди на 'рбетен мозок, операции и трауми во пелвис, пелвична лимфаденектомија, дијабетична невропатија, други невролошки причини, непозната етиологија)
- Еректилна импотенција
- Сиromашен семен квалитет од непозната причина

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Mob BWJ, Dijkman B, Wertheim P, Lijmer J, Vanderveen F, Bossuyt PMM. The accuracy of serum chlamydial antibodies in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1997;67:1031-1037
2. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-970778. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.

1. **EBM-Guidelines, 28.5.2004, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)**

2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.**

3. **Предвидено следно ажурирање до мај 2006 година.**

4.

# КАКО ДА СЕ ИСПИТА И ДА СЕ ТРЕТИРА ИНФЕРТИЛНОСТ

- ▶ Принципи
- ▶ Анамнеза на инфертилност
- ▶ Испитувања
- ▶ Женски партнер
- ▶ Машки партнер
- ▶ Третман на инфертилност
- ▶ Поврзани докази
- ▶ Референци

## ПРИНЦИПИ

- Испитувајте ги причините за инфертилност кај партнерите доколку имаат незаштитен сексуален однос од една година и доколку жената не забременила.
- Доколку еден од партнерите има историја за нарушување што може да предизвика инфертилност, како чисти ирегуларни периоди, салпингит или ендометриоза, или кај машкиот партнер, неспуштени тестиси или орхитис, испитувањата треба да се направат пред да помине една година. Возраста на женскиот партнер треба да се евидентира. Честопати не треба да се чека кај жена од 40 години за да забремени.

## АНАМНЕЗА ЗА ИНФЕРТИЛНОСТ

- Двајцата партнери треба да одат заедно на преглед.
  - Анамнеза и клинички преглед на двата партнера.
  - Фактори што се однесуваат на нивната врска.

## ИСТОРИЈА ЗА ЖЕНСКИОТ ПАРТНЕР

- Менструални периоди
- Претходни бремености
- Претходна контрацепција
- Инфекции
- Пелвична болка (ендометриоза)
- Гинеколошки или други операции
- Сексуална историја

## ИСТОРИЈА НА МАШКИОТ ПАРТНЕР

- Спуштање на тестисите
- Развој-пубертет
- Операции (хернии, варикоцела, хидроцела и сл.)

- Паротит
- Други инфекции (сексуално преносливи болести, епидидимитис, простатитис)
- Трауматски повреди на генитална област
- Изложување на пестициди, други хемикалии, тешки метали или ирадијација
- Користење дрога и алкохол
- Ерекција, ејакулација

## ВАЖНО ЗА ДВАТА ПАРТНЕРА

- Чувство, очекувања и фрустрации поврзани со инфертилноста
- Ефекти на сексуалниот живот
- Мозни проблеми во врската

## ИСПИТУВАЊА

- Систематско испитување, да се има предвид дека една причина не исклучува друга.
- Доктор по општа практика може да земе историја на болест, како и основните испитувања и потоа да одлучи каде ќе ги испрати двата партнера за третман.
- Доктор по општа практика ќе остане значаен за поддршка на партнерите и е член на тимот за време на третманот.
- Третманите се изведуваат во специјализирани оддели, кои нудат асистирана репродукција.

## ЖЕНСКИ ПАРТНЕР

### Основни испитувања

- Гинеколошки преглед
- Ултразвук на пелвис
- Серумски концентрации на прогестерон на 21-от ден од менструалниот циклус
- Серумски концентрации на пролактин и TSH
- Соносалпингографија или хистеросалпингографија (ннд-С)

### Дополнителни испитувања (специјални клиници)

- Хормонски испитувања (гонадотропини, естрадиол, прогестерон, андрогени, тироидни хормони)
- Следење на развојот на фоликулите
- Структура на утерусот со ултразвук
- Хистероскопија
- Лапароскопија, доколку е потребно
- Ендометријална и оваријална биопсија, доколку е потребно
- Хромозомско испитување, доколку е потребно
- Генетички тестови, доколку е потребно

## МАШКИ ПАРТНЕР

### Основни испитувања

- Андролошко испитување
  - Влакнаовост (брада, пубичен и аксиларен дел)
  - Можна гинекомастија (Клинефелтеров синдром, хиперпролактинемија или тумори на тестис)
  - Скротум, можна варикоцела
  - Тестиси (големина, козистенција, можни тумори; мали тестиси индицираат големи нарушувања на семената продукција)
  - Епидидимис, вас деференс (агенезија од можна цистична фиброза)
  - Простата
- Семена анализа (вклучувајќи и антисперматични антитела) (**ннд-С**)

### Дополнителни испитувања (специјалистички)

- Семена анализа со претходна подготовка (**ннд-С**)
- Хормонски анализи (гонадотропини, тестостерон, секс-хормон поврзувачки глобулин, пролактин, TSH и тироидни хормони)
- Ултразвук на тестиси (и простата доколку е потребно)
- Анализа на хромозоми, делеции на Y-хромозом
- Други генетички тестови
- Тестикуларна биопсија (иглена)

## ТРЕТМАН НА ИНФЕРТИЛНОСТ

- Не постои возрастна граница за третман на инфертилноста, со исклучок на нормална менопауза (околу 50-годишна возраст).
- Лекарот по општа практика е член на специјалистичкиот тим и овозможува третман во периодот на кризите за време на инфертилноста.
- Терапијата на инфертилноста се дава во посебни специјалистички оддели.

### Женска инфертилноста

- Индукција на овулација (**ннд-А**)
  - Кломифен цитрат
  - Гонадотропини (FSH отколку hMG) (**ннд-А**)
  - Агонисти на GnRH – **ннд-В** и антагонисти
- Корекција на телесната тежина (прекумерна или ниска телесна тежина)
- Терапија на други ендокрини абнормалности
- Лапароскопски третман на ендометриоза (**ннд-С**), понекогаш и лапаротомија кај тешка ендометриоза. Не се препорачува даназол (**ннд-Д**).
- Лапароскопска адхезиолиза
- Асистирани репродукција
  - Интраутерина инсеминација (ИУИ) (**ннд-А**), често комбинирана со индукција на овулација (**ннд-А**)
  - Ин витро-фертилизација (ИВФ) (**ннд-С**)
    - Користење донирани јајце клетки доколку е можно
    - Гестациски сурогат во случај на нефункционален утерус

## Машка инфертилност

- Третман на ендокрини нарушувања
  - Хипогонадотропен хипогонадизам
  - Пролактиномиа
  - Нарушување на тиреоидната функција
- Перкутана емболизација на очигледна варикоцела. Ефектот на третман на супклиничка варикоцела е контроверзен (**ннд-D**).
- Отстранување на вазектомијата, можна вазоепидидимостомија
- Инсеминација
  - Често комбинирана со индукција на овулација
  - Подготовка на сперма за ИУИ
  - Собирање сперма доколку е помала од 1 милион подвижни сперматозоиди
  - Донација на сперма, доколку партнерот нема (потврдено со тестикуларна биопсија)
- Ин витро-фертилизација, доколку со 4 ИУИ не се постигне бременост
- Интрацитоплазматична спермална инјекција (ИЦСИ)
  - Помалку од еден милион сперматозоиди
  - Мал мотилитет
  - Висок процент сперматозоиди со абнормални форми
  - Неуспешна претходна ИВФ
  - Сперматозоиди добиени од епидидимис или од тестикуларна биопсија
  - Електроејакулирани сперматозоиди, во случај на анејакулација

## ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- Жени со индукција на овулација најверојатно имаат зголемен ризик за оваријален карцином, но не мора да значи дека ризикот е предизвикан од лековите за индуцирана овулација (**ннд-D**).
- Дискриминативниот капацитет на антитела за кламидија мерено со ELISA, микроимунофлуоресценција или имунофлуоресценција за дијагноза на тубална патологија може да се спореди со хистеросалпингографија (**ннд-C**).
- Широкиот ранг резултати за сензитивност и специфичност, комбиниран со слаби резултати, може да предвиди слаб посткоитален тест (**ннд-C**).
- Изработување на семената пенетрација е недоволно за селекција на пациенти за третман со ин витро-фертилизација (**ннд-C**).
- Најмногу од децата родени по ИВФ се здрави иако постои ризик за бременост со близнаци, предвремено раѓање и за ниска родилна тежина (**ннд-C**).
- Лапароскопската салпингоктомија за хидросалпинкс ја зголемува стапката за бременост како резултат на ИВФ (**ннд-A**).
- Терапија на супресија на овулацијата не се препорачува за инфертилност предизвикана од ендометриоза (**ннд-C**).
- Перфузијата на сперматозоиди во фалопиевите труби е поефикасна од интраутерината инсеминација за партнери со необјаслива субфертилност (**ннд-C**).
- Поддршката на лутеалната фаза со hCG или прогестерон по асистирана репродукција ја зголемува ратата на бременост. hCG не дава подобри резултати од прогестеронот и е поврзан со зголемен ризик на синдром на оваријална хиперстимулација кога се користи со GnRHa (**ннд-A**).

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Swart P, Mol BW, Vanderveen F, Vanbeurden M, Redekop WK, Bossuyt PMM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995;64:486-491
2. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-952533. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
3. Coetzee K, Kruger TF, Lombard CJ. Predictive value of normal sperm morphology: a structured literature review. *Hum Reproduction Update* 1998;4:73-82
4. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-980952. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software
5. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Human Reprod* 1997;12:1865-1872
6. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-971299. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
7. Citrate de clomifene ou hMG: quelle stimulation ovarienne choisir avant inseminations intra-uterines? Les apports d'une meta-analyse. *Contraception Fertilité Sexualité* 1995;23:115-121
8. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-950677. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software
9. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene citrate for unexplained subfertility. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Cochrane Library number: CD000057. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently.
10. Daya S, Gunby J, Hughes EG, Collins JA, Sagle MA. Follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1995;64:347-354
11. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-951968. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
12. Soliman S, Daya S, Collins J, Hughes EG. The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril* 1994;61:1068-1076
13. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-941139. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
14. Hughes E, Tiffin G, Vandekerckhove P. Danazol for unexplained infertility. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Cochrane Library number: CD000069. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently.
15. Goldberg JM, Mascha E, Falcone T, Attaran M. Comparison of intrauterine and intracervical insemination with frozen donor sperm: a meta-analysis. *Fertility and Sterility* 1999;72:792-795
16. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-992209. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software
17. Pandian Z, Bhattacharya S, Nikolaou D, Vale L, Templeton A. In vitro fertilisation for unexplained subfertility. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Cochrane Library number: CD003357. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
18. Corabian P, Hailey D. The efficacy and adverse effects of in vitro fertilization and embryo transfer. *Journal of Technology Assessment in Health Care* 1999;15:66-85
19. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-999294. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software
20. Marsman JWP, Schats R. The subclinical varicocele debate. *Human Reproduction*



- 1994;9:1-8
21. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-940036. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
  22. Bristow RE, Karlan BY. Ovulation induction, infertility, and ovarian cancer risk. *Fertil Steril* 1996;66:499-507
  23. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-961635. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
  24. Mob BWJ, Dijkman B, Wertheim P, Lijmer J, Vanderveen F, Bossuyt PMM. The accuracy of serum chlamydial antibodies in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1997;67:1031-1037
  25. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-970778. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
  26. Oei SG, Helmerhorst FM, Keirse MJNC. When is the post-coital test abnormal?: a critical appraisal. *Human Reproduction* 1995;10:1711-1714
  27. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-952423. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
  28. Mol BW, Meijer S, Yuppa S, Tan E, de Vries J, Bossuyt PM, van der Veen F. Sperm penetration assay in predicting successful in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Reproduct Med* 1998;43:503-508
  29. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-981170. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software
  30. Vercellini P, Maddalena S, DeGiorgi O, Aimi G, Crosignani PG. Abdominal myomectomy for infertility. a comprehensive review. *Human Reproduction* 1998;13:873-879
  31. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-981171. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software
  32. Dahlquist G, Alton Lundberg V, Bergh T, Bygdeman M, Brorsson B, Dahlgren H, Stjernqvist K, Strömberg B. Children born from in vitro fertilization (IVF). Stockholm: Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU). Danish Institute for Health Technology Assessment (DIHTA). 9187890623. Report No. 147. 2000. 102.
  33. The Health Technology Assessment Database, Database no.: HTA-20000919. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software
  34. Johnson NP, Mak W, Sowter MC. Surgical treatment of tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. The Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Library number: CD002125. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software. Updated frequently
  35. Agrawal R, Holmes J, Jacobs H S. Follicle-stimulating hormone or human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in in vitro fertilization cycles: a meta-analysis. *Fertility and Sterility* 2000;73(2):338-343
  36. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York). Database no: DARE-20000441. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2004. John Wiley & Sons, Ltd.

**1. EBM-Guidelines, 28.5.2004, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)**

**2. Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.**

**3. Предвидено следно ажурирање до мај 2006 година.**

# МАШКИ ХИПОГОНАДИЗАМ И ХОРМОНСКА ТЕРАПИЈА

- ▶ Цели
- ▶ Регулација на машки хормони
- ▶ Симптоми на хипогонадизам (недостиг од тестостерон)
- ▶ Главни причини за хипогонадизам
- ▶ Испитување
- ▶ Третман
- ▶ Супституциона терапија со тестостерон
- ▶ Kontraиндикации за третман со тестостерон
- ▶ Кога треба да се препише тестостерон?

## ЦЕЛИ

- Диференцирање на примарниот од секундарниот хипогонадизам. Кај секундарниот хипогонадизам третирајте ја причината.
- Препишете терапија со тестостерон, доколку не е контраиндициран.

## РЕГУЛАЦИЈА НА МАШКИ ХОРМОНИ

- LH ја стимулира секрецијата на тестостерон во лаидиговите клетки.
- FSH ја стимулира функцијата на сертоли-клетките, кои се важни во создавањето на сперматозоидите.

## СИМПТОМИ НА ХИПОГОНАДИЗАМ (НЕДОСТИГ ОД ТЕСТОСТЕРОН)

- Појава на хипогонадизам пред пубертет резултира со евнухоиден изглед, долги екстремитети, тенок глас, астенични мускули, инфантилни гениталии.
- Хипогонадизам по завршувањето на пубертетот доведува до намалување на либидото, импотенција и до слабост на секундарните полови карактеристики.

## ГЛАВНИ ПРИЧИНИ ЗА ХИПОГОНАДИЗАМ

- Примарен (тестикуларен, хипергонадотропен) хипогонадизам
  - Клинефелтеров синдром
  - Крипторхизам
  - Орхит
  - Зрачење, токсични супстанции, лекови
  - Централни заболувања (цироза, уремија)
- Секундарен (централен, хипогонадотропен) хипогонадизам
  - Конгенитални аномалии
  - Стекнати: повреда на хипофиза или хипоталамус, тумори, инфилтративни

заболувања, питуитарна апоплексција, секвели од операции на хипофиза или радиотерапија, лекови (естрогени во третман на тумор на простата), хиперпролактинемија, анорексија невроза.

- Супклинички хипогонадизам
  - Бројот на Лаидигови клетки опаѓа со годините.

### Клинефелтеров синдром (47,XXY)

- Инциденција 1:500
- Мали тестиси
- Долги екстремитети
- Доцен пубертет
- Кај некои момчиња создавањето на тестостеронот е добро за време на пубертетот. Потоа нивото на тестостерон се намалува, LH се покачува (FSH исто така се покачува), што доведува до намалување на либидото, импотенција, гинекомастија или слабост на секундарните полови карактеристики и инфертилност. Пациентот може да се јави на лекар поради овие симптоми.

### ИСПИТУВАЊА

- Серумски тестостерон и SHBG<sup>22</sup>, LH и пролактин.
  - Околу 2% од тестостеронот е слободен, во биолошки активна форма, а другиот е врзан за SHBG.
- Доколку серумскиот тестостерон е на долна граница од референтните вредности и
  - SHBG е низок, слободниот тестостерон е нормален
  - SHBG е висок, слободниот тестостерон е низок
- SHBG ќе се покачува со годините, кај хипертиреозидизам, и влијание на естрогени, додека андрогените ќе ја намалат концентрацијата на SHBG.
- Во случај на хипергонадотропен хипогонадизам е индицирана цитогенетска анализа за Клинефелтеров синдром.
- Во случај на хипогонадотропен хипогонадизам е индицирана магнетна нуклеарна резонанца на хипофиза.

### ТРЕТМАН

- За примарен и за секундарен хипогонадизам се ординира супституција со тестостерон.
- Кај пациенти со секундарен хипогонадизам може да се ординира терапија со гонадотропини за индукција на сперматогенезата.
- Кај секундарен хипогонадизам треба да се третира и причината (пр. тумор на хипофиза треба хируршки да се отстрани).

### СУПСТИТУЦИОНА ТЕРАПИЈА СО ТЕСТОСТЕРОН

- Интрамускуларни естри на тестостерон (Sustanon® 250 mg), секои 2-4 недели
  - Субјективното чувство на подобрување на општата состојба не е најдобриот индикатор за интервалите на терапијата.

22 SHBG= sex hormone binding globulin

- Лепенки на тестостерон, 2.5–5 mg дневно
  - Вообичаената доза е 5 mg лепенка на кожа секоја вечер. Дозата е добра доколку утринскиот тестостерон се намали во референтните граници. Тестостеронот може да се провери три дена по почетокот на лепенките.
  - Терапија со лепенки е многу поскапа во однос на интрамускуларните инјекции.
- Гел на тестостерон (Testogel® 50 mg) дневно.
- Потребна е контрола на големина на простата, PSA, липиди и крвна слика за време на тестостеронската терапија.

## КОНТРАИНДИКАЦИИ НА ТЕРАПИЈА СО ТЕСТОСТЕРОН

- Карцином на простата
- Нетретирана хиперплазија на простата, предизвикувајќи опструкција на мочниот меур
- Висок хематокрит (> 52%)

## КОГА ТРЕБА ДА СЕ ПРЕПИШУВА ТЕСТОСТЕРОН?

- Доколку серумската концентрација на тестостерон е помала од 10 nmol/L и пациентот има знаци и симптоми на хипогонадизам.
- Терапијата може да биде корисна и кај пациенти со супклинички хипогонадизам (серумски тестостерон > 10 nmol/L и LH > 6 U/l). Може да се почне со експериментален период на тестостерон доколку кај пациентот има симптоми и нема контраиндикации за употреба на тестостерон.

1. EBM-Guidelines, 19.5.2004, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)
2. Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.
3. Предвидено следно ажурирање до мај 2006 година.

# ИМПОТЕНЦИЈА

- ▶ Основни принципи
- ▶ Етиологија
- ▶ Испитувања за еректилна дисфункција
- ▶ Стратегија за испитувања во општа практика
- ▶ Третман
- ▶ Референци

## ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ

- Импотенцијата често е од органска природа. Исто така, може да биде поврзана со проблеми во самодовербата и со проблеми меѓу партнерите. Овие два фактора треба да се земат предвид при третманот на мажот.
- Примарната импотенција кај млади мажи треба да се испита од специјалист.

Докторот по општа практика може да лекува постари пациенти со импотенција, кај кои таа се развила постепено.

## ЕТИОЛОГИЈА

- Васкуларни фактори (околу 20%)
  - Атеросклероза, пушење, венски нарушувања
- Ендокрини причини (околу 10%)
  - Недостиг од тестостерон
    - Постарите мажи често имаат недостиг од тестостерон, кој може да се лекува со давање тестостерон или дихидротестостерон. Ова често е кај мажи со прекумерна телесна тежина, што создава висок секс-хормон-врзувачки глобулин и низок слободен тестостерон.
    - Мали тестиси и инфертилност се поврзани со Клинефелтеров синдром.
  - Хиперпролактинемија, нарушувања на тироидната функција
- Невролошки причини (околу 20%)
  - Дијабетична невропатија, алкохолна невропатија, автономна невропатија, мултипла склероза, повреда на 'рбетен мозок, пелвични трауми, операции во пелвичната област и слично.
- Прекумерно користење алкохол (околу 20%)
  - Ерекцијата се подобрува во околу 50% по престанок на користење алкохол
- Лекови (10%)
  - Меѓу лековите за третман на артериска хипертензија помалку штетни се калциум антагонисти и АКЕ-инхибитори од другите, но и тие можат да предизвикаат. Од друга страна, нетретирана хипертензија може да биде поврзана со еректилна дисфункција.
  - Дигоксин, тиазидни диуретици, спиронолоактоне
  - Антихолинергични супстанции
  - Многу психофармацевтски лекови; бензодиазепини, сулпирид
  - Опиоиди
  - Антиандрогени лекови; циметидин, ранитидин, ципротерон ацетат
- Тешки системски нарушувања
- Психолошки причини (околу 20%)

## ИСПИТУВАЊА ЗА ЕРЕКТИЛНА ДИСФУНКЦИЈА

### 1. Анамнеза

- Дали симптомите почнале наеднаш или постепено?
- Колку се тешки симптомите? Дали се појавуваат континуирано? Дали ерекцијата е доволна за пенетрација во еден од пет обиди, помалку или почесто?
- Дали постојат утрински ерекции (можна доволна циркулација)?
- Фактори што се поврзани со одредени ситуации, тешкотии во врската на партнерите.
- Лекови, алкохол, пушење.
- Доколку еректилната дисфункција почнала постепено и се развива бавно, најчесто причината е органска.
- Доколку еректилната дисфункција е поврзана со еден партнер постојат утрински ерекции, успешна мастурбација, најверојатно станува збор за психолошка причина.

2. Клинички знаци
  - Крвен притисок, периферен артериски пулс
  - Тиреоидеа
  - Рефлекси на тетиви
  - Простата
  - Знаци на хипогонадизам; големина и конзистенција на тестиси, пубична и аксиларна влакнавоост, растење брада, гинекомастија и слично
3. Лабораториски испитувања
  - Испитувања од специјалист ретко се потребни
  - Апаратите за овие испитувања се скапи
    - Еден метод е да се постави специјален синџир околу penisот за време на ноќта; синџирот ќе се скрши за време на ерекцијата
    - Простагландински тест; види подолу
  - Другите испитувања се одбираат према одредена ситуација; хемоглобин, седиментација, С-реактивен протеин, гликемија, хепатални ензими, серумски вкупен холестерол, HDL-холестерол, триглицериди, TSH, креатинин, тестостерон, пролактин, простата-специфичен антиген.

## СТРАТЕГИЈА ЗА ИСПИТУВАЊЕ ВО ОПШТА ПРАКТИКА

1. Можните болести треба да се дијагностицираат и да се лекуваат. Проверка на лековите што ги зема пациентот и евентуална промена кога постои сомневање за влијание врз еректилната дисфункција. Дијабетесот и хипертензијата се третираат за да се постигне добар баланс. Препорака за прекин на пушење и конзумирање алкохол за време на тест-периодот. Се закажува нареден преглед за 2-3 месеци.
2. Доколку дисфункцијата не се подобри (или доколку пациентот сака да проба со лекови, без следење), треба да се направат следниве тестови:
  - Серумски тестостерон (кај сите случаи, пациент со дијабетес може да има хипогонадизам).
  - Серумски пролактин, особено доколку сексуалната желба е намалена.
  - Други претходно споменати тестови соодветни за сомнителна етиологија.
3. Млади мажи (под 40–50-годишна возраст) без системско заболување се упатуваат на уролог по првиот преглед (причината може да биде хируршки отстранета, како венско нарушување-истекување). Доктор по општа практика може да третира постари мажи.

## ТРЕТМАН

- Доколку мажот со еректилна дисфункција има низок серумски тестостерон, нормална простата, нормални вредности на простата-специфичен антиген и серумски липиди, може да се почне со третман со тестостерон. Ова е ефикасно за третман на еректилна дисфункција, причинета од хипогонадизам кај плацебо-контролирана студија.
  - Testosterone enantate (Primoteston depot®) или комбинација на естри на тестостеронот (Sustanon “250”®), 1 амп. и.м. секоја трета недела
  - Testosterone undecanoate (Panteston®), 40 mg x 3–5, заедно со оброк
  - Testosterone трансдермални лепенки (Atmos®), 2 лепенки на ден
  - Следење
    - Големина на простата (ултразвук) и ниво на серумски простата-специфичен

- антиген, еднаш годишно.
- Доколку еректилната функција не се подобри за неколку недели, терапијата се прекинува и се бараат други причини и третман за неа.
  - **Sildenafil** е ефикасен за импотенција од различна етиологија.
    - Почетна доза е 50 mg и се зема еден час пред сексуален однос (**ннд-А**). Кај постари пациенти, како и кај тешки ренални нарушувања или хепатална инсуфициенција, почетната доза е половина. Зголемување на дозата до 100 mg доведува до понатамошен успех.
    - Максимална фреквенција е еднаш на ден.
    - Потребна е сексуална стимулација.
    - Хипотензивен ефект на нитратите е потенциран од силденафилот. **Sildenafil-от е контраиндициран кај пациенти што земаат нитрати.**
    - Други контраиндикации вклучуваат тешки кардиоваскуларни болести, тешка хепатална инсуфициенција, многу низок крвен притисок, скорашен инфаркт на миокардот на срцето и инфаркт на мозокот или наследна дегенеративна ретинална болест.
    - Најчести несакани ефекти: главоболка, зацрвенување, диспепсија, назална конгестија, минливо визуелно нарушување.
    - Лекот не е наменет за жени.
  - **Vardenafil** има слични ефекти на силденафилот.
    - Лекот се зема од 25 до 60 минути пред сексуалниот однос.
    - Просечна доза е 10 mg, а максимална доза е 20 mg. Кај постари пациенти и пациент со хепатални и ренално нарушување-инсуфициенција дозата е 5 mg.
  - **Tadalafil** има слични ефекти како силденафилот, но подолго времетраење на ефектот.
    - Лекот се зема 0.5–12 часа пред сексуален однос.
    - Доколку 10 mg не се доволни, дозата може да се зголеми на 20 mg. За пациент со црnodробното или бубрежното нарушување-инсуфициенција максимална доза е 10 mg.
  - **Apomorphine** дејствува централно и е ефикасен за импотенција од различна етиологија.
    - Една таблета се зема 20 минути пред планираниот сексуален однос.
    - Препорачана почетна доза е 2 mg. Дозата може да се зголеми на 3 mg за зголемување на посакуваниот клинички ефект.
    - Минимален интервал пред наредната доза е 8 часа.
  - **Интракавернозни простагландински инјекции** се избор на третман доколку серумската концентрација на тестостеронот е нормална и силденафилот не е ефикасен (**ннд-С**). Неколку лекови и комбинации на лекови се испитувани, и **alprostadil** се покажа како ефективен во импотенцијата како резултат на многу причини.
    - Прво се прави тест во клиниката за да се види дали инјекциите се ефикасни и да се најде соодветната доза. Може да се користат доколку инјекциите се покажат како ефикасни и пациентот ја научи техниката на давање. Пациентот добива писмено упатство со техниката на давање и што да направи доколку се појави продолжена ерекција (4–6 часа).
    - Техника на инјектирање:
      - Почетната доза кај млади мажи со неврогена импотенција е 0.25 mL (5 µg), кај постари мажи 0.5–1.0 mL (10–20 µg). Доколку е потребно, дозата може да се зголеми до 2 mL (40 µg).
      - Течноста се инјектира во пенилното ерекtilно ткиво (горната третина).

Иглата се поставува од горе, понекогаш и латерално. Треба да се избегнува уретрата.

- Може да се користи пенкало за инјектирање доколку користењето стандардна игла е тешко.
- Несакани ефекти
  - Болка во penisот, кај секој втор маж, ретко тешки
  - Продолжена ерекција (4–6 часа) во 5%
  - Продолжена ерекција над 6 х (потребен е третман) во 1%
- Третман на продолжена ерекција
  - Физичка активност, на пример, качување и симнување по скали
  - Туширање со ладна вода
  - Може да се аспирира крв (100–200 mL) од penisот со игла и со шприц
  - Алфа-адренергични лекови (како, 0.5 mg, или норадреналине, 0.02–0.04 mg) може да се инјектираат во еректилното ткиво, неколку пати доколку е потребно. Доколку се појават тешкотии, пациентот се испраќа на Клиника-урологија.
- **Yohimbine** е перорален лек со контроверзни резултати во третманот. Во мета-анализа (**ннд-А**) е поефикасен од плацебо кај група пациенти, но во скорашна плацебо-контролирана рандомизирана студија не се бележи ефект.
- **Интрауретрален алпростадил (ннд-В)**. Гел на алпростадил се инјектира во уретрата со апликатор и нежно се масира penisот околу 10 мин. Интрауретралниот алпростадил е добра опција за психогена, неврогена и средна васкуларна импотенција.
- **Вакуум-пумпата** е опција кај мажи што не сакаат да користат лекови (**ннд-С**). Може да се постигне ерекција од определен вид до 90% од корисниците. Оваа направа не е лесноприфатена од мажите, бидејќи е механичка. Несакани ефекти се вкочанетост и болка во тестисот, понекогаш модринка (контраиндицирано кај мажи со проблеми со крвање или антикоагулантна терапија). Постои малку литература за резултатите од третманот.
- **Васкуларна хирургија** се користи кај селектирана група пациенти. Доказана е ефикасност кај млади мажи со трауматски васкуларни лезии. Ефикасноста кај мажи со генерализирана атеросклероза е само привремена. резултатите од венска хирургија сè уште се контроверзни.
- **Пенилни протези** се користат од уролозите како последна опција, доколку другите третмани се покажат како неефикасни (**ннд-С**).

## РЕФЕРЕНЦИ

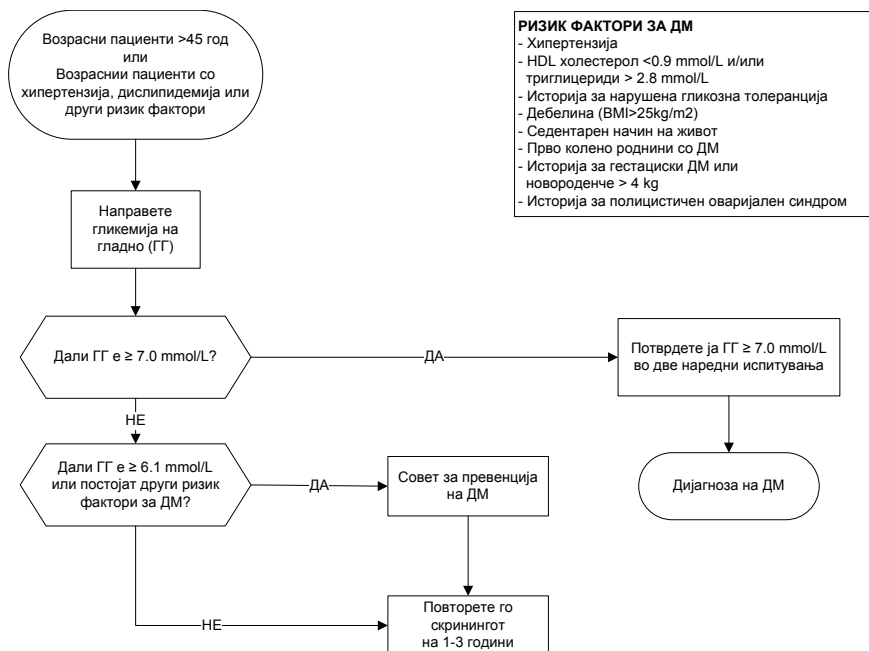
1. Kwan M, Greenleaf WJ, Mann J et al. The nature of androgen action on male sexuality: a combined laboratory-self report study on hypogonadal men. *J Clin Endocr Metab* 1983;57:557-62
2. Kunelius P, Häkkinen J, Lukkarinen O. Is high dose yohimbine hydrochloride effective in the treatment of mixed-type impotence? A prospective, randomized, controlled double-blind cross-over study. *Urology* 1997;49:441-4
3. Linet OI, Ogring FG и the Alprostadil Study Group. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1996;334:873-7
4. Lewis RW, Witherington R. External vacuum therapy for erectile dysfunction: use and results. *World J Urol* 1997;15:78-82
5. Jarow JP, DeFranzo AJ. Long-term results of arterial bypass surgery for impotence



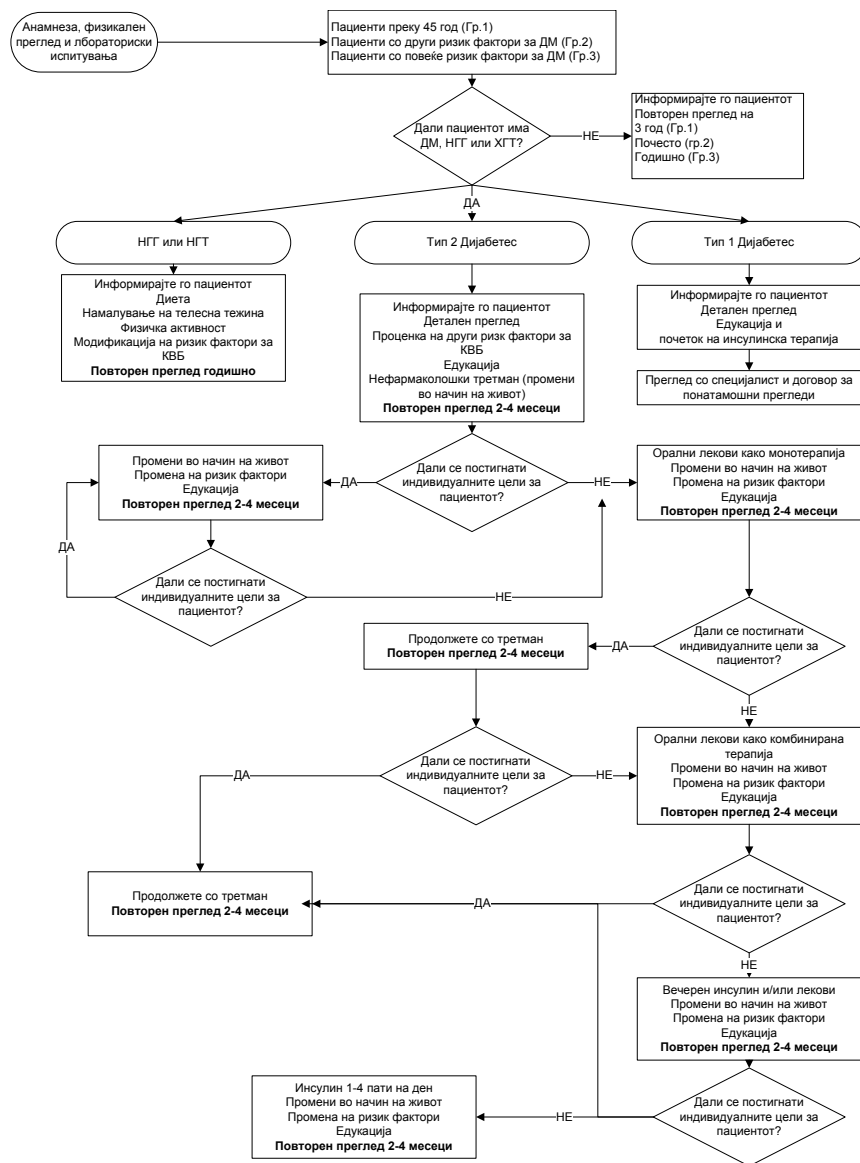
- secondary to segmental vascular disease. *J Urol* 1996;156:982-5
6. Berardinucci D et al. Surgical treatment of penile vaso-occlusive dysfunction: is it justified? *Urology* 1996;47:88-92
  7. Langtry HD, Markham A. Sildenafil: a review of its use in erectile dysfunction. *Drugs* 1999;57:967-989
  8. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-991320. In: The Cochrane Library, Issue 1, 2001. Oxford: Update Software
  9. Burts A, Clark W, Gold L, Simpson S. Sildenafil: an oral drug for the treatment of male erectile dysfunction. Birmingham: University of Birmingham, Department of Public Health and Epidemiology. 12. 1998. 1-94
  10. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-999267. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software
  11. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998;338:1393-404
  12. Morales A, Gingell C, Collins M, Wicker PA, Osterloh IH. Clinical safety of oral sildenafil citrate (Viagra<sup>TM</sup>) in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1998;10:69-74
  13. Mitka M. Viagra leads as rivals are moving up. *JAMA* 1998;280:119-220
  14. Ernst E, Pittler MH. Yohimbine for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of ransomized clinical trials. *Journal of Urology* 1998;159:433-436
  15. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-980212. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford: Update Software
  16. Carey MP, Johnson BT. Effectiveness of yohimbine in the treatment of erectile disorder: four meta-analytic integrations. *Arch Sex Behav* 1996;25:341-60
  17. Montague DK, Barada JH, Belker AM, Levine LA, Nadig PW, Roehrborn CG, Sharlip ID, Bennett AH. Treatment of erectile impotence with drugs and prostheses (sildenafil not included). *J Urol* 1996;156:2007-2011
  18. The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (University of York), Database no.: DARE-961894. In: The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software
  19. Hellstrom WJ et al. A double-blind, placebo-controlled evaluation of the erectile response to transurethral alprostadil. *Urology* 1996;48:851-6
  20. Spivac AP et al. Long-term safety profile of transurethral alprostadil for the treatment of erectile dysfunction. *J Urol* 1997;157:792
  21. Padma-Nathan H et al. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. *N Engl J Med* 1997;336:1-7
1. **EBM-Guidelines, 23.4.2004, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)**
  2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 2 години.**
  3. **Предвидено следно ажурирање до април 2006 година.**



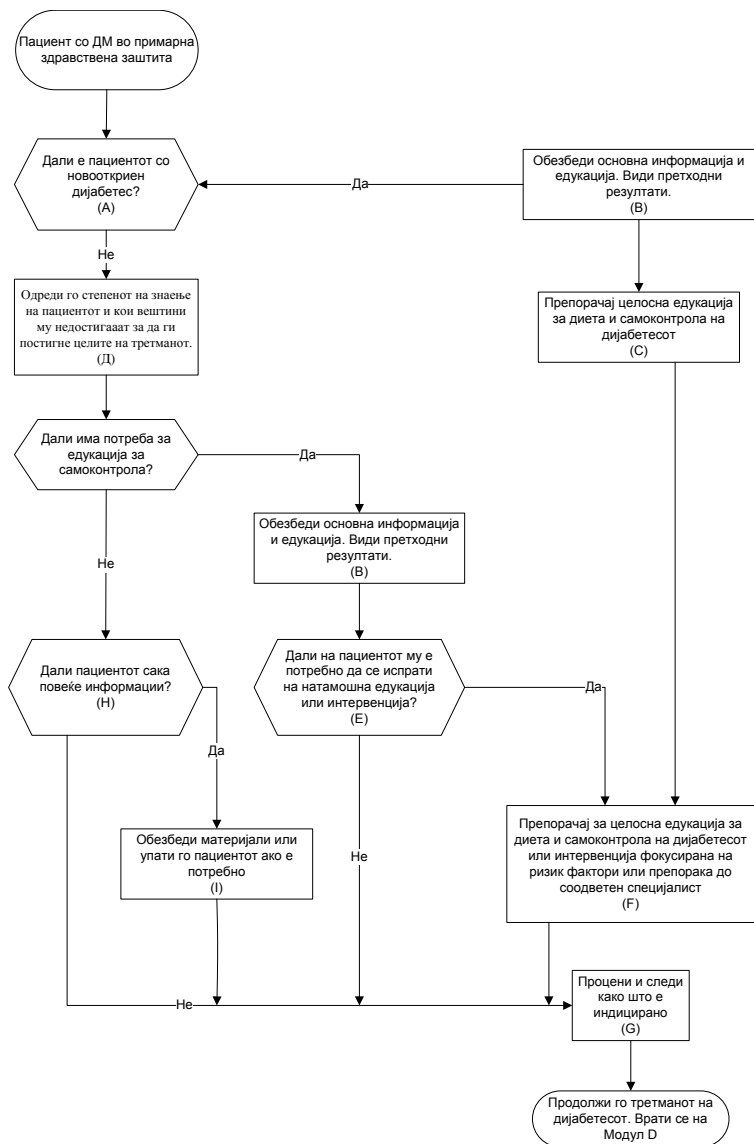
АЛГОРИТМИ  
ЕНДОКРИНОЛОГИЈА

**Алгоритам 1.** Скрининг и превенција на дијабетес мелитус.

Кратенки: ДМ-дијабетес мелитус; ГГ- гликемија на гладно; BMI- body mass index; HDL- high density lipoprotein.

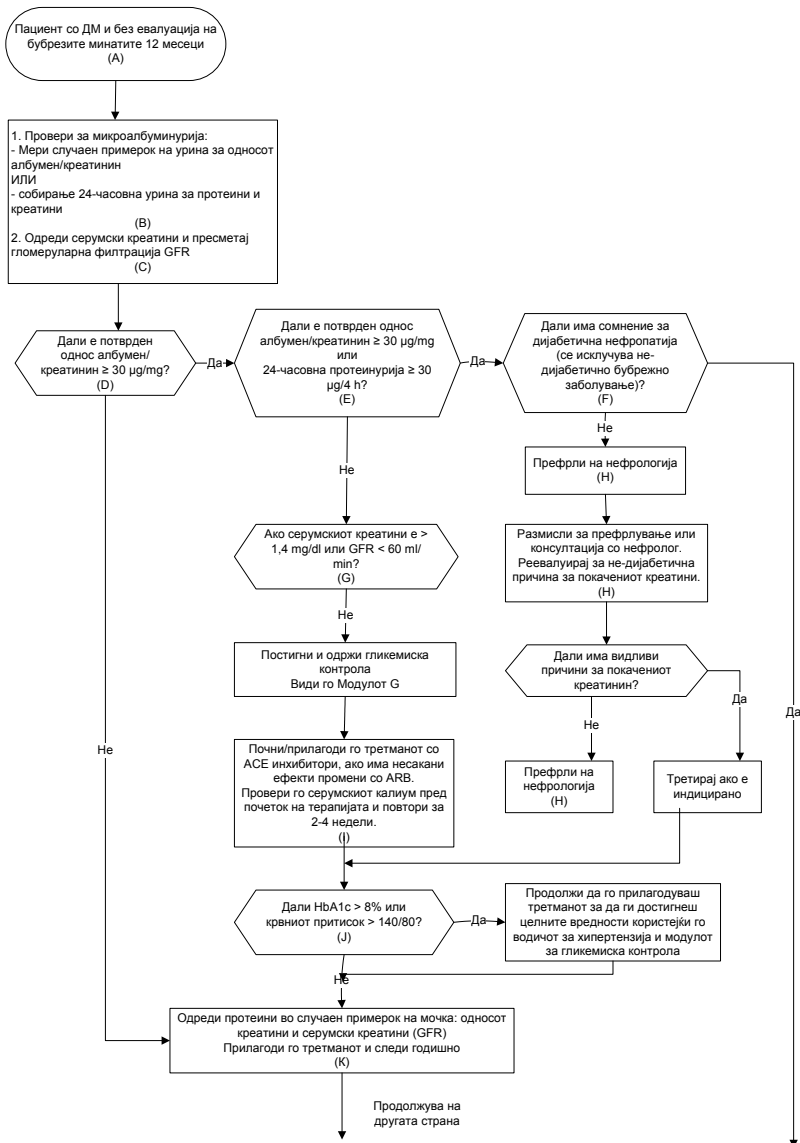


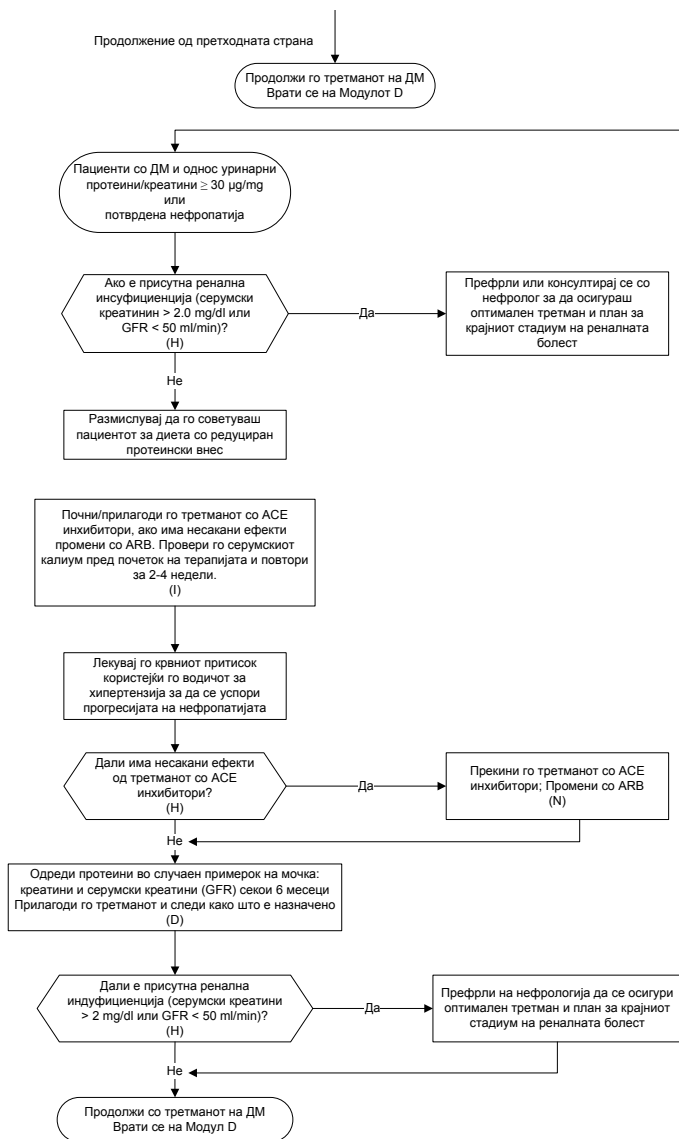
**Алгоритам 2.** Препорачан клинички пристап за откривање и третман на дијабетес мелитус.....



**Алгоритам 3.** Дијабетес мелитус: Самоконтрола и едукација.

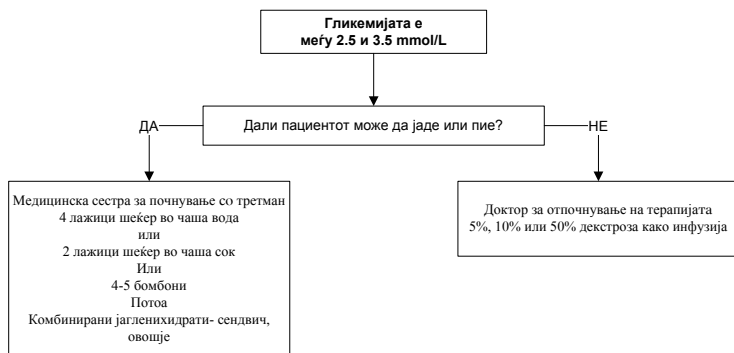
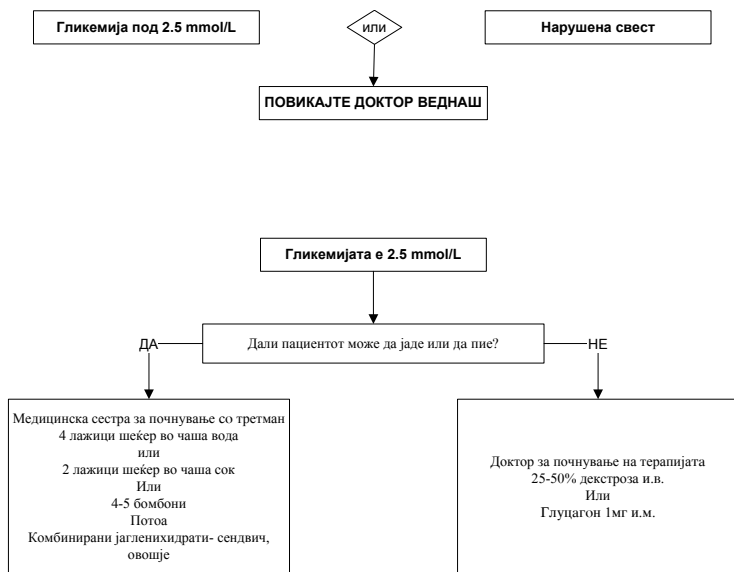
ДИЈАБЕТЕС МЕЛИТУС: БУБРЕЖНА ФУНКЦИЈА





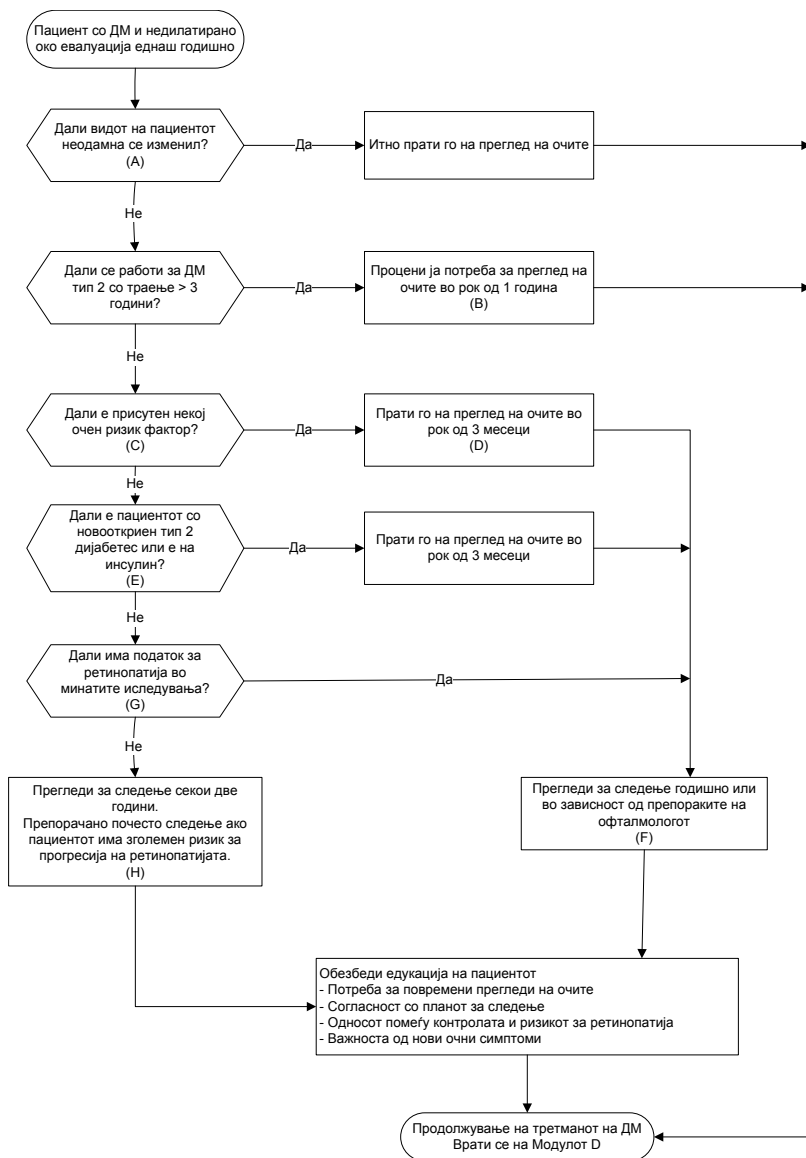
**Алгоритам 4.** Дијабетес мелитус: Грижа за бубрезите



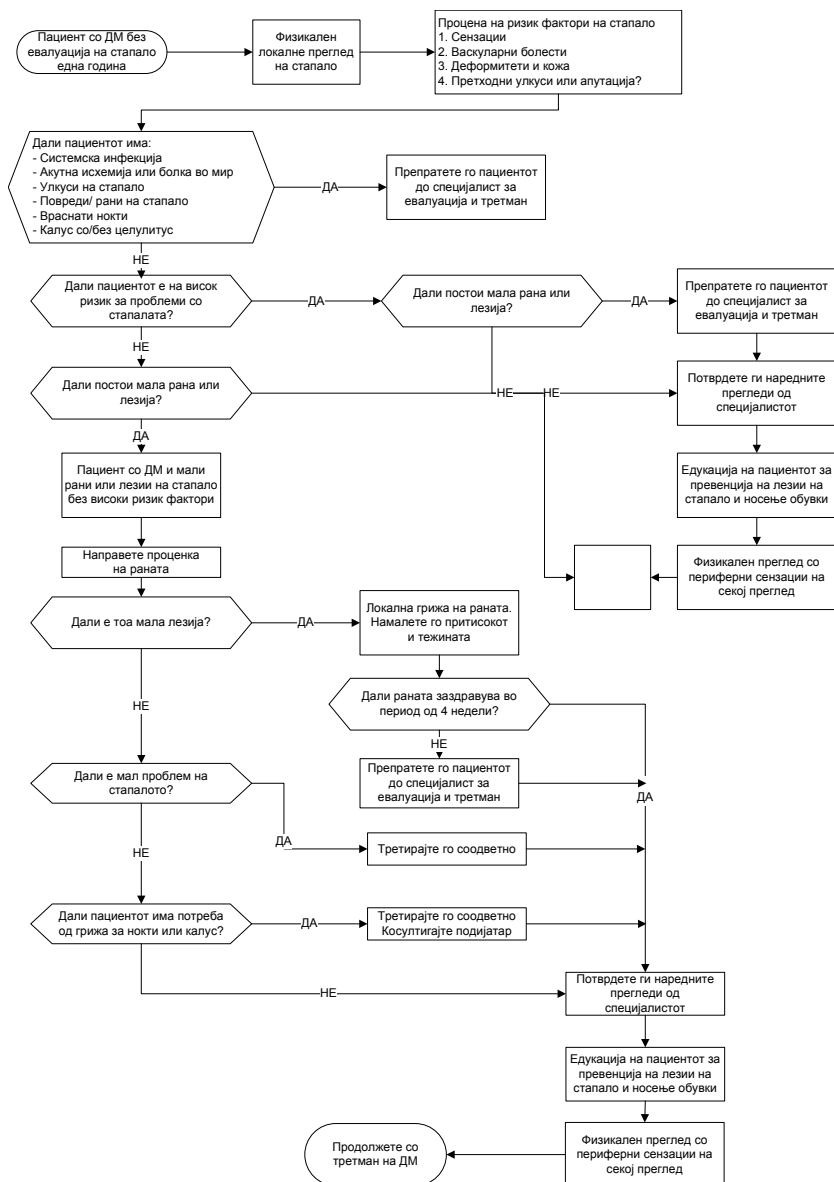


По иницијалниот третман  
 Потребна е идентификација на причината за хипогликемија.  
 Испратете го пациентот на специјалист, ендокринолог/дијабетолог.  
 По хипогликемична епизода, потребно е ревизија на терапијата од страна на ендокринолог.

**Алгоритам 5.** Третман на хипогликемија.



**Алгоритам 6.** Дијабетес мелитус: Грижа за очите



**Алгоритам 7.** Дијабетес мелитус: Грижа за стапало

