

# ANEXA 12

## GHID MEDICAL PENTRU ÎNGRIJIREA PACIENȚILOR CU DIABET ZAHARAT 2016

Comisia de specialitate a Ministerului Sănătății pentru Diabet, Nutriție și Boli  
Metabolice

### Cuprins

1. Introducere
2. Scop
3. Metodologie de elaborare
  - 3.1 Etapele procesului de elaborare
  - 3.2 Principii
  - 3.3 Disclaimer
  - 3.4 Data reviziei
4. Clasificarea diabetului zaharat
5. Screeningul diabetului zaharat
  - 5.1 Screeningul diabetului zaharat tip 2

- 5.2 Screeningul diabetului zaharat tip 1
- 5.3 Screeningul și diagnosticul diabetului gestațional
- 6. Prevenția/amânarea instalării diabetului zaharat tip 2
- 7. Educația terapeutică
  - 7.1 Managementul stilului de viață
  - 7.2 Ținte terapeutice actuale
  - 7.2 Automonitorizarea glicemiei
- 8. Strategii terapeutice
  - 8.1 Tratamentul diabetului zaharat tip 1
  - 8.2 Tratamentul diabetului zaharat tip 2
- 9. Hipoglicemia
- 10. Prevenția, screeningul și managementul complicațiilor
  - 10.1 Boala cardiovasculară
  - 10.2 Screeningul și tratamentul retinopatiei
  - 10.3 Screeningul și tratamentul neuropatiei
  - 10.4 Screeningul și tratamentul nefropatiei
  - 10.5 Îngrijirea piciorului diabetic
- 11. Bibliografie

*Anexa I. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor*

*Anexa II. Protocoale terapeutice*

## 1. INTRODUCERE

Diabetul zaharat definește o tulburare metabolică care poate avea etiopatogenie multiplă, caracterizată prin modificări ale metabolismului glucidic, lipidic și proteic, rezultate din deficiența în insulinosecreție, insulinorezistență sau ambele și care are ca element de definire până în prezent valoarea glicemiei (1).

Întreaga lume se confruntă cu o pandemie de diabet zaharat tip 2, datorată occidentalizării modului de viață, îmbătrânirii populației, urbanizării, care au drept consecințe modificări ale alimentației, adoptarea unui stil de viață sedentar și dezvoltarea obezității. Prevalența diabetului zaharat diferă semnificativ în funcție de populația studiată, vârstă, sex, statutul socio-economic și stilul de viață. Predicțiile pentru anul 2025 sunt îngrijorătoare și conform aprecierilor Asociației Americane de Diabet, în continuare ADA, prevalența diabetului zaharat va atinge 9%. Un element important, care a dus în ultimii ani la creșterea incidenței bolii, a fost reprezentat de urmărirea mai atentă a populației și de îmbunătățirea metodelor de diagnostic. Cu toate acestea, există cel puțin 30% din cazuri cu diabet zaharat tip 2 nedagnosticat (2).

Impactul diabetului zaharat asupra populației este enorm datorită complicațiilor cornice (în principal cardiovasculare) pe care acesta le poate genera. Conform studiului EPIDIAB acestea sunt prezente în cazul diabetului zaharat de tip 2 într-un procent de 50% în momentul diagnosticării afecțiunii (14). Complicațiile cornice odată apărute scad calitatea vieții, capacitatea funcțională, autonomia pacienților, cresc numărul zilelor de spitalizare, a

consulturilor medicale și a cheltuielilor pentru medicație. În același timp pacientul diabetic devine treptat dezinteresat familial, profesional. Se înregistrează de asemenea dublarea ratei mortalității care în procent de 70-80% este determinată de complicațiile cardiovasculare. Reducerea acestor grave consecințe ale diabetului zaharat este posibilă prin: depistarea precoce activă a persoanelor cu diabet zaharat în grupurile populaționale cu risc, tratarea pacienților odată diagnosticați conform protocoalelor terapeutice bazate pe evidențe internaționale, prevenirea instalării complicațiilor cronice și a agravării lor prin screening-ul sistematic al complicațiilor și tratamente specifice în cazul agravării complicațiilor cronice, în colaborare cu specialiștii cardiologi, nefrologi, neurologi, oftalmologi. Îngrijirea pacienților diabetici impune de asemenea asistență psihologică, ameliorarea inserției familiale, sociale, profesionale. Îngrijirea pacienților diabetici trebuie să fie efectuată de o echipă multidisciplinară în care coordonarea acesteia revine specialistului diabetolog dar în care un rol important îl are pacientul diabetic care trebuie să participe activ la toate deciziile legate de îngrijirea sa și a subgrupului populațional pe care îl reprezintă.

Costul diabetului, direct și indirect este extrem de ridicat, atingând până la 10% din bugetele de sănătate ale multor țări (4, 5). Costul diabetului crește de 3-5 ori dacă apar complicațiile cronice micro și/sau macroangiopatie. Concluzia este că prevenirea complicațiilor cronice ale diabetului zaharat ameliorează impactul clinico-terapeutic și psiho-social și reduce costul bolii.

Ghidul clinic pentru conduita în diabetul zaharat precizează standardele, principiile și aspectele fundamentale ale managementului pacienților cu diabet zaharat.

## 2. SCOP

Prezentul Ghid clinic își propune să comunice clinicienilor, pacienților, cercetătorilor, asiguratorilor obiectivele terapeutice și instrumentele de evaluare a calității asistenței medicale. Preferințele individuale, comorbiditățile pot impune modificarea obiectivelor terapeutice, dar acest ghid precizează valorile țintă dezirabile pentru majoritatea pacienților cu diabet zaharat.

Prezentul Ghid clinic este elaborat pentru satisfacerea următoarelor deziderate:

- creșterea calității unui serviciu medical, a unei proceduri medicale
- referirea la o problemă cu mare impact pentru starea de sănătate
- reducerea variațiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- reducerea unui risc sau eliminarea unei incertitudini terapeutice
- aplicarea evidențelor în practica medicală; diseminarea unor noutăți științifice
- integrarea unor servicii sau proceduri (chiar interdisciplinare)
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicieni
- ghidul protejează practicianul din punctul de vedere al malpraxisului
- ghidul asigură continuitatea între serviciile oferite de medici și de asistente
- ghidul permite structurarea documentației medicale

- ghidul permite oferirea unei baze de informație pentru analize și comparații
- armonizarea practicii medicale românești cu principiile medicale internațional acceptate

### **3. METODOLOGIE DE ELABORARE**

#### **3.1 Etapele procesului de elaborare**

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătății de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice în anul 2009, Coordonatorul Ghidului de Diabet Zaharat profesor dr.Constantin Ionescu-Tirgoviste a desemnat membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului. Au fost prezentate, discutate și agreeate principiile, metodologia de elaborare și formatul ghidului. După verificarea din punctual de vedere al structurii și formatului, ghidul a fost trimis pentru revizie la experți selectați. Ghidul de față este versiunea actualizată a Ghidului medical pentru îngrijirea pacienților cu diabet zaharat, publicat în Monitorul Oficial 608 bis din 3 septembrie 2009. Modificarea acestui ghid a fost necesară pentru a include actualitățile apărute în ultima perioadă, referitoare la managementul diabetului. Considerarea și introducerea acestor noi aspecte sunt conforme cu principiile elaborării ghidurilor de practică medicală bazate pe dovezi științifice.

Această variantă a fost revizuită în iulie 2015 de Comisia de specialitate a Ministerului Sănătății pentru Diabet, Nutriție și Boli Metabolice, președinte prof.dr. Petru Aurel Babeș. Componenta comisiei care a elaborat actualul

Ghid : **Secretar:** Dr. Ileana Zîmbatu **Membri:** Prof. dr. Constantin Ionescu , Asist. univ. dr. Anca Pantea-Stoian , Dr. Nicolae Alexandru Barnea.

A fost luată în considerare cu prioritate *Declarația de poziție comună a ADA și a Asociației Europene pentru Studiul Diabetului* , în continuare EASD publicată în 2012 și reactualizată în 2015 (3, 3a ) precum și punctele de vedere ale medicilor specialiști și primari din toată țara.

### **3.2 Principii**

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi științifice, iar pentru fiecare afirmație a fost furnizată o explicație bazată pe nivelul dovezilor și a fost precizată puterea științifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmație a fost precizată alăturat tăria afirmației (Standard, Recomandare sau Opțiune) conform definițiilor din Anexa 1.

### **3.3 Disclaimer**

Ghidul clinic Diabet este elaborat cu scopul de a asista personalul medical pentru a lua decizii în îngrijirea pacienților cu diabet zaharat. El prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate, pentru a fi luate în considerare de către medicii diabetologi și alte specialități, precum și de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea pacienților diabetici. Deși ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenționează să înlocuiască raționamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia

medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanțele individuale și opțiunea pacientului, precum și resursele și limitările instituțiilor de practică medicală. Se așteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scopul diagnosticării, definirii unui plan terapeutic sau de urmărire, sau al efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raționament medical independent, în contextul circumstanțial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al pacienților în funcție de particularitățile acestora, opțiunile diagnostice și curative disponibile. Instituțiile și persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informația conținută în ghid să fie corectă, redată cu acuratețe și susținută de dovezi. Dată fiind posibilitatea erorii umane și/sau progresele cunoștințelor medicale, ele nu pot și nu garantează că informația conținută în ghid este în totalitate corectă și completă.

### **3.4.1 Data reviziei**

Acest ghid clinic va fi revizuit în momentul în care apar dovezi științifice noi care modifică recomandările făcute.

## **4. CLASIFICAREA DIABETULUI ZAHARAT**

Clasificarea diabetului zaharat cuprinde patru categorii clinice:

- Diabetul zaharat tip 1 (rezultat prin distrugerea celulelor beta pancreatice care conduce de obicei la un deficit absolut de insulină)



- Diabetul zaharat tip 2 (caracterizat prin deficit progresiv al secreției de insulină pe fondul rezistenței la insulină)
- Alte tipuri specifice de diabet, datorate altor cauze (de exemplu anomaliile genetice ale funcției celulelor beta pancreatice, anomalii genetice în acțiunea insulinei, afecțiunile pancreasului exocrin, afecțiuni endocrine, sau diabetul indus medicamentos sau cauzat de substanțe chimice).
- Diabetul gestațional (6)

### **Clasificarea etiologică a diabetului zaharat (DZ)**

<b>Diabet Zaharat tip1</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● autoimun</li> <li>● idiopatic</li> </ul>
<b>Diabet Zaharat tip2</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● cu predominanța insulinoresistenței asociată cu deficit secretor relativ de insulină</li> <li>● cu predominanța deficitului secretor asociat cu insulinoresistență</li> </ul>
<b>Alte tipuri specifice de diabet zaharat (rare)</b>
<b>Diabet Gestațional (cu debut sau diagnosticat în cursul sarcinii)</b>

Stadiile clinice reflectă faptul că afecțiunea parcurge mai multe etape respectiv:

1. Stadiul normoglicemic. Clasificarea propusă de către Organizația Mondială a Sănătății, în continuare OMS, (1999), include stadiul normoglicemic ca primă etapă în evoluția diabetului zaharat la persoanele la

care există evidențe ale procesului patologic. Toleranța normală la glucoză este definită de o valoare a glicemiei a jeun  $< 110$  mg/dl și la 2 ore după administrarea a 75 g glucoză  $< 140$  mg/dl.

2. Alterarea reglării glicemiei - alterarea toleranței la glucoză și alterarea glicemiei bazale-reprezintă un stadiu intermediar între toleranța normală la glucoză și diabetul zaharat. O valoare a glicemiei a jeun  $>110$  mg/dl dar  $<126$  mg/dl este considerată alterarea glicemiei bazale și o valoare a glicemiei a jeun  $< 126$  mg/dl și la 2 ore după administrarea a 75 g glucoză între 140 mg/dl și 199 mg/dl definește alterarea toleranței la glucoză.

3. Diabetul zaharat. Pacienții diagnosticați cu diabet zaharat, din punct de vedere clinic sunt clasificați în: cei care au nevoie de insulinoterapie în vederea supraviețuirii, cei care necesită insulinoterapie în vederea obținerii unui control metabolic și cei ce nu necesită insulinoterapie (1).

În anul 2009 un Comitet de Experți Internaționali au recomandat utilizarea hemoglobinei glicozilate, în contiuare HbA1c, în diagnosticul diabetului zaharat la o valoare  $\geq 6.5\%$ , recomandare adoptată de către Asociația Americană de Diabet din anul 2010. Testul diagnostic se recomandă a fi efectuat utilizând o metodă certificată de Programul Național de Standardizare a HbA1c și standardizată sau similară metodei de referință din studiul *Diabetes Control and Complications Trial*, în contiuare DCCT,(6).

### Stadii clinice evolutive

Stadii evolutive	Normoglicemie	Hiperglicemie		
Tipuri de Diabet	Glicoreglare normală	Alterarea toleranței la glucoză Glicemie bazală modificată	Diabet zaharat	
			Nu necesită insulină	Necesită insulină pentru control
Diabet zaharat tip 1	←		→	
Diabet zaharat tip 2	←		→	
Alte tipuri Specific				
Diabet Gestațional				

## 5. SCREENING-UL DIABETULUI ZAHARAT

### 5.1 Screening-ul diabetului zaharat tip 2

Rolul metodelor de screening în diagnosticul diabetului zaharat tip 2 la persoanele asimptomatice trebuie luat în considerație la adulții supraponderali sau obezi care prezintă unul sau mai mulți factori de risc care vor fi menționați ulterior. În absența factorilor de risc screeningul va fi realizat după vârsta de 45 de ani (6).

#### **Recomandări standard:**

**R 1.** Se recomandă efectuarea glicemiei bazale (din plasmă venoasă): vârstă > 45 ani, sedentarism, rasă/etnicitate caracterizată printr-o frecvență crescută a acestei afecțiuni, rude de gradul 1 cu diabet zaharat, nașterea unui copil > 4kg sau diagnostic de diabet gestațional\*, diagnostic anterior de scădere a toleranței la glucoză sau glicemie bazală modificată\*, persoane supraponderale sau obese, sindromul ovarelor polichistice, hipertensiune (valori ale tensiunii arteriale >140/90 mmHg), istoric de suferință vasculară, valori ale HDL-colesterol < 35 mg/dl și/sau trigliceride ≥250 mg/dl **(B)**.

**R 2.** La persoanele fără factori de risc se recomandă efectuarea glicemiei bazale (din plasmă venoasă) o dată la cinci ani după vârsta de 18 ani și o dată la 3 ani după vârsta de 45 ani **(C)**.

**R 3.** Dacă persoana prezintă unul sau 2 factori de risc marcați cu \* și glicemia bazală < 126 mg se recomandă efectuarea testului toleranței orale la glucoză, în continuare TTGO, cu 75 gr glucoză **(C)**.

TTGO se efectuează dimineața, în repaus, după minim 8 ore de repaus caloric (post nocturn) și în condițiile în care persoana a consumat cel puțin 250g hidrați de carbon/zi în cele 3 zile precedente. Procedura constă în recoltarea unei glicemii bazale și apoi, ingestia în 3-5min. a 75g glucoză anhidră dizolvată în 300ml apă. La 2 ore după aceasta se recoltează a doua glicemie.

Investigatiile pentru diabet zaharat tip 2 la copii (6)

**Recomandări standard:**

**R 4.** Se vor investiga copiii supraponderali (indicele de masă corporală > percentila 85 pentru vârstă și sex, greutate ajustată după înaltime > percentila 85 sau greutate > 120% din greutatea ideală) care au doi din următorii factori de risc: istoric familial de diabet zaharat tip 2 la rudele de gradul unu sau doi, istoric matern de diabet zaharat sau diabet gestațional, rasă/etnicitate caracterizată printr-o frecvență crescută a acestei afecțiuni, semne de insulinorezistență sau afecțiuni asociate cu insulinorezistența, istoric matern de diabet gestațional **(C)**.

**R 5.** Testarea trebuie să înceapă la vârsta de 10 ani sau la pubertate, dacă pubertatea apare mai devreme și se va repeta la fiecare 3 ani **(C)**.

**R 6.** Glicemia bazală este tesul preferat **(C)**.

## 5.2 Screening-ul diabetului zaharat tip 1

În general diabetul zaharat tip 1 debutează cu simptome acute și valori ridicate ale glicemiei, cele mai multe cazuri fiind diagnosticate curând după instalarea hiperglicemiei. O testare cuprinzătoare pentru depistarea autoanticorpilor specifici la toți pacienții asimptomatici nu poate fi recomandată în prezent ca modalitate de depistare a pacienților cu risc. Aceste teste pot fi adecvate la persoanele cu risc înalt respectiv hiperglicemie tranzitorie în antecedente, antecedente heredocolaterale de diabet zaharat tip 1 (6).

## 5.3 Screening-ul și diagnosticul diabetului gestational

### Recomandări standard:

**R 7.** Evaluarea riscului diabetului gestațional se va efectua cu ocazia primului consult prenatal **(C)**.

**R 8.** Gravidele cu risc crescut de diabet gestațional vor fi supuse screening-ului pentru diabet zaharat cât mai curând posibil după confirmarea existenței sarcinii. Criteriile pentru riscul foarte ridicat sunt: obezitatea severă, diagnostic anterior de diabet gestațional sau nașterea unor feți cu macrosomie pentru vârsta gestațională, glicozurie persistentă, diagnosticul de sindrom al ovarelor polichistice, antecedente heredocolaterale semnificative de diabet zaharat tip 2 **(C)**.

**R 9.** Gravidele cu risc moderat vor efectua screening-ul pentru diabet gestational în săptămânile 24 – 28 de sarcină **(C)**.

**R 10.** În cazul gravidelor cu risc scăzut de a dezvolta diabet gestațional nu este necesară testarea. În această categorie sunt incluse persoanele care întrunesc toate criteriile: vârsta sub 25 ani, greutate normală înainte de sarcină, membră a unei etnii cu risc scăzut de diabet gestațional, absența istoricului familial de diabet zaharat, sau cel personal de intoleranță la glucoză sau probleme obstreticale **(C)**.

**R 11.** Femeile cu diabet gestațional vor fi reevaluate la 6-12 săptămâni postpartum utilizând TTGO și criteriile de diagnostic pentru populația generală **(E)**.

**Se recomandă (6, 7):**

- a. Evaluarea glicemică efectuată la prima vizită prenatală la gravidele cu risc crescut. La valori ale glicemiei bazale mai mici de 92 mg/dl, dar în prezența riscului crescut pentru diabet gestațional, se va relua screeningul în săptămânile 24-28 de sarcină.
- b. Diagnosticul diabetului gestațional – săptămânile 24-28 - TTGO cu 75 g glucoză;

<b>1. Efectuarea TTGO cu 75 de grame de glucoză, cu determinarea valorilor glicemiei bazale, la o oră și două ore, în săptămâna 24-28 de sarcină, la femeile fără diagnostic anterior de diabet zaharat.</b>
<b>2. TTGO trebuie efectuat dimineața, după un post de cel puțin 8 ore.</b>
<b>3. Diagnosticul diabetului gestațional se pune când cel puțin una din următoarele valori ale glicemiei este atinsă:</b> - a jeune: $\geq 92$ mg/dl (5.1 mmol/l) - 1 oră: $\geq 180$ mg/dl (10,0 mmol/l) - 2 ore: $\geq 153$ mg/dl (8,5 mmol/l)

Toate gravidele cu vârsta sarcinii 24-28 săptămâni necesită screening pentru diabetul zaharat gestațional.

Femeile cu antecedente de diabet gestațional au indicație de screening pentru diabet zaharat cel puțin o dată la trei ani pe tot parcursul vieții.

## **6. PREVENȚIA/AMÂNAREA INSTALĂRII DIABETULUI ZAHARAT TIP 2**

Alterarea toleranței la glucoză și alterarea glicemiei bazale au fost deumite categorii cu risc crescut de diabet zaharat. Studii randomizate controlate au evidențiat faptul că pentru pacienții cu risc crescut de diabet zaharat există intervenții adecvate care sunt capabile să reducă rata de apariție a diabetului (6).

În anul 2007 Federația Internațională de Diabet, în continuare IDF a publicat un consens privind prevenția diabetului zaharat tip 2 (8). Strategia IDF de prevenție urmărește controlul factorilor de risc modificabili în populația generală și la persoanele cu risc crescut de a dezvolta diabet zaharat. Programul de prevenție propus de IDF cuprinde 3 etape, respectiv identificarea persoanelor cu risc crescut de a dezvolta diabet zaharat, cuantificarea riscului, metode de prevenție. Strategia de identificare a persoanelor cu risc crescut de a dezvolta diabet zaharat a utilizat un chestionar în care au fost urmărite următoarele elemente: istoricul familiar de diabet zaharat, vârsta (persoanele cu vârsta peste 45 ani în Europa), diagnosticul de diabet gestațional sau



suferință cardiovasculară, consumul cronic de acid nicotinic, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, antagoniști beta-adrenergici, medicația antipsihotică, terapia cu interferon alfa. În cea de-a doua etapă pacienților cu risc crescut de a dezvolta diabet zaharat se recomandă determinarea glicemiei bazale (în condițiile în care aceasta este între 110-125 se efectuează TTGO), nivelul trigliceridelor, HDL- colesterolului, LDL- colesterolului, tensiunea arterială. Metodele de prevenție recomandate sunt optimizarea stilului de viață prin reducerea aportului caloric și intensificarea efortului fizic și terapia medicamentoasă. În condițiile în care optimizarea stilului de viață nu antrenează scăderea în greutate, și/sau ameliorarea valorilor glicemice se administrează metformin în particular la pacienții cu indice de masa corporala (IMC) > 30 kg/m<sup>2</sup> și valori ale glicemiei bazale > 110 mg/dl în absența contraindicațiilor.

Programul de Prevenție a Diabetului, în continuare DPP, a evidențiat că terapia cu metformin la pacienții cu prediabet poate preveni sau întârzia apariția diabetului zaharat în timp ce alte studii sugerează că tiazolindionele, în continuare agonisti de PPAR $\gamma$ , acarboza sau orlistat-ul întârzie apariția diabetului zaharat tip 2 la populația cu toleranță inadecvată la glucoză (9).

În anul 2007 un grup de experți ai ADA, pe baza studiilor clinice și a riscului cunoscut de progresie a prediabetului la diabet zaharat a ajuns la concluzia că persoanele cu toleranță inadecvată la glucoză sau alterarea glicemiei bazale trebuie să primească consiliere cu privire la modificarea stilului de viață, obiectivele țintă fiind o scădere ponderală de 5-10% și activitate fizică moderată (9). În ceea ce privește farmacoterapia în prevenția diabetului zaharat, același grup de experți a precizat că doar metformin

trebuie avut în vedere ca antidiabetic profilactic. Pentru ceilalți agenți, problemele legate de costuri, reacțiile adverse și absența unui efect de durată în unele studii au făcut ca grupul de experți să nu îi recomande în prevenția diabetului zaharat (9, 10, 11, 12, 13).

**Recomandări standard:**

**R 12.** Persoanele cu risc crescut de a dezvolta diabet zaharat tip 2 necesită includerea în programe care vizează modificarea stilului de viață incluzând scăderea moderată în greutate și activitate fizică regulată **(B)**.

**R 13.** Consilierea pe parcursul urmării pare importantă pentru succesul terapiei **(B)**.

**R13 bis.** Pentru prevenirea evoluției către diabet zaharat la pacienții cu prediabet includerea tratamentului cu metformin este benefică **(B)**.

Pacienții diagnosticați cu diabet zaharat sunt incluși într-un program special de urmărire și tratament. O urmărire corectă a pacientului cu diabet se poate realiza doar într-o echipă multidisciplinară, echipă care cuprinde pe lângă medici, asistente medicale și infirmiere, dieteticieni, farmaciști și specialiști în sănătate mintală, cu experiență în problematica diabetului zaharat.

## **7. EDUCAȚIA TERAPEUTICĂ**

Educația terapeutică a pacientului face parte integrantă din managementul diabetului zaharat. Procesul educațional se desfășoară continuu, sub diferite forme și este absolut necesar pentru obținerea unui bun control metabolic și ameliorarea calității vieții. Scopul acestui efort este acela de a ajuta persoana cu diabet să se adapteze cât mai bine la noua sa condiție de viață și de a împiedica apariția complicațiilor.

Educația poate fi individuală sau în grup și este susținută de persoane special instruite (diabetologul, asistente medicale educatoare, dieteticiană, cadrul medical antrenat în îngrijirea piciorului, eventual psihologul).

Trebuie să ne asigurăm că educația terapeutică este accesibilă tuturor pacienților cu diabet zaharat, ținând cont de apartenența culturală, etnică, psihosocială etc. În anul 2012 Declarația de poziție comună a ADA și a EASD publicată în anul 2012 recomandă îngrijirea centrată pe pacient ceea ce presupune respectarea și luarea în considerație a preferințelor, nevoilor și valorilor pacienților. Autorii menționează că pacienții sunt cei care fac alegerile cu privire la viața lor și într-o anumită măsură la agenții farmacologici pe care îi utilizează și susțin faptul că implicarea pacienților în îngrijirea medicală crește aderența la tratament (3).

### **7.1 Managementul stilului de viață**

Pacienții cu diabet zaharat tip 2 sunt în majoritate supraponderali sau obezi și au, în general, un stil de viață nesănătos (obiceiuri alimentare

nesănătoase, sedentarism) care a contribuit, alături de alți factori, la apariția afecțiunii. De aceea, se impune ca imediat după diagnosticare să se identifice modalitățile de intervenție asupra stilului de viață. Prin ameliorarea stilului de viață se urmărește atingerea și menținerea greutateii corporale ideale, scăderea valorilor glicemice, normalizarea valorilor lipidelor serice și a acidului uric (sau aducerea cât mai aproape de normal), menținerea unor valori optime ale tensiunii arteriale, uneori în asocieră cu medicația specifică. Fumatul reprezintă un factor de risc cardiovascular independent (15, 16, 17), de aceea se va insista pentru renunțare la fumat și la consumul de alcool.

**Recomandări standard:**

**R 14.** Se recomandă modificarea obiceiurilor alimentare anterioare și se asigură accesul la un dietetician **(B)**.

**R 15.** Se individualizează dieta în funcție de vârstă, sex, înălțime, greutate, gradul de efort fizic, preferințe, tradiția locală, nivelul de cultură **(E)**.

**R 16.** Monitorizarea aportului de carbohidrați este o componentă esențială a strategiei de obținere a controlului glicemic optim **(B)**.

**R 17.** Se restricționează consumul de alcool, la o băutură alcoolică pe zi la femei și 2 băuturi alcoolice la bărbați. **(C)**.

**R 18.** Aportul de grăsimi saturate trebuie să reprezinte < 7% din aportul caloric total **(B)**.

**R 19.** Aportul de lipide trans va fi redus la minimum **(E)**.

**R19 bis.** Se restricționează aportul de proteine la 0,8-1 g/kg/zi la adulți **(E)**.

**R 20.** Exercițiul fizic se introduce treptat, în funcție de abilitățile individuale; se încurajează prelungirea duratei și creșterea frecvenței activității fizice (acolo unde este necesar) până la 30-45 min/zi, 3-5 zile/săptămână sau 150 min./săptămână **(A)**.

**R 21.** În absența contraindicațiilor persoanele cu diabet zaharat tip 2 trebuie încurajate să practice antrenamente de rezistență de trei ori pe săptămâna **(A)**.

**R 22.** Renunțarea la fumat **(A)**.

Studiile epidemiologice au asigurat o documentație convingătoare privind legătura cauzală dintre fumat și riscul de sanatate (15, 16, 17). Studiile efectuate pe pacienți diabetici au evidențiat constant un risc crescut de boală cardiovasculară și deces prematur la fumători. Fumatul este deasemenea asociat cu apariția prematură a complicațiilor microvasculare și ar putea juca un rol în apariția diabetului zaharat de tip 2 (17).

## **7.2 Ținte terapeutice actuale**

Anterior, importanța controlului glicemic a fost demonstrată în numeroase trialuri clinice, controlul glicemic adecvat generând reducerea riscului evenimentelor cardiovasculare, a mortalității (18, 19, 20). În anul 2008 au fost publicate 3 studii pe termen scurt *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*, în continuare ACCORD, *Action in Diabetes and Vascular Disease Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation*, în continuare

ADVANCE și *Veterans Affairs Diabetes Trial*, în continuare VADT; nici unul dintre cele trei studii anterior menționate nu a demonstrat o reducere statistică a evenimentelor cardiovasculare (3, 6).

**Recomandări standard:**

**R 23.** Țintele recomandate de către ADA, pentru adulți în afara sarcinii sunt HbA1c < 7%, glicemie preprandială din sânge capilar 70 – 130 mg/dl, glicemie postprandială din sânge capilar < 180 mg/dl **(B)**.

**R 24.** În ceea ce privește controlul glicemic la femeile cu diabet gestațional, se recomandă reducerea concentrațiilor de glucoză în sângele capilar integral matern la: preprandial  $\leq 95$  mg/dl și  $\leq 140$  mg/dl la 1 oră după masă și respectiv  $\leq 120$  mg/dl la 2 ore după masă (21, 22). Pentru femeile diabet zaharat tip 1 sau 2 care rămân însărcinate ADA recomandă următoarele ținte terapeutice în condițiile în care acestea pot fi obținute fără hipoglicemie excesivă: glicemie preprandială, la culcare și în cursul nopții 60 - 99 mg/dl, valoarea maximă a glicemiei postprandiale 100 -129 mg/dl, HbA1c < 6% **(C)**.

**R 25.** Se monitorizează controlul glicemic cu ajutorul HbA1c efectuată de cel puțin două ori pe an la pacienții care îndeplinesc obiectivele terapeutice și au control metabolic stabil **(E)**.

**R 26.** HbA1c se va determina trimestrial la pacienții a căror terapie a fost modificată sau care nu îndeplinesc obiectivele controlului glicemic **(E)**.

Valori țintă mai puțin stricte ale Hb A1c sunt adecvate persoanelor cu antecedente de hipoglicemie severă, o speranță de viață limitată, complicații

severe, comorbidități importante sau în condițiile în care obiectivele sunt greu de atins în condițiile în care au fost realizate măsuri de educație intensivă, consiliere repetată și au fost administrate doze multiple de agenți hipoglicemianți. Declarația de poziție comună a ADA/ EASD menționează faptul că ținta glicemică trebuie să reflecte un acord între pacient și clinician (14). Obiectivele controlului glicemic la copil sunt conform ADA: sugari și preșcolari, valori țintă (limite) ale glicemiei înainte de masă 100 - 180 mg/dl, la culcare, în timpul nopții 110 - 200 mg/dl, HbA1c < 7.5% , școlari 90 – 180 mg/dl, HbA1c < 7.5, 100 – 180 mg/dl, HbA1c < 7.5 % adolescenți și adulți tineri 90 – 130 mg/dl, 90 – 150 mg/dl, HbA1c < 7.5%. Asociația recomandă ca în condițiile episoadelor severe de hipoglicemie modificarea schemelor de tratament, inclusiv stabilirea unor valori țintă mai mari ale glicemiei să reprezinte o indicație absolută (21).

Se prefer mai puțin stricte ale HbA1c la pacienții cu boală cardiovasculară aterosclerotică avansată, pacienți cu risc cardiovascular major.

În situația valorilor HbA1c > 7.5% la două determinări trimestriale la pacienții cu diabet zaharat tip 2, prescrierea medicației orale costisitoare și cu grad redus de validare, utilizarea acestor medicații devine nejustificată.

### **7.3 Automonitorizarea glicemiei**

Autocontrolul glicemiei face parte integrantă din strategia de tratament atât a pacientului cu diabet zaharat insulinotratat cât și al celui cu tratament oral (23-30).

În cadrul procesului de educație terapeutică, automonitorizarea este esențială pentru adaptarea corespunzătoare a dozelor de insulină în diferite situații, pentru gradarea efortului fizic sau a aportului alimentar, toate acestea în scopul atingerii și menținerii țintelor terapeutice.

**Recomandări standard:**

**R 27.** Autocontrolul glicemiei (folosind glucometrul) este necesar pacienților cu diabet zaharat insulinotratați și la femeile cu diabet gestațional **(C)**.

**R 28.** Autocontrolul la pacienții cu diabet zaharat tratați cu antidiabetice orale, în contiuare ADO, poate fi util pentru a oferi informații despre hipoglicemie, poate evidenția variațiile glicemice datorate modificărilor de medicație sau ale stilului de viață și poate monitoriza schimbările survenite în cursul afecțiunilor intercurrente **(E)**.

**R 29.** Automonitorizarea este benefică dacă persoanele cu diabet sunt instruite să efectueze autotestarea, să înregistreze datele, să înțeleagă semnificația acestora și să intervină în schema terapeutică sau să se adreseze unui specialist **(C)**.

## **8. STRATEGII TERAPEUTICE**

### **8.1 Tratamentul diabetului zaharat tip 1**

Studiul *DCCT* a evidențiat faptul că insulinoterapia intensivă (trei sau mai multe injecții de insulină pe zi sau terapia cu pompă de insulină a reprezentat o



componentă cheie a programului de ameliorare a glicemiei și în același timp de îmbunătățire a prognosticului (31).

**Recomandări standard:**

**R 30.** Administrarea de insulină în doze injectabile multiple sau prin perfuzie subcutanată continuă de insulină (pompă de insulină) **(C)**.

**R 31.** Corelarea dozei de insulină prandială cu aportul de carbohidrați, glicemia preprandială și activitatea fizică anticipată **(C)**.

**R 32.** Terapie nutrițională **(A)**.

**R 33.** Automonitorizarea glicemiilor **(A)**.( efectuarea a cel puțin 4 determinări glicemice zilnice:preprandial, înainte de mesele principale și la culcare )

## **8.2 Tratamentul diabetului zaharat tip 2**

Diabetul zaharat tip 2 este caracterizat prin insuficiența beta-celulară progresivă, rezistență la insulină și creșterea producției hepatice de glucoză. Diferitele modalități terapeutice reflectă atât acest caracter progresiv cât și heterogenitatea bolii rezultată, între altele, din asocierea în cote-părți diferite ale acestor defecte patogenetice principale. ADA și EASD au publicat în septembrie 2006 și revizuit ulterior periodic, o declarație de consens privind abordarea terapeutică în hiperglicemia din diabetul zaharat tip 2 (3, 32).

Principalele clase terapeutice utilizate în terapia diabetului zaharat tip 2 sunt: biguanidele, sulfonilureicele, glinidele, inhibitorii de  $\alpha$  – glucozidază, agoniștii PPAR $\gamma$ , inhibitorii dipeptidil peptidazei 4, în continuare DPP-4, analogii

de glucagon-like peptid 1, în contiuare GLP-1 (incretin mimetice), inhibitorii ai co-transportorului 2 de sodiu-glucoză , în contiuare SGLT2,insulina.

Farmacoterapia controlului glicemic pe baza consensului ADA/EASD aplica principiul fundamental conform căruia diabetul zaharat este o boala progresivă și ca atare farmacoterapia va fi și ea progresivă, raportată permanent la realizarea/nerealizarea controlului glicemic (32).

În condițiile în care nu există contraindicații și ulterior este bine tolerat, metforminul reprezintă primul agent preferat și cel mai cost-eficient. În situațiile în care acesta nu poate fi utilizat, un alt agent oral (sulfoniluree/glinide, tiazolidindione, inhibitori DDP-4 sau în cazuri selecționate un agonist al receptorilor peptidului 1 asemănător glucagonului GLP-1 trebuie avut în vedere. Dacă ținta terapeutică nu este atinsă după aproximativ 3 luni se poate lua în considerare asocierea la metformin a unei sulfoniluree, tiazolidindione, inhibitorilor de DDP-4, agonist de receptor de GLP-1 sau insulină bazală. De menționat faptul că ordinea este determinată de introducerea istorică și modul de administrare și nu denotă o anumită preferință.

Biguanidele (Metformin) reprezintă prima linie terapeutică alături de măsuri de optimizare a stilului de viață. Efectul major al biguanidelor constă în reducerea producției hepatice de glucoză și scăderea glicemiei bazale. În monoterapie biguanidele reduc HbA1c cu aproximativ 1.5% și nu generează hipoglicemie. În general biguanidele sunt bine tolerate, cele mai frecvente reacții adverse fiind cele gastrointestinale. Un alt beneficiu al biguanidelor este faptul ca nu generează creștere în greutate. Persoanele cu intoleranță sau contraindicații la biguanide vor utiliza ca prima linie terapeutica secretagoge,

inhibitorii de  $\alpha$  – glucozidaza, tiazolidindionele, inhibitorii de dipeptidil peptidazei 4 (33), blocanții de receptori SGLT -2, sau chiar insulina în diferite regimuri terapeutice.

Secretaogele (sulfonilureicele și glinidele). Sulfonilureicele reduc hiperglicemia prin stimularea secreției de insulină, având un efect similar cu metforminul în ceea ce privește scăderea HbA1c. Cea mai importantă reacție adversă este posibilitatea apariției episoadelor de hipoglicemie, îndeosebi la persoanele în vârstă. Un alt inconvenient al sulfonilureicelor este plusul ponderal. Glinidele aparțin clasei de secretagoge, având o durată de acțiune mult mai redusă comparativ cu sulfonilureicele. Determină o creștere ponderală similară cu sulfonilureicele.

Preluăm recomandarea consensului ADA /EASD 2015 ca dintre preparatele sulfonilureice, glibenclamidul să fie interzis la pacienții vârstnici și pacienții cu boală cardiovasculară avansată, unde riscul de hipoglicemie este mare.

Inhibitorii de  $\alpha$ -glucozidază : acarboza, reduc digestia polizaharidelor la nivelul intestinului subțire, acționând în principal pe reducerea hiperglicemiei post-prandiale, fără a genera hipoglicemii. Sunt mai puțin eficiente în reducerea glicemiei comparativ cu clasele anterioare. Principalele efecte adverse ale inhibitorilor de  $\alpha$ -glucozidază sunt cele gastrointestinale.

Agonistii PPAR $\gamma$ , cresc insulinosensibilitatea la nivelul musculaturii scheletice, al țesutului adipos și al ficatului. Experiența utilizării lor în monoterapie este limitată, ducând la o reducere a HbA1c cu 0.5-1.4%. Cele

mai comune efecte adverse sunt creșterea ponderală, retenția hidrică și incidența crescută a fracturilor (la nivelul piciorului, mâinii și brațului) la pacienții de sex feminin. Tiazolidindionele (pioglitazona) pot genera creșterea țesutului adipos subcutanat și reducerea țesutului adipos visceral. În 23.10.2010, Agenția Europeană a Medicamentului, în continuare EMEA a suspendat autorizația de punere pe piață a rosiglitazonei. Într-un comunicat al aceleiași agenții în iulie 2011, se menționa că la finalizarea evaluării medicamentelor antidiabetice care conțin pioglitazonă și a riscului de cancer de vezică urinară, Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman a confirmat că aceste medicamente rămân o opțiune terapeutică valabilă pentru anumiți pacienți cu diabet zaharat tip 2, dar că există un risc ușor crescut de cancer de vezică urinară la și a recomandat obligația de evaluare periodică a eficacității și siguranței tratamentului pentru fiecare pacient. Tiazolidindionele cresc riscul de fracturi atât la femei cât și la bărbați.

Analogii de GLP-1 generează o reducere a HbA1c în medie de 0.5-1.0%. Se administrează subcutanat, nu generează hipoglicemie dar terapia poate genera tulburari gastrointestinale (greața și varsături).

Inhibitorii de DPP-4 inhibă degradarea hormonilor incretinici, determinând stimularea sintezei și secreției de insulină, modularea apetitului prin acțiune la nivelul sistemului nervos central. Reduc HbA1c în medie cu 0.5-1.0%.

Inhibitorii de SGLT2 generează reducerea reabsorbției renale a glucozei, urmată de excreția urinară a acesteia. Inhibitorii de SGLT2 acționează

independent de secreția și acțiunea insulinei. Excreția urinară a glucozei indusă se asociază cu pierderi calorice și reducerea greutateii corporale. Hemoglobina HbA1c are o scădere medie de 0.5-1%.

Bromocriptina cu eliberare rapidă a fost aprobată de Asociația pentru alimente și medicamente, în continuare FDA, din Statele Unite ale Americii, în terapia diabetului zaharat tip 2. Terapia cu bromocriptină generează la pacienții cu diabet zaharat tip 2 insuficient controlați prin optimizarea stilului de viață în monoterapie sau în asociere cu metformin, sulfonilureice, tiazolidindione a determinat o reducere a valorilor HbA1c, glicemiei bazale, trigliceridelor și a acizilor grași liberi.

Insulina este cea mai eficientă medicație hipoglicemiantă. Utilizată în doze adecvate, poate genera reducerea valorilor HbA1c până la atingerea țintelor terapeutice. De asemenea, insulinoterapia are efecte benefice asupra nivelurilor serice de trigliceride și HDL colesterol, dar se însoțește de un câștig ponderal de aproximativ 2-4 kg. Un alt inconvenient al terapiei cu insulină este riscul apariției hipoglicemiilor. Analogii de insulină, atât cei cu acțiune lentă, cât și cei rapizi, implică un risc de hipoglicemie mult mai redus comparativ cu insulinele intermediare și regulate și cresc complianța la tratament, dar în general nu au drept rezultat un nivel al HbA1c semnificativ mai redus.

Obiectivul tratamentului antihiperglicemiant este atingerea și menținerea țintelor glicemice în condiții de siguranță.

### **Recomandări standard**

**R 34.** Pacientul va fi monitorizat, eficiența schemei terapeutice va fi apreciată pe baza glicemiei bazale și postprandiale iar în cazuri selecționate cu ajutorul HbA1c **(C)**.

**R 35.** Schemele terapeutice inițiate vor fi menținute doar dacă au condus la atingerea țintelor terapeutice și se insistă asupra modificării stilului de viață **(C)**.

**R 36.** Asocierile medicamentoase și trecerea la o treaptă superioară de tratament sunt necesare atunci când nu se ating țintele glicemice. La valori glicemice  $\geq 8,5\%$  este improbabil ca un alt medicament decat insulina sa fie eficient **(C)**.

**R 37.** Insulinoterapia poate fi inițiată la pacientul cu diabet zaharat tip 2 încă din momentul diagnosticului în următoarele condiții: pacienți cu scădere ponderală sau alte semne sau simptome de hiperglicemie severă, sarcină și lactație, intervenții chirurgicale, infecții severe, infarct miocardic, accident vascular cerebral, afecțiuni hepatice și renale într-o fază evolutivă avansată **(C)**.

## **9. HIPOGLICEMIA**

Hipoglicemia reprezintă principalul factor limitativ in managementul glicemic al diabetului zaharat tip 1 și al diabetului zaharat tip 2.

### **Recomandări standard:**

**R 38.** Glucoza (15 - 20 gr) este tratamentul preferat la persoanele conștiente cu hipoglicemie. Tratamentul trebuie repetat dacă la 15 minute de la administrarea glucozei valorile glicemiei se mențin scăzute. Odată ce valorile glicemice revin la normal persoana trebuie să consume o gustare sau o masă pentru a reduce riscul apariției unei hipoglicemii **(C)**.

**R 39.** Glucagonul se recomandă a fi prescris tuturor pacienților cu risc semnificativ de hipoglicemie severă **(C)**.

## **10. PREVENȚIA, SCREENINGUL ȘI MANAGEMENTUL COMPLICAȚIILOR**

### **10.1 Boala cardiovasculară**

Boala cardiovasculară reprezintă principala cauză de morbiditate și mortalitate la pacienții cu diabet. Afecțiunile frecvente care coexistă cu diabetul zaharat tip 2 (hipertensiunea arterială și dislipidemia) sunt factori de risc recunoscuți pentru boala cardiovasculară iar diabetul reprezintă un risc independent în sine. Numeroase studii au evidențiat eficacitatea controlului factorilor de risc cardiovasculari pentru prevenirea sau încetinirea bolii cardiovasculare la pacienții diabetici (6, 34-41).

#### **a. Controlul hipertensiunii/tensiunii arteriale**

Hipertensiunea arterială, în continuare HTA, este o afecțiune deosebit de frecventă, complicațiile pe care le poate determina sunt multiple și grave, iar

tratamentul dificil de condus și de urmat, în ciuda existenței unui număr impresionant de medicamente antihipertensive.

HTA este întâlnită la 30-50% din pacienții cu diabet zaharat tip 2 și este frecvent asociată cu alte complicații macro și microvasculare. În studiul The United Kingdom Prospective Diabetes Study, în continuare UKPDS, peste 40% dintre pacienți erau deja sub tratament hipotensor în momentul descoperirii diabetului zaharat (6, 34-42). HTA este asociată cu insulinorezistența și alte elemente ale sindromului metabolic (obezitate abdominală, dislipidemie, boli cardiovasculare). HTA este considerată unul dintre cei mai importanți factori de risc cardiovascular, iar prezența diabetului zaharat îi agravează prognosticul și riscul de deces prin evenimente cardiovasculare.

**Recomandări standard:**

**R 40.** Screening și diagnostic. Măsurarea tensiunii arteriale se efectuează la fiecare consultație de rutină după repaus de minim 5 minute, în poziție șezândă. La pacienții la care se descoperă o tensiune arterială sistolică  $\geq 130$  mmHg sau o tensiune arterială diastolică  $\geq 80$  mmHg valorile trebuie confirmate în altă zi. Repetarea unei valori  $\geq 130$  mmHg pentru tensiunea arterială sistolică sau  $\geq 80$  mmHg pentru tensiunea arterială diastolică confirmă diagnosticul de hipertensiune arterială **(C)**.

**R 41.** Obiective. Controlul tensiunii arteriale, cu menținerea valorilor TA  $< 130/80$  mmHg reprezintă una din țintele terapeutice urmărite la pacientul cu diabet zaharat **(C)**.

**R 42.** Tratament. Pacienții cu o tensiune arterială sistolică de 130 - 139 mmHg sau cu o tensiune arterială diastolică de 80 - 89 mmHg pot



beneficia de intervenții ce vizează modificarea stilului de viață (scădere ponderală, dietă hiposodată, reducerea consumului de alcool, combaterea sedentarismului) timp de maxim 3 luni iar ulterior dacă valorile țintă nu se ating trebuie asociați agenți farmacologici. Pacienții cu valori ale tensiunii arteriale  $\geq 140/90$  mmHg trebuie să primească terapie farmacologică alături de intervenții ce vizează modificarea stilului de viață. Inițierea terapiei hipotensoare la pacienții diabetici se recomandă a fi efectuată cu cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau un blocant al receptorilor pentru angiotensină. Dacă una din clase nu este tolerată va fi înlocuită cu cealaltă. Dacă este necesar pentru atingerea valorilor țintă ale tensiunii arteriale, se vor adauga alte clase hipotensoare, din care sunt preferate cele neutre din punct de vedere metabolic (blocantele canalelor de calciu, diuretice). **(C).**

**R 43.** Utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, a blocantilor receptorilor pentru angiotensină, diureticelor impun monitorizarea atentă a funcției renale și a nivelurilor serice de potasiu **(C).**

#### **b. Managementul dislipidemieii/lipidelor**

Pacienții cu diabet zaharat au o prevalență crescută a anomaliilor lipidelor. Numeroase studii clinice au evidențiat efectele benefice ale terapiei farmacologice asupra evenimentelor cardiovasculare la subiecții cu boală cardiacă ischemică sau în prevenția primară a bolii cardiovasculare. Analiza subgrupurilor de pacienți diabetici și studiile specifice subiecților cu diabet au

demonstrat beneficiile în ceea ce privește prevenția evenimentelor cardiovasculare (43- 56).

**Recomandări standard:**

**R 44.** Screening. La majoritatea pacienților adulți profilul lipidic a jeun va fi evaluat cel puțin o dată pe an **(C)**.

**R 45.** Obiective: obiectivul primar - nivelul LDL-colesterolului < 100 mg/dl (2.60 mmol/l) **(A)**, iar la pacienții cu boală cardiovasculară aterosclerotică documentată, respectiv pacienții cu risc cardiovascular mare LDL-colesterol < 75 mg/dl, obiective dezirabile - nivelul trigliceridelor < 150 mg/dl (1.7 mmol/l), și nivelul HDL – colesterolului > 40 mg/dl (1.0 mmol/l) la bărbați și > 50 mg/dl (1.3 mmol/l) la femei **(C)** .

**R 46.** Recomandări terapeutice. Intervențiile ce vizează modificarea stilului de viață (scădere ponderală, reducerea aportului de grasimi saturate de tip trans și de colesterol, creșterea activității fizice) sunt necesare pentru îmbunătățirea profilului lipidic al pacienților cu diabet zaharat. Terapia cu statine trebuie asociată modificărilor stilului de viață indiferent de valorile inițiale ale lipidelor la pacienții diabetici cu boală cardiovasculară manifestă și la cei fără boală cardiovasculară dar în vârstă de peste 40 de ani care prezintă unul sau mai mulți factori de risc pentru boala cardiovasculară **(A)**.

**R 47.** Hipertrigliceridemia severă poate necesita tratament imediat prin modificarea stilului de viață și terapie farmacologică (derivati de acid fibric și niacină) pentru reducerea riscului de pancreatită acută **(C)**.

**R 48.** Terapia combinată cu statine și alți agenți hipolipemianți poate fi luată în considerare pentru a obține valorile țintă ale lipidelor **(C)**.

### **c. Agenții antiplachetari**

Acidul acetilsalicilic a fost recomandat pentru prevenția primară și secundară a evenimentelor cardiovasculare la pacienții diabetici. Doza utilizată în majoritatea studiilor a fost între 75 și 162 mg/z i (21). Există puține dovezi care să sprijine o anumită doză dar utilizarea celei mai mici doze ar putea reduce rata efectelor secundare. Terapia cu clopidogrel (75 mg/dl) trebuie luată în considerare ca alternativă terapeutică la pacienții cu intoleranță la acid acetilsalicilic (21, 57-61).

#### **Recomandări standard :**

**R 49.** Terapia cu acid acetilsalicilic se va utiliza ca strategie de prevenție primară la persoanele diabetice cu risc cardiovascular crescut (bărbați în vârstă de > 50 de ani sau femei > 60 de ani care au cel puțin încă un factor adițional de risc major– istoric familial de boala cardiovasculară, hipertensiune arterială, fumat, dislipidemie sau albuminurie) **(C)**.

**R 50.** Terapia cu acid acetilsalicilic se va utiliza ca strategie de prevenție secundară la persoanele diabetice cu antecedente de boală cardiovasculară **(A)**.

**R 51.** Alți agenți antiplachetari pot fi o alternativă rezonabilă pentru pacienții cu risc înalt și alergie la aspirină **(B)**.

### **d. Screening-ul și tratamentul bolii cardiace ischemice**

Factorii de risc cardiovascular trebuie evaluați cel puțin anual. Acești factori de risc includ: hipertensiunea arterială, dislipidemia, fumatul, istoricul familial de boala coronariană precoce și prezența micro-sau a macroalbuminuriei.

Este necesară o examinare cardiologică detaliată în prezența simptomelor cardiace tipice sau atipice și/sau a unei electrocardiografe de repaus anormale.

**Recomandări standard:**

**R 52.** La pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută trebuie utilizat un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, acid acetilsalicilic și o statină (dacă nu există contraindicații) pentru a reduce mortalitatea **(A)**.

**R 53.** La pacienții cu un infarct miocardic în antecedente administrarea de beta – blocante trebuie continuată cel puțin 2 ani de la eveniment **(B)**.

**R 54.** La pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică, utilizarea tiazolindionelor este de evitat **(C)**.

**R 55.** Metformin poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență cardiacă stabilă în condițiile unei funcții renale normale.

## **10.2 Screeningul și tratamentul retinopatiei**

Retinopataia diabetica este o complicație specifică diabetului zaharat, prevalența sa fiind asociată cu durata de evoluție a diabetului. Pe lângă durata

diabetului alți factori de risc sunt reprezentați de hiperglicemia cronică, prezența nefropatiei și hipertensiunea arterială (21, 62, 63).

**Recomandări standard:**

**R 56.** Recomandari generale: pentru a reduce riscul sau progresiunea retinopatiei diabetice se recomandă optimizarea controlului glicemic și a tensiunii arteriale **(A)**.

**R 57.** Screening. Adulții și adolescenții cu diabet zaharat tip 1 trebuie să beneficieze de un examen oftalmologic inițial minuțios, cu midriază indusă farmacologic în primii 5 ani de la debutul diabetului. Pacienții cu diabet zaharat tip 2 trebuie să beneficieze de un examen oftalmologic inițial minuțios, cu midriază indusă farmacologic la scurt timp după stabilirea diagnosticului. Ulterior pacienții cu diabet zaharat tip 1 și tip 2 vor fi reexaminați anual. Examinările trebuie să fie mai frecvente dacă retinopatia progresează. Femeile cu diabet zaharat pre – existent care își propun să rămână însărcinate sau care sunt deja însărcinate trebuie să beneficieze de un examen oftalmologic minuțios și să fie consiliate cu privire la riscul apariției și/sau progresiei retinopatiei diabetice. Examinarea oftalmologică trebuie efectuată în primul trimestru de sarcină, cu urmarire atentă pe toata durata sarcinii și încă 1 an post-partum **(B)**.

**R 58.** Tratament. Pacienții cu orice grad de edem macular, retinopatie diabetică neproliferativă severă sau retinopatie diabetică proliferativă indiferent de stadiul evolutiv trebuie să beneficieze de un examen oftalmologic efectuat de un oftalmolog informat și cu experiență în

managementul și tratamentul retinopatiei diabetice. Terapia prin fotocoagulare laser este indicată pentru a reduce riscul de cecitate la pacienții cu edem macular semnificativ clinic, retinopatie diabetică neproliferativă severă sau retinopatie diabetica proliferativă. Prezența retinopatiei nu reprezintă o contraindicație pentru terapia cu acid acetilsalicilic, deoarece aceasta terapie nu crește riscul de hemoragii retiniene **(A)**.

**R 58 bis.** Includerea tratamentului injectabil intravitros cu anticorpi monoclonali antiVEGF (bevacizumab ) pentru maculopatia diabetică.

### **10.3 Screeningul și tratamentul neuropatiei**

Afectarea sistemului nervos periferic, somatic și vegetativ, este una dintre cele mai frecvente complicații cronice ale diabetului zaharat. Neuropatiile diabetice sunt heterogene, cu manifestări clinice diverse. Cele mai frecvente sunt: polineuropatia diabetică periferică simetrică, senzitivo-motorie și neuropatia autonomă. Consecințele clinice majore ale polineuropatiei se referă la o simptomatologie tipică în cadrul căreia formele hiperalgice pot fi uneori invalidante pentru pacient, pe de o parte, iar pierderea sensibilității protective a picioarelor crește riscul pentru ulcerații și amputații. Aproximativ 60-70% din pacienții cu diabet zaharat prezintă forme medii sau severe de neuropatie.

Recunoașterea precoce și managementul neuropatiei la pacienții diabetici sunt importante deoarece:

- neuropatiile non-diabetice pot fi prezente la pacienții cu diabet zaharat și pot fi tratabile;
- există o serie de opțiuni terapeutice pentru neuropatia diabetică simptomatică;
- până la 50% dintre polineuropatiile diabetice pot fi asimptomatice și pacienții respectivi prezintă un risc crescut de a nu conștientiza leziunile la nivelul picioarelor;
- neuropatia autonomă poate interesa toate aparatele și sistemele organismului;
- neuropatia autonomă cardiovasculară cauzează morbiditate și mortalitate substanțiale (21).

În momentul de față nu există un tratament specific al leziunilor nervoase subiacente, altul decât îmbunătățirea controlului glicemic, care poate încetini progresia, dar care nu anulează distrucția neuronală deja prezentă (64-71).

**Recomandări standard:**

**R 59.** Toți pacienții diabetici trebuie investigați pentru polineuropatie distală simetrică în momentul diagnosticului și ulterior cel puțin anual după aceea folosind teste clinice simple **(B)**.

**R 60.** Testele electrofiziologice se recomandă în situațiile în care manifestările clinice sunt atipice **(E)**.

**R 61.** Screening-ul semnelor și simptomelor de neuropatie autonomă trebuie instituit în momentul diagnosticului la pacienții cu diabet zaharat

tip 2 și la 5 ani după diagnosticul diabetului zaharat tip1. Manifestările clinice majore ale neuropatiei diabetice autonome includ: tahicardia de repaus, intoleranța la efort, hipotensiunea ortostatică, constipația, gastropareza, disfuncția erectilă, disfuncția sudo – motorie, disfuncția neurovasculară, diabetul zaharat labil și insuficiența autonomă hipoglicemică **(C)**.

**R 62.** Se recomandă terapie farmacologică pentru ameliorarea simptomelor specifice deoarece acestea ameliorează calitatea vieții pacienților **(C)**.

#### **10.4 Screeningul și tratamentul nefropatiei**

Boala renală diabetică, în continuare BRD este prezentă la 20-40% din pacienții cu o durată de evoluție a diabetului >15 ani și reprezintă cauza principală de deces în diabetul zaharat tip 1. S-a constatat că mai mult de 40% din cazurile noi de insuficiență renală cronică evidențiate anual sunt datorate diabetului (21, 72-81).

Dezvoltarea inițială a nefropatiei diabetice este asimptomatică și evidențierea să se poate face strict prin screening de laborator.

##### **Recomandări standard:**

**R 63.** Recomandări generale: pentru a reduce riscul sau progresiunea nefropatiei diabetice se recomandă optimizarea controlului glicemic și a tensiunii arteriale **(A)**.



**R 64.** Screening. Excreția urinară de albumina va fi evaluată anual la pacienții cu diabet zaharat tip 1 în evoluție  $\geq 5$  ani și la toți pacienții cu diabet zaharat tip 2 din momentul stabilirii diagnosticului. Creatinina serică va fi reevaluată anual la toți adulții cu diabet zaharat, indiferent de gradul excreției urinare de albumină. Creatinina serică trebuie folosită pentru a estima rata filtrării glomerulare, în continuare RFG și pentru a stadializa gradul bolii renale **(C)**.

**R 65.** Tratament. În tratamentul pacienților cu micro- sau macroalbuminurie (cu excepția gravidelor) se vor utiliza inhibitorii ai enzimei de conversie a angiotensinei sau un blocant al receptorilor pentru angiotensină **(A)**.

**R 66.** Utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei, a blocanților receptorilor pentru angiotensină, diureticelor impun monitorizarea atentă a funcției renale și a nivelurilor serice de potasiu **(C)**.

**R 67.** Reducerea aportului proteic la 0.8 – 1.0 gr/kg corp/zi la pacienții cu diabet zaharat și boală renală cronică în stadii incipiente și la 0.8 gr/kg corp/zi la pacienții cu diabet zaharat și boală renală cronică în stadii avansate este recomandată **(B)**.

**R 68.** Se recomandă monitorizarea continuă a excreției urinare de albumină pentru a evalua atât răspunsul la terapie cât și progresia bolii **(C)**.

## 10.5 Îngrijirea piciorului diabetic

Picioarul diabetic reprezintă o asociere de modificări rezultate din polineuropatia periferică, arteriopatie, traumatisme minore, suprainfecții, deformări ale picioarelor, care au ca element comun riscul pentru ulcerații și/sau amputații ale membrelor inferioare.

Prevenirea și tratamentul precoce și corect al ulcerațiilor poate reduce cu 50-80% numărul amputațiilor. Aceasta se poate realiza numai cu ajutorul unei echipe multidisciplinare care include: medicul de familie, diabetologul, chirurgul, neurologul, ortopedul, asistente specializate și, evident, pacientul.

Traumele minore (produse de tăierea incorectă a unghiilor, încălțăminte nepotrivită, calusuri ulcerate), recunoașterea tardivă a leziunilor (de către pacient sau de către medic), tulburările de vedere și de mers, alterarea sensibilității periferice, izolarea socială și lipsa de complianță a unor pacienți, sunt factori de risc importanți pentru ulcerații și amputații (21).

Următoarele condiții se asociază cu risc crescut de amputație:

- neuropatia periferică cu pierderea sensibilității dureroase
- biomecanica alterată (în prezenta neuropatiei)
- semne de presiune crescută (eritem, hemoragie subiacentă unui calus)
- puls pedios slab sau absent
- istoric de ulcere sau amputații
- patologie unghială severă

**Recomandări standard :**

**R 69.** Toate persoanele cu diabet zaharat vor fi supuse anual unui examen minuțios al piciorului pentru a identifica factorii predictivi de ulcere sau amputații (B).

**R 70.** Toți pacienții diabetici vor primi instrucțiuni generale privind îngrijirea piciorului diabetic (B).

**R 71.** Pacienții care fumează, cei cu sensibilitate scăzută și anomalii structurale sau antecedente de complicații la nivelul extremităților inferioare vor fi îndrumați la specialistul în îngrijirea piciorului diabetic pentru asistență profilactică permanentă și supraveghere continuă (C).

**R 72.** Screening – ul inițial pentru boala arterilală periferică trebuie să includă istoricul de claudicație și evaluarea pulsului la nivelul arterei pedioase. Se va lua în considerare indicele glezna – braț, deoarece majoritatea pacienților cu boală arterilală periferică sunt asimptomatici (C).

**R 73.** Pacienții cu antecedente semnificative de claudicație intermitentă sau cu indicele gleznă – braț pozitiv vor urma investigații ale funcției vasculare și vor lua în considerare activitatea fizică, medicația și opțiunile de tratament chirurgical (C).

Pentru prevenția primară și secundară a complicațiilor diabetului zaharat (retinopatie, nefropatie, arteriopatie periferică, picior diabetic, complicații cardiovasculare) se recomandă terapia cu sulodexid , glicozaminoglican cu efect principal antitrombotic și antiagregant plachetar dar și cu multiple efecte pleiotrope vasculare datorită acțiunilor sale specifice la nivelul endoteliului vascular (82).

## 11. BIBLIOGRAFIE

1. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva, 1999.
2. Diabetes Atlas-Executive Summary. International Diabetes Federation, 2003.
3. Inzucchi ES, Bergenstal MR, Buse JB, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), *Diabetes Care*, 6:1364-1379, 2012  
Republicat in limba română în *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition & Metabolic Diseases*, vol. 20, supl. 1, 2013, pag. 219-246 .
- 3a. Inzucchi ES, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient Centered Approach. Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*; 38; pag 140-149; 2015
4. Christensen NK, Williams P, Pfister R. Cost savings and clinical effectiveness of an extension service diabetes program. *Diabetes Spectrum*, 17: 171–175, 2004.

5. Mortimer D, Kelly J. Economic evaluation of the good life club intervention for diabetes self-management. *Australian Journal of Primary Health*, 12:91–100, 2006.
6. American Diabetes Association. A position statement of American Diabetes Association, *Diabetes Care* 36: Supplement 1 S11-S66, 2013.
7. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*, 33: 676-682, 2010.
8. Alberti M, Zimmet P, Shaw, International Diabetes Federation: a consensus on Type 2 diabetes prevention. *DIABETIC Medicine* 24: 451-463, 2007.
9. Knowler WC, *et al.*, "Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin," *N. Engl. J. Med*, 346: 393-403, 2002.
10. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA *et al.* Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*, 30: 753-759, 2007.
11. Buchmanan TA, Xiang AH, Peters RK *et al.* Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes*, 51:v2796-803, 2001.

12. Durbin RJ. Thiazolidinedione therapy in the prevention of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 6:280-5, 2004.
13. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. XENICAL in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects Study. *Diabetes Care*, 27:155-61, 2004.
14. Hâncu N, Romanian Diabetes Epidemics Programme (EPIDIAB). 37 th EASD Congress, Glasgow, 2001.
15. Manson JE, Ajani UA, Liu S, et al. A Prospective Study of Cigarette Smoking and the Incidence of Diabetes Mellitus Among US Male Physicians. *Am J Med*. 109: 538-542, 2000.
16. Targher G, Alberiche M, Zenere MB, Bonadonna RC, Muggeo M, Bonora E: Cigarette smoking and insulin resistance in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:3619–3624, 1997.
17. K. Reynolds, A. Liese, S. Daniels et al, Smoking and Cardiovascular Risk Factors in Youth with Diabetes, *Diabetes Suppl* 57 A288, 2008.
18. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *British Medical Journal*, 321: 405–412, 2000.
19. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*, 141: 421–431, 2004.

20. Gerstein HC, Pogue J. The relationship between dysglycaemia and cardiovascular and renal risk in diabetic and non-diabetic participants in the HOPE study: a prospective epidemiological analysis. *Diabetologia*, 48: 1749–1755, 2005.
21. American Diabetes Association. A position statement of American Diabetes Association, *Diabetes Care* 3: S5-S65, 2010.
22. Kitzmiller JL et al. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care*, 31: 1060–1079, 2008.
23. Sarol JN, Nicodemus NA, Tan KM et al. Self-monitoring of blood glucose as part of a multi-component therapy among non-insulin requiring type 2 diabetes patients: a meta-analysis (1966–2004). *Current Medical Research & Opinion*, 21: 173–184, 2005.
24. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care*, 28: 1510–1517, 2005.
25. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2):CD005060, 2005.
26. Jansen JP. Self-monitoring of glucose in type 2 diabetes mellitus: a Bayesian meta-analysis of direct and indirect comparisons. *Current Medical Research & Opinion*, 22: 671–681, 2006.
27. Farmer A, Wade A, French DP et al. The DiGEM trial protocol: a randomised controlled trial to determine the effect on glycaemic

- control of different strategies of blood glucose self-monitoring in people with type 2 diabetes. *BMC Family Practice* 6(25), 2005
28. Moreland EC, Volkening LK, Lawlor MT et al. Use of a blood glucose monitoring manual to enhance monitoring adherence in adults with diabetes: a randomized controlled trial. *Archives of Internal Medicine*, 166: 689–695, 2006.
29. Siebolds M, Gaedeke O, Schwedes U et al. Self-monitoring of blood glucose – psychological aspects relevant to changes in HbA1c in type 2 diabetic patients treated with diet or diet plus oral antidiabetic medication. *Patient Education & Counseling*, 62: 104–110, 2006.
30. Karter AJ, Chan J, Parker MM et al. Longitudinal study of new and prevalent use of self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care*, 29(8).260, 2006.
31. DCCT *New England Journal of Medicine*, 329(14), September 30, 1993.
32. Nathan DM, Buse JB, Davison MB et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes, *Diabetes Care*, 8 1963-1972, 2006.
33. Aschner P et al. Efficacy and safety of monotherapy of sitagliptin compared with metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 12:252-261, 2010.



34. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care (CG34). London: NICE, 2006.
35. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *New England Journal of Medicine* 339: 229–234, 1998.
36. Eddy DM, Schlessinger L. Validation of the archimedes diabetes model. *Diabetes Care* 26: 3102–3110, 2002.
37. Song SH, Brown PM. Coronary heart disease risk assessment in diabetes mellitus: comparison of UKPDS risk engine with Framingham risk assessment function and its clinical implications. *Diabetic Medicine*, 21: 238–245, 2004.
38. Stephens JW, Ambler G, Vallance P et al. Cardiovascular risk and diabetes. Are the methods of risk prediction satisfactory? *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 11: 521–528, 2004.
39. Guzder RN, Gatling W, Mullee MA et al. Prognostic value of the Framingham cardiovascular risk equation and the UKPDS risk engine for coronary heart disease in newly diagnosed type 2 diabetes: results from a United Kingdom study. *Diabetic Medicine*, 22: 554–562, 2005.
40. Coleman RL, Stevens RJ, Renakaran R et al. Framingham, SCORE and DECODE do not provide reliable cardiovascular risk estimates in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 30: 1292–1293, 2007.

41. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI et al. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clinical Science*, 101: 671–679, 2001.
42. Tuomilehto J, Rastenyte D. Epidemiology of macrovascular disease and hypertension in diabetes mellitus. *International textbook of diabetes mellitus*, 2nd edn. Chichester: John Wiley, 1559–1583, 1997.
43. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 366: 1267–1278, 2005.
44. Vijan S, Hayward RA, American College of Physicians. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 140: 650–658, 2004.
45. National Institute for Health and Clinical Excellence. Statins for the prevention of cardiovascular events in patients at increased risk of developing cardiovascular disease or those with established cardiovascular disease (TA94). London: NICE, 2006.
46. National Institute for Health and Clinical Excellence. Ezetimibe for the treatment of primary (heterozygous familial and non-familial) hypercholesterolaemia (TA132). London: NICE, 2007.
47. Insull W, Kafonek S, Goldner D et al. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10mg) with simvastatin (10mg) at six weeks. ASSET Investigators. *American Journal of Cardiology*, 87: 554–559, 2001.

48. Van Venrooij FV, van de Ree MA, Bots ML et al. Aggressive lipid lowering does not improve endothelial function in type 2 diabetes: the Diabetes Atorvastatin Lipid Intervention (DALI) Study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*, 25: 1211–1216 2002.
49. Miller M, Dobs A, Yuan Z et al. Effectiveness of simvastatin therapy in raising HDL-C in patients with type 2 diabetes and low HDL-C. *Current Medical Research & Opinion*, 20: 1087–1094, 2004.
50. Berne C, Siewert DA, URANUS study investigators. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study. *Cardiovascular Diabetology*, 4:7, 2005.
51. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. Rapid emergence of effect of atorvastatin on cardiovascular outcomes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetologia*, 48: 2482–2485, 2005.
52. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – lipid-lowering arm (ASCOT-LLA), *Diabetes Care*, 28: 1151–1157, 2005.
53. Shepherd J, Barter P, Carmena R et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care*, 29: 1220–1226, 2006.

54. Steiner G, Hamsten A, Hosking J et al. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*, 57: 905–910, 2001.
55. Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC et al. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation*, 107: 1733–1737, 2003.
56. Keech A, Simes R, Barter P et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): Randomised controlled trial. *Lancet*, 2005.
57. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 364: 331–337, 2004.
58. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology*, 90: 625–628, 2002.
59. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *New England Journal of Medicine*, 345: 494–502, 2001.

60. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *New England Journal of Medicine*, 354: 1706–1717, 2006.
61. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT III et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*, 288: 2411–2420, 2002.
62. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by longterm therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, 358: 527–533, 2001.
63. Younis N, Broadbent DM, Vora JP et al. Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study: a cohort study. *Lancet*, 361: 195–200, 2003.
64. Jose VM, Bhansali A, Hota D et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy and safety of lamotrigine and amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Diabetic Medicine*, 24(4):377–383, 2007.
65. Raskin J, Smith TR, Wong K et al. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Journal of Palliative Medicine*, 9: 29–40, 2006.
66. Raskin J, Pritchett YL, Wang F et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Medicine*, 6(5):346–356, 2005.

67. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ et al. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*, 116: 109–118, 2005.
68. Hardy T, Sachson R, Shen S et al. Does treatment with duloxetine for neuropathic pain impact glycemic control? *Diabetes Care*, 30: 21–26, 2007.
69. Gomez-Perez FJ, PerezMonteverde A, Nascimento O et al. Gabapentin for the treatment of painful diabetic neuropathy: dosing to achieve optimal clinical response. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 4: 173–178, 2004.
70. Richter RW, Portenoy R, Sharma U et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Pain*, 6: 253–260, 2005.
71. Rosenstock J, Tuchman M, Lamoreaux L et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*, 110: 628–638, 2004.
72. Harvey JN. Trends in the prevalence of diabetic nephropathy in type 1 and type 2 diabetes. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*, 12: 317–322, 2003.
73. Banerjee S, Ghosh US, Saha SJ. Role of GFR estimation in assessment of the status of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Journal of the Association of Physicians of India*, 53:181–4, 2005.
74. Baskar V, Venugopal H, Holland MR et al. Clinical utility of estimated glomerular filtration rates in predicting renal risk in a district diabetes population. *Diabetic Medicine*, 23: 1057–1060, 2006.

75. Cortes SL, Martinez RH, Hernandez JL et al. Utility of the Dipstick Micraltest II in the screening of microalbuminuria of diabetes mellitus type 2 and essential hypertension. *Revista de Investigacion Clinica*, 58: 190–197, 2006.
76. Incerti J, Zelmanovitz T, Camargo JL et al. Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 20: 2402–2407, 2005.
77. Maclsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S et al. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 27:1 95–200, 2004.
78. Middleton RJ, Foley RN, Hegarty J et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 21: 88–92, 2006.
79. Parikh CR, Fischer MJ, Estacio R et al. Rapid microalbuminuria screening in type 2 diabetes mellitus: simplified approach with Micral test strips and specific gravity [erratum appears in *Nephrol DialTransplant*, 19: 2425, 2004].
80. Poggio ED, Wang X, Greene T et al. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16: 459–466, 2005.
81. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C et al. A simplified Cockcroft-Gault formula to improve the prediction of the glomerular filtration rate in diabetic patients. *Diabetes & Metabolism*, 32: 56–62, 2006.

82. Buchanan M.R. Simultaneous inhibition of thrombin by ATIII and HCII and prevention of thrombus formation and growth: relative effects of heparin and sulodexide. Thromb Haemosts Abstract 452 at the XIVth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. New York, USA July 4-9 1993. THHADQ, 69: 538-1455, 1993.



**ANEXA I**  
**la ANEXA 12 GHID MEDICAL**  
**PENTRU ÎNGRIJIREA PACIENȚILOR**  
**CU DIABET ZAHARAT 2016**

**Gradele de recomandare și nivele ale dovezilor**

**Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare**

**Standard** Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.

**Recomandare** Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.

**Opțiune** Opțiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenții sunt posibile și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

## **Clasificarea puterii științifice a gradelor de recomandare**

**Grad A** Necesită cel puțin un studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi Ia sau Ib).

**Grad B** Necesită existența unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).

**Grad C** Necesită dovezi obținute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experți sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.

**Grad E** Recomandări de bună practică bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

## **Clasificarea nivelelor de dovezi**

**Nivel Ia** Dovezi obținute din meta-analiza unor studii randomizate și controlate.

**Nivel Ib** Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput.

**Nivel IIa** Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.

**Nivel IIb** Dovezi obținute din cel puțin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.

**Nivel III** Dovezi obținute de la studii descriptive, bine concepute.

**Nivel IV** Dovezi obținute de la comitete de experți sau experiență clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu.

**ANEXA II**  
**la ANEXA 12 GHID MEDICAL**  
**PENTRU ÎNGRIJIREA PACIENȚILOR**  
**CU DIABET ZAHARAT 2016**

**PROTOCOALE TERAPEUTICE**

**1. Protocoale terapeutice pentru analogii de insulină cu acțiune rapidă**

1.1 Protocol terapeutic pentru INSULINA LISPRO

Insulina lispro este un analog de insulină cu durată scurtă de acțiune. Un ml conține 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulină lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină lispro

Adulți, copii cu vârsta peste 2 ani, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze și mod de administrare

1. Doza de Insulină lispro este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.

2. Insulina lispro se administrează subcutanat, la nivelul brațelor, coapselor, feselor sau abdomenului sau prin pompă continuă de perfuzie. Insulina lispro poate fi utilizată în perfuzie continuă subcutanată cu insulină, în continuare PCSI, în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină subcutanată.

Utilizarea locurilor de injectare trebuie rotată, astfel încât să nu se folosească același loc mai frecvent decât aproximativ o dată pe lună. Administrată

subcutanat, insulina lispro își exercită efectul rapid și are o durată mai mică de acțiune (2 până la 5 ore), comparativ cu insulina solubilă. Acest debut rapid al acțiunii permite ca o injecție de insulina lispro să se administreze foarte aproape în timp de momentul mesei. Debutul mai rapid al acțiunii în comparație cu insulina umană solubilă se menține indiferent de locul injectării. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiune a Insulinei lispro este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică.

3. Insulina lispro poate să fie administrată și intravenos, de exemplu pentru controlul glicemiei în timpul cetoacidozei, bolilor acute sau în perioadele intra- și postoperatorii.

### III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina lispro, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină lispro.

### IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazona, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în greutate și edeme.

#### VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Insulina lispro sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puțin frecventă.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet, medici desemnați.

## 1.2 Protocol terapeutic pentru INSULINA ASPART

Insulina aspart este un analog de insulină cu durata scurtă de acțiune . O unitate de insulină aspart (obținută prin tehnologie ADN recombinant pe *Saccharomyces cerevisiae*) corespunde la 6 nmol, 0,035 mg de insulină aspart bază anhidră

### I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulină aspart

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

### II. Doze și mod de administrare

1. Doza de insulina aspart este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului. De regulă, insulina aspart trebuie utilizată în asociere cu insuline cu acțiune intermediară sau prelungită injectate cel puțin o dată pe zi

2. Insulina aspart are un debut mai rapid și o durată mai scurtă a acțiunii decât insulina umană solubilă. Datorită debutului său rapid, insulina aspart trebuie

administrat, în general, imediat înainte de masă. Atunci când este necesar, insulina aspart poate fi administrat imediat după masă.

3. Insulina aspart se administrează subcutanat, la nivelul abdomenului, coapsei, în regiunile deltoidiană sau gluteală. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație în cadrul aceleiași regiuni anatomice. Atunci când se injectează subcutanat în peretele abdominal, debutul acțiunii va fi la 10 - 20 minute de la injectare. Efectul maxim se manifestă între 1 și 3 ore de la administrare. Durata acțiunii este de 3 - 5 ore. Ca și în cazul celorlalte insuline, durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică. Ca și în cazul altor insuline, administrarea subcutanată la nivelul peretelui abdominal asigură o absorbție mai rapidă decât din alte locuri de injectare. Totuși, indiferent de locul injectării, debutul acțiunii este mai rapid decât pentru insulina umană solubilă. Insulina aspart poate fi utilizat în PCSI în pompe adecvate pentru perfuzia de insulină. PCSI trebuie administrată în peretele abdominal.

4. De asemenea, dacă este necesar, insulina aspart poate fi administrată intravenos de către personal medical de specialitate.

### III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulină aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutatei corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină aspart.

### IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile.

Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă. La pacienții care utilizează insulina aspart poate fi necesară creșterea frecvenței administrărilor sau o modificare a dozelor față de insulinele folosite obișnuit. Dacă este necesară ajustarea dozelor, aceasta poate fi făcută la primele doze sau în primele săptămâni sau luni de tratament.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazona, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în greutate și edeme

Nu au fost efectuate studii la copii cu vârsta sub 2 ani.

#### VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează insulina aspart sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacțiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet, medici desemnați.

### 1.3 Protocol terapeutic pentru INSULINA GLULIZINA

Insulina glulizina este un analog de insulină umană cu acțiune rapidă produs prin tehnologia ADN-ului recombinant utilizând tulpini de *Escherichia coli*. Fiecare ml conține insulină glulizină 100 Unități (echivalent cu 3,49 mg)

#### I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glulizina

Adulți și copii peste 6 ani cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.



## II. Doze și mod de administrare

1. Regimul de doze de Insulina glulizin trebuie ajustat individual.
2. Insulina glulizin trebuie utilizata în regimuri terapeutice care includ o insulină cu durată de acțiune intermediară sau lungă sau analogi de insulină bazală și poate fi utilizat în asociere cu antidiabetice orale.
3. Insulina glulizin trebuie administrata cu puțin timp (0 - 15 min) înainte de masă, în timpul mesei sau imediat după masă.
4. Insulina glulizin trebuie administrată subcutanat în peretele abdominal, coapsă sau mușchiul deltoid sau în perfuzie continuă în peretele abdominal. În cadrul aceleiași regiuni (abdomen, coapsă sau mușchi deltoid), locurile injectării și ale perfuzării trebuie alternate de la o injecție la alta. Viteza absorbției și, consecutiv, debutul și durata acțiunii, pot fi influențate de locul injectării, exercițiul fizic și alți factori. Injectarea subcutanată în peretele abdominal asigură o absorbție puțin mai rapidă decât de la nivelul altor locuri de injectare.

Insulina glulizin poate fi administrată intravenos. Administrarea pe această cale trebuie efectuată de către personalul medical

## III. Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului cu insulină se recomandă determinări repetate ale glicemiei prin automonitorizare cu scopul de a evita atât hiperglicemia cât și hipoglicemia. Hipoglicemia poate să apară ca rezultat al unui exces de activitate a insulinei comparativ cu aportul alimentar și consumul energetic. Nu sunt disponibile date specifice cu privire la supradozajul cu insulină glulizină.

## IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

Hipoglicemie

## V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale. O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare decât în cazul insulinei umane solubile. Trecerea unui pacient la un nou tip sau la o altă marcă de insulină trebuie făcută sub supraveghere medicală strictă.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazona, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în greutate și edeme

Datele provenite din utilizarea insulinei glulizin la gravide sunt limitate .

#### VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Insulina glulizin sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacțiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet sau medici desemnați.

## **2. Protocoale terapeutice pentru analogii premixați**

### **2.1 Protocol terapeutic Insulina lispro forma premixata 25, Insulina lispro forma premixata 50**

Insulina lispro forma premixata 25 este un analog premixat de insulina constituit din soluție de insulină lispro 25% și suspensie de protamină a insulinei lispro 75%. - Un ml conține 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulina lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

Insulina lispro forma premixata 50 este un analog premixat de insulina constituit din soluție de insulină lispro 50% și suspensie de protamină a insulinei lispro 50%. - Un ml conține 100 U (echivalent cu 3,5 mg) insulina lispro (de origine ADN recombinant produsă pe E.coli).

#### **I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina lispro formele premixate**

Insulina lispro formele premixata 25 si 50 sunt indicate pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat care necesită insulină pentru menținerea homeostaziei glucozei. Administrarea la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se așteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obișnuită.

## II. Doze și mod de administrare

1. Doza de Insulina lispro este individualizată și stabilită de către medic în concordanță cu necesitățile pacientului.

2. Insulina lispro forma premixata 25 si forma premixata 50 trebuie administrate numai prin injectare subcutanată. După administrarea subcutanată se observă debutul rapid și atingerea precoce a activității maxime. Aceasta permite ca Insulina lispro forma premixata 25 si forma premixata 50 să poată fi administrate foarte aproape de momentul mesei. Ca și în cazul tuturor preparatelor de insulină, durata acțiunii Insulinei lispro forma premixata 25 sau 50, este în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatura și activitatea fizică.

## V. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina lispro forma premixata 25 sau 50, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacienților. La acești pacienți se recomandă monitorizarea atentă a glicemiei și ajustarea dozelor de insulină lispro forma premixata.

## IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți

Hipoglicemia

## V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Folosirea unor doze insuficiente sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, poate determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, stări patologice potențial letale.

O consecință farmacodinamică a acțiunii rapide a analogilor de insulină este faptul că o posibilă hipoglicemie se manifestă mai precoce după administrare

decât în cazul insulinei umane solubile. Schimbarea tipului sau mărcii de insulină administrată unui pacient cu un alt tip sau cu o altă marcă trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă.

Administrarea insulinei lispro la copii sub 12 ani trebuie luată în considerare numai în cazul în care se așteaptă un beneficiu comparativ cu insulina obișnuită.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazona, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în greutate și edeme

#### VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Insulina lispro sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei., hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Alergia locală este frecventă. Lipodistrofia la locul injectării este mai puțin frecventă.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet, medici desemnați.

## 2.2 Protocol terapeutic pentru INSULINA ASPART forma premixata 30

Insulina aspart forma premixata 30 este un analog premixat de insulină ce conține insulina aspart solubilă și protamină insulină aspart cristalizată în raport de 30/70. 1 ml suspensie conține insulină aspart solubilă/ insulină aspart cristalizată cu protamină în raport de 30/70 (echivalent cu 3,5 mg) 100 unități. Insulina aspart este produsă în *Saccharomyces cerevisiae*, prin tehnologie ADN recombinant

### I. Criterii de includere

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 10 ani și peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

## II. Doze și mod de administrare:

1. Insulina aspart forma premixata 30 poate fi administrată în monoterapie la pacienții cu diabet zaharat tip 2 sau în asociere cu medicamente antidiabetice orale pentru care este aprobată asocierea cu insulină, atunci când acele medicamente antidiabetice orale în monoterapie nu realizează un control glicemic satisfăcător. Când Insulina aspart forma premixata 30 se administrează o dată pe zi, iar doza este mai mare de 30 de unități, în general este recomandat să se împartă doza în două părți și să se efectueze două administrări.

2. La pacienții cu diabet zaharat tip 1, necesarul individual de insulină este cuprins obișnuit între 0,5 și 1,0 Unități/kg și zi și poate fi asigurat total sau parțial de Insulina aspart forma premixata 30. Doza de Insulina aspart forma premixata 30 se stabilește individual, în concordanță cu nevoile pacientului.

3. Insulina aspart forma premixata 30 prezintă un debut al acțiunii mai rapid decât insulina umană bifazică și trebuie administrată, în general, imediat înainte de masă. Când este necesar, Insulina aspart forma premixata 30 se poate administra la scurt timp după masă.

4. Insulina aspart forma premixata 30 se administrează numai subcutanat în coapsă sau peretele abdominal. Se poate administra, de asemenea, în regiunea fesieră sau deltoidiană. Locurile de injectare trebuie schimbate prin rotație în cadrul aceleiași regiuni. Ca și în cazul celorlalte insuline, durata acțiunii variază în funcție de doză, locul injectării, fluxul sanguin, temperatură și activitatea fizică. Insulina aspart forma premixata 30 nu se administrează niciodată intravenos.

5. Insuficiența renală sau hepatică poate reduce necesarul de insulină al pacientului.

8. Insulina aspart forma premixata 30 poate fi utilizat la copii și adolescenți începând de la vârsta de 10 ani în cazul în care insulina premixată este preferată. Pentru copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 9 ani datele clinice sunt limitate. Nu au fost efectuate studii cu Insulina aspart forma premixata 30 la copii cu vârsta sub 6 ani.

## III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina aspart, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o

ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

#### IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

#### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Posologia inadecvată sau întreruperea tratamentului, îndeosebi în diabetul de tip 1 duce la hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, condiții potențial letale.

Omiterea unei mese sau efortul fizic excesiv, neplanificat poate duce la hipoglicemie. Comparativ cu insulina umană bifazică, Insulina aspart forma premixată 30 poate avea un efect mai pronunțat de scădere a glicemiei până la 6 ore după injectare. În funcție de pacient, poate fi necesară compensarea acestui fenomen prin adaptarea dozei de insulină și/sau a aportului alimentar.

Insulina aspart forma premixată 30 se administrează strict în funcție de orarul meselor. De aceea, la pacienții cu afecțiuni concomitente sau tratați cu alte medicamente care pot întârzia absorbția alimentelor, trebuie avut în vedere debutul rapid al acțiunii.

Modificări ale concentrației, mărcii (producătorul), tipului, speciei și/sau metodei de fabricație) pot face necesară modificarea dozei. La pacienții tratați cu Insulina aspart forma premixată 30 poate fi necesară modificarea posologiei folosită în cazul insulinei lor uzuale. Dacă este necesară modificarea dozei, aceasta se poate face de la prima doză sau în timpul primelor săptămâni sau luni de tratament.

Experiența clinică privind folosirea insulinei aspart în timpul sarcinii este limitată. În timpul alăptării nu există restricții privind tratamentul cu Insulina aspart forma premixată 30. Tratamentul cu insulină al mamelor care alăptează nu prezintă risc pentru copil. Totuși, poate fi necesară ajustarea dozei de Insulina aspart forma premixată 30.

Asocierea Insulina aspart forma premixată 30 cu pioglitazonă trebuie avută în vedere numai după o evaluare clinică a riscului pacientului de dezvoltare a unor semne sau simptome de insuficiență cardiacă, surplus ponderal și edeme.

#### VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Insulina aspart forma premixată 30 sunt în principal dependente de doză și sunt datorate efectului farmacologic al insulinei. Similar altor produse de insulină, hipoglicemia este, în general, cea mai frecventă reacție adversă. Aceasta poate să apară dacă

doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină și de aceea, pe durata intensificării dozajului, este necesară o atenție specială.

Reacțiile la locul de injectare includ eritem, inflamare, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet, medici desemnați.

### **3. Protocoale terapeutice pentru analogii bazali de insulină**

#### **3.1 Protocol terapeutic pentru INSULINA GLARGIN**

Insulina glargin este un analog de insulină umană cu durată lungă de acțiune produs prin tehnologia ADN-ului recombinant pe tulpini de *Escherichia coli*. Insulina glargin se poate prezenta sub forma insulina glargin 100 unitati/ml (echivalent cu 3,64 mg) și insulina glargin 300 unitati/ml (echivalent cu 10,91 mg)

##### **I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina glargina**

Insulina glargin este indicată pentru adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 2 ani sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

##### **II. Doze și mod de administrare**

1. Insulina glargin trebuie administrată o dată pe zi, oricând în timpul zilei, însă la aceeași oră în fiecare zi. Dozele și momentul administrării insulinei glargin trebuie adaptate individual. La pacienții cu diabet zaharat tip 2, insulina glargin poate fi administrată și în asociere cu antidiabetice orale.

2. Stabilirea dozei de insulină și a algoritmului de ajustare al acesteia se va face de către medicul specialist diabetolog pentru fiecare pacient în parte în funcție de necesarul de insulină stabilit pe baza evaluării clinico-biochimice, a obiectivelor de tratament stabilite și a prezenței concomitente și a altor măsuri terapeutice

3. Insulina glargin se administrează pe cale subcutanată. prin injectare la nivelul peretelui abdominal, regiunii deltoidiene sau a coapsei.

Locurile de injectare din cadrul unei regiuni de injectare aleasă trebuie alternate de la o injecție la alta

4. Insulina glargin nu trebuie administrată intravenos. Durata prelungită de acțiune a Insulinei glargineste dependentă de injectarea sa în țesutul subcutanat. Administrarea intravenoasă a dozei uzuale subcutanate poate determina hipoglicemie severă. .

### III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina glargin, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulina, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutății corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

### IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la insulina glargin sau la oricare dintre excipienți.

### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La pacienții cu insuficiență hepatică sau la pacienții cu insuficiență renală moderată/severă.

Sarcina și alăptarea. Pentru insulina glargin nu sunt disponibile date clinice din studii controlate privind utilizarea sa la în cursul sarcinii și alăptării.

Utilizarea insulinei glargin poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Dacă este utilizată asocierea cu pioglitazona, pacienții trebuie supravegheați pentru identificarea de semne și simptome ale insuficienței cardiace, creștere în greutate și edeme.

### VI. Reacții adverse

Hipoglicemia, în general cea mai frecventă reacție adversă la tratamentul cu insulină, poate să apară dacă doza de insulină este prea mare în raport cu necesarul de insulină. Momentul apariției hipoglicemiei depinde de profilul de acțiune al insulinelor utilizate și, de aceea, se modifică atunci când se schimbă regimul terapeutic.

Reacții la locul injectării. Aceste reacții includ eritem, durere, prurit, urticarie, edem sau inflamație. Cele mai multe reacții minore la insuline la nivelul locului



de administrare se remit, de regulă, în decurs de câteva zile până la câteva săptămâni.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competență în diabet sau medici desemnați.

### 3.2 Protocol terapeutic pentru INSULINA DETEMIR

Insulina detemir este un analog de insulină cu acțiune prelungită utilizat ca insulină bazală. 1 ml soluție conține insulină detemir 100 unități (echivalent la 14,2 mg). Insulina detemir este produsă pe *Saccharomyces cerevisiae* prin tehnologie ADN recombinant.

I. Criterii de includere pentru tratamentul cu insulina detemir

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 1 an sau peste, cu diabet zaharat, atunci când este necesar tratamentul cu insulină.

II. Doze și mod de administrare:

1. Insulina detemir poate fi utilizat în monoterapie ca insulină bazală sau în combinație cu o insulină bolus. De asemenea poate fi utilizat în combinație cu medicamente antidiabetice orale și/sau agoniști de receptor GLP-1.

2. Când se utilizează ca parte a unei terapii insulinice de tip bazal-bolus, insulina detemir trebuie administrat o dată sau de două ori pe zi, în concordanță cu necesitățile pacientului. Doza de insulina detemir trebuie ajustată individual. La pacienții care necesită două doze zilnice pentru optimizarea controlului glicemiei, doza de seară poate fi administrată seara sau înainte de culcare.

Insulinadetemir se administrează doar subcutanat. NU trebuie administrata intravenos, deoarece poate determina hipoglicemie severă. Administrarea intramusculară trebuie de asemenea, evitată. Insulina detemir nu trebuie utilizata în pompele de perfuzare a insulinei.

3. Se administrează subcutanat prin injectare în peretele abdominal, coapsă, braț, regiunea deltoidiană sau în regiunea gluteală. Locurile de injectare

trebuie întotdeauna schimbate în cadrul aceleiași regiuni anatomice pentru a evita lipodistrofia. Durata de acțiune variază în funcție de doză, locul de injectare, fluxul sanguin, temperatură și nivelul activității fizice.

4. Înlocuirea altor insuline cu acțiune prelungită sau intermediară cu Insulina detemir, poate necesita ajustarea dozei și a momentului administrării. Ca în cazul tuturor insulinelor, monitorizarea atentă a glicemiei este recomandată în timpul înlocuirii și în timpul primelor săptămâni după aceasta.

4. Poate fi necesară ajustarea tratamentului antidiabetic concomitent (doza și/sau momentul administrării antidiabeticelor orale sau a insulinelor cu acțiune scurtă/rapidă asociate).

5. Ca în cazul tuturor insulinelor, la vârstnici și la pacienții cu afectare renală sau hepatică, monitorizarea glicemiei trebuie intensificată și dozele de insulină insulina detemir ajustate în funcție de necesitățile individuale.

### III. Monitorizarea tratamentului

În primele săptămâni după inițierea terapiei cu insulina detemir, se recomandă o monitorizare metabolică strictă. Odată cu ameliorarea controlului metabolic și cu creșterea consecutivă a sensibilității la insulină, poate deveni necesară o ajustare suplimentară a regimului terapeutic. De asemenea, ajustarea dozei poate fi necesară, de exemplu, în caz de modificări ale greutateii corporale, ale stilului de viață al pacientului, ale momentului administrării insulinei sau dacă survin alte situații care cresc susceptibilitatea la hipo- sau hiperglicemie.

### IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la insulina detemir sau la oricare dintre excipienți

### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Insulina detemir nu trebuie administrată intravenos, deoarece aceasta poate determina hipoglicemii severe. Trebuie evitată administrarea intramusculară.

2. Dacă insulina detemir este amestecat cu alte preparate insulinice, profilul de acțiune al uneia sau al ambelor componente se va modifica. Amestecarea insulinei detemir cu analogi de insulină cu acțiune rapidă, de exemplu insulina aspart, are ca rezultat un profil de acțiune cu un efect maxim mai scăzut și mai întârziat comparativ cu cel al injectării separate. De aceea, amestecarea insulinei cu acțiune rapidă și a Insulinei detemir trebuie evitată.

3. Sarcina și alăptarea. Nu există experiență clinică în ceea ce privește administrarea de insulină detemir în timpul sarcinii și alăptării.

### VI. Reacții adverse

Reacțiile adverse observate la pacienții care utilizează Insulina detemir sunt în principal dependente de doză și datorate efectului farmacologic al insulinei.

Hipoglicemia este o reacție adversă frecventă. Poate să apară dacă doza de insulină este prea mare comparativ cu necesarul de insulină.

Reacțiile la locul de injectare sunt întâlnite mai frecvent în timpul tratamentului cu Insulina detemir, decât în timpul tratamentului cu insulină umană. Aceste reacții includ eritem, inflamare, contuzie, tumefacție și prurit la locul de injectare. Cele mai multe reacții la locul de injectare sunt minore și tranzitorii, adică dispar în câteva zile, până la câteva săptămâni, pe parcursul tratamentului.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: medici diabetologi, alți medici specialiști cu competența în diabet, medici desemnați.

#### **4. Protocol terapeutic pentru TIAZOLIDINDIONE**

##### **4.1 Protocoale terapeutice pentru Pioglitazona**

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

1. În monoterapie:

- la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat, și la care valoarea HbA1c este  $\geq 7\%$ , deși măsurile de respectare a stilului de viață au fost aplicate și respectate de cel puțin 3 luni.

Insulinorezistență importantă este sugerată de:

- indice de masă corporală, în continuare IMC  $\geq 30$  kg/mp
- circumferința abdominală, în continuare CA  $> 94$  cm la bărbați și  $> 80$  cm la femei
- alte elemente ale sindromului metabolic.

2. În terapie orală dublă, în asociere cu:

- metformin, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c  $\geq 7\%$ )

- un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranță la metformin sau pentru care metforminul este contraindicat, glicemia fiind insuficient controlată, deși măsurile de respectare a stilului de viață și administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doză maximă tolerată, au fost aplicate de cel puțin 3 luni. (valoarea HbA1c  $\geq$  7%).

### 3. În terapie orală triplă

- la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asociere cu derivați de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c  $\geq$  7%.

4. Pioglitazona este, de asemenea, indicată în combinație cu insulina, la pacienții cu DZ tip 2 și insulinorezistență importantă, care nu tolerează metforminul sau la care este contraindicat și la care HbA1c este  $\geq$  7%, în ciuda măsurilor de modificare a stilului de viață și a administrării unei insulinoterapii în doze adecvate, pe o perioadă de minim 3 luni..

5. În orice alt caz în care, în opinia medicului curant, starea clinică a pacientului impune administrarea de tiazolidindione.

## II. Doze

Pioglitazona: 15 - 30 mg/zi și, în caz de neatingere a țintei după 3 luni (HbA1c < 7%), doza se poate crește la 45 mg/zi.

În asocierea cu insulină, doza curentă de insulină poate fi păstrată după inițierea tratamentului cu pioglitazonă. Dacă pacienții raportează hipoglicemie, doza de insulină trebuie scăzută

## III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie evaluată la intervale regulate, de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandiale (acolo unde este posibil, și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

4. După atingerea și menținerea țintelor terapeutice se va testa posibilitatea menținerii acestora în condițiile reducerii dozelor: se va testa doza minimă eficientă.

#### IV. Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
  - insuficiență cardiacă sau istoric de insuficiență cardiacă (stadiile NYHA I până la IV)
  - insuficiență hepatică
  - cetoacidoză diabetică
  - neoplasm de vezică urinară confirmat în prezent sau antecedente de neoplasm de vezică urinară
  - hematurie macroscopică neinvestigată
- Boala cardiacă ischemică.

#### V. Precauții

Retenția hidrică și insuficiență cardiacă .

Monitorizarea funcției hepatice .

Tulburări oculare .

Creșterea greutateii corporale: greutatea pacientului trebuie determinată periodic.

Anemia .

Hipoglicemia .

Tulburări osoase.

Altele

Nu se vor folosi tiazolidindione la pacienții dializați.

Comprimatele de pioglitazona conțin lactoză și de aceea nu trebuie administrate la pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicina internă, medicina de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate

#### 4.2 Protocol terapeutic pentru COMBINATII(Pioglitazona+Metformin)

Substanța activă: fiecare comprimat conține pioglitazonă 15 mg (sub formă de clorhidrat) și clorhidrat de metformină 850 mg.

### I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combinatia este indicata pentru tratamentul pacienților cu diabet zaharat de tip 2, mai ales al celor supraponderali, care nu pot obține un control suficient al glicemiei numai cu doza maxim tolerată de metformină administrată pe cale orală.

### II. Doze și mod de administrare

1. Doza obișnuită de Combinatie este de 30 mg/zi pioglitazonă plus 1700 mg/zi clorhidrat de metformină (această doză se obține cu un comprimat de Combinatie 15 mg/850 mg, administrat de două ori pe zi). Înainte ca pacientului să i se administreze Combinatia trebuie luată în considerare creșterea treptată a dozei de pioglitazonă (adăugată dozei optime de metformină). Dacă este adecvat din punct de vedere clinic, se poate lua în considerare trecerea directă de la monoterapia cu metformină la Combinatie.

2. Administrarea de Combinatie în timpul mesei sau imediat după aceea poate reduce simptomele gastrointestinale asociate cu metformină.

### III. Contraindicații

Combinatia este contraindicata la pacienții cu:

- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți
- Insuficiență cardiacă sau antecedente de insuficiență cardiacă (stadiile NYHA de la I la IV)
- Boală cronică sau acută, care ar putea determina hipoxie tisulară, cum ar fi insuficiență cardiacă sau respiratorie, infarct miocardic recent, șoc
- Insuficiență hepatică
- Intoxicație acută cu alcool, alcoolism
- Cetoacidoză diabetică sau precomă diabetică
- Insuficiență sau disfuncție renală (clearance-ul creatininei < 60 ml/min). - Afecțiuni acute cu potențial de deteriorare a funcției renale, cum ar fi:
  - Deshidratare
  - Infecție severă
  - Șoc
  - Administrare intravasculară de substanțe de contrast cu iod
  - Alăptare

### IV. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficiența terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1 - 3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficiența acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei a jeun și postprandială (acolo unde este posibil și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi menținute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calității vieții pacientului) vor fi menținute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Acidoza lactică

2. Funcția renală

3. Intervenția chirurgicală

4. Administrarea unei substanțe de contrast care conține iod

5. Retenția de lichide și insuficiență cardiacă

6. Monitorizarea funcției hepatice

7. Creșterea în greutate

8. Hipoglicemia

9. Tulburările oculare

10. Ovarele polichistice

11. Altele

12. Riscul de fractură trebuie avut în vedere în cazul femeilor cărora li se administrează pioglitazonă în cadrul unui tratament pe perioadă îndelungată.

13. Combinația nu trebuie utilizată în timpul sarcinii și la femeile aflate în perioada fertilă care nu folosesc metode de contracepție. Nu se cunoaște dacă alăptarea determină expunerea copilului mic la medicament. De aceea, Combinația nu trebuie utilizată de către femeile care alăptează.

VI. Reacții adverse

Nu s-au efectuat studii clinice terapeutice cu Combinația comprimate; cu toate acestea, s-a demonstrat bioechivalența Combinației, constând din administrarea concomitentă de pioglitazonă și metformină. Reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității: tulburări hematologice și limfatice (anemie), tulburări oculare, tulburări gastro-intestinale, tulburări metabolice și de nutriție (creștere în greutate) tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv (artralgie) tulburări renale și ale căilor urinare (hematurie)

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialistul diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicina internă, medicina de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate

## 5. Protocol terapeutic pentru Inhibitori de DPP-4

### 5.1 SITAGLIPTINA

Inhibitorii de DPP4 sunt recomandați pentru farmacoterapia DZ tip 2, fiind menționate în consensul ADA/EASD din 2015 . Ghidul pentru tratamentul hiperglicemiei postprandiale elaborat de IDF în 2007 include sitagliptina în lista antihiperglicemiantelor indicate pentru controlul glicemiei postprandiale. Având în vedere absența efectelor adverse cardiovasculare, se recomandă utilizarea incretinelor în tratamentul antihiperglicemiant al pacienților cu DZ tip 2 și boala coronariană sau insuficiența cardiacă.

#### I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Inhibitorii de DPP4 sunt indicați în tratamentul diabetului zaharat de tip 2:

- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asocieră cu metformin, când dieta și exercițiul fizic plus metforminul doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asocieră cu o sulfoniluree, când dieta și exercițiul fizic plus sulfonilureea în monoterapie la doza maximă tolerată nu realizează un control glicemic adecvat și când metforminul nu poate fi utilizat datorită contraindicațiilor sau intoleranței.
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, pentru îmbunătățirea controlului glicemic, în asocieră cu o sulfoniluree și metformin, când dieta și exercițiul fizic plus terapia duală cu aceste medicamente nu realizează un control glicemic adecvat.



- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, în asociere cu agoniști PPAR $\gamma$  când dieta și exercițiul fizic plus agoniștii PPAR $\gamma$  în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat.
- la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 sub formă de terapie adăugată tratamentului cu insulină (cu sau fără metformin), când dieta și exercițiul fizic plus doza stabilă de insulină nu realizează un control glicemic adecvat.

#### II. Doze și mod de administrare

Doza de sitagliptina este de 100 mg, o dată pe zi. Se menține doza de metformin sau de agonist PPAR $\gamma$ , iar sitagliptina se administrează concomitent. În cazul în care sitagliptina este administrat în asociere cu o sulfoniluree, trebuie avută în vedere utilizarea unei doze mai mici de sulfoniluree, pentru a diminua riscul hipoglicemiei. În cazul în care este omisă o doză de sitagliptina, aceasta trebuie administrată imediat după ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrată o doză dublă în aceeași zi.

#### III. Monitorizarea tratamentului:

- de către specialistul diabetolog, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;
- clinic: toleranța individuală, indici antropometrici, semne/simptome de reacție alergică, semne/simptome de hipoglicemie, examen clinic complet;
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie a-jeun și postprandială în funcție de fiecare caz în parte, HbA1c la inițierea tratamentului și la 3 luni, ulterior la schimbarea dozelor sau a schemei de tratament, parametrii lipidici), parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

#### IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

#### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

1. Generale Inhibitorii DPP 4 nu trebuie utilizați la pacienți cu diabet zaharat tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.
2. Hipoglicemia în cazul utilizării în asociere cu un alt antidiabetic oral În studiile clinice în care s-au administrat inhibitorii DPP-4 în monoterapie și în asociere cu medicamente care nu sunt cunoscute ca determinând hipoglicemie (de exemplu, metformin sau pioglitazonă), frecvența apariției hipoglicemiilor a fost similară cu cele raportate la pacienții la care s-a administrat placebo. În cazul asocierii inhibitorilor DPP-4 (sitagliptina) cu sulfonilureice se impune reducerea dozei de sulfoniluree.
3. Pacienți cu insuficiență renală Nu este necesară ajustarea dozei de sitagliptina la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei

[ClCr]  $\geq$  50 ml/min). La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă, experiența din studiile clinice cu sitagliptina este limitată. De aceea, nu este recomandată utilizarea sitagliptinei la acest grup de pacienți.

4. Pacienți cu insuficiență hepatică Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Sitagliptina nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

5. Copii și adolescenți Inhibitorii DPP-4 nu sunt recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea medicamentului.

6. Sarcina și alăptarea Nu există date adecvate privind utilizarea inhibitorilor DPP-4 la femeile gravide și în cursul alăptării.

VI. Efecte adverse:

- cefalee;

- susceptibilitate crescută pentru infecții la nivelul căilor aeriene superioare.

VII. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu gliptine va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Medici prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicina internă, medicina de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate

## 5.2 SAXAGLIPTINUM

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Saxagliptina este indicată la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 în vederea ameliorării controlului glicemic.

1. În terapia orală dublă în asociere cu:

- metformin, atunci când monoterapia cu metformin, împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură un control glicemic optim.
- o sulfoniluree, atunci când monoterapia cu sulfoniluree, împreună cu măsurile de optimizare a stilului de viață nu asigură un control adecvat al glicemiei la pacienții la care administrarea de metformin este considerată inadecvată.

2. în terapie combinată, în asociere cu insulină, când acest tratament împreună cu dieta și exercițiile fizice, nu asigură uncontrol adecvat al glicemiei

## II. Doze și mod de administrare

Doza recomandată de Saxagliptina este de 5 mg administrată o dată pe zi. Comprimatele de Saxagliptina nu trebuie divizate. În cazul administrării Saxagliptina în asociere cu o sulfoniluree, poate fi necesară reducerea dozelor de

sulfonilureice, în scopul reducerii riscului de hipoglicemie.

## III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametrii clinici și paraclinici;

- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică;

- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

## IV. Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, ntecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP-4.

## V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

### Generale:

Saxagliptina nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

### Pancreatită.

Insuficiență renală. Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandată utilizarea la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

Insuficiență hepatică. Saxagliptinul trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și nu este recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

VI. Retratament. decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori. Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicina internă, medicina de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

### 5.3 Protocol terapeutic pentru COMBINAȚII(SITAGLIPTINUM + METFORMINUM)

#### I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combi-nația (sitagliptina+metformin) este indicată la pacienții adulți, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 ca adjuvant la dietă și exercițiul fizic, în vederea ameliorării controlului glicemic:

- la pacienți controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin în monoterapie sau la cei care au fost deja tratați cu asocierea dintre sitagliptin și metformin.
- La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și o sulfoniluree -terapie triplă
- La pacienții controlați inadecvat cu doza maximă tolerată de metformin și un agonist PPAR $\gamma$  -terapie triplă
- La pacienții la care doza stabilă de insulină și metformin în monoterapie nu realizează un control glicemic adecvat – terapie triplă

#### II. Doze și mod de administrare

Doza tratamentului antihyperglicemic cu Combi-nația (sitagliptina+metformin) trebuie individualizată în funcție de regimul actual al pacientului, eficacitate și tolerabilitate, fără a se depăși doza zilnică maximă recomandată de 100 mg sitagliptin.

#### III. Monitorizarea tratamentului:

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici;
- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică
- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior

periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

#### IV. Contraindicații

Combinatia (sitagliptina+metformin) este contraindicat la pacienți cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți, cetoacidoză diabetică, precomă diabetică, insuficiență renală moderată și severă, condiții acute cu potențial de alterare a funcției renale, boală acută sau cronică, care ar putea determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație alcoolică acută, alcoolism, alăptare.

#### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Combinatia (sitagliptina+metformin) nu trebuie utilizată la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită. După punerea pe piață au fost raportate spontan reacții adverse de pancreatită acută. Pacienții trebuie informați despre simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală severă, persistentă.

Insuficiență renală. Metforminul și sitagliptinul sunt cunoscute a fi excretate prin rinichi în mod substanțial. Acidoza lactică asociată cu metformin se intensifică cu gradul de afectare al funcției renale, de aceea, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate cu regularitate: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală, cel puțin de două până la patru ori pe an la pacienții cu valori ale creatininei serice la sau peste limita superioară a valorilor normale și la pacienții vârstnici.

VI. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

### 5.4 Protocol terapeutic pentru COMBINAȚII (SAXAGLIPTINUM + METFORMIN) (concentrația 2,5 mg/1000 mg)

I. Criterii de includere în tratamentul specific:

Combinatia (saxagliptina+metformin) este indicata la pacientii adulti cu varsta de 18 ani si peste, diagnosticați cu diabet zaharat tip 2 in vederea ameliorării controlului glicemic la cei inadecvat controlați cu doza maxima tolerata de metformin in monoterapie sau la cei care sunt deja tratați cu combinatia de saxagliptin și metformin sub forma de comprimate separate.

#### II. Doze și mod de administrare

Doza din combinatia (saxagliptina+metformin) trebuie să asigure doza de saxagliptina 2,5 mg de doua ori pe zi (o doză zilnică totală de 5 mg).

#### III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat in diabet, in functie de fiecare caz in parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici

- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică

- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială in functie de fiecare caz in parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

#### IV. Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți, antecedente de reacție de hipersensibilitate gravă, inclusiv reacție anafilactică, șoc anafilactic și angioedem la administrarea oricărui inhibitor de DDP-4, cetoacidoză diabetică,

pre-comă diabetică, insuficiență renală moderată și severă (clearance la creatinină < 60 ml/min), condiții medicale acute cu potențial de afectare a funcției renale (deshidratare, infecție severă, șoc), suferință acută sau cronică ce poate determina hipoxie tisulară, insuficiență hepatică, intoxicație acută cu alcool etilic, alcoolism, alăptare.

#### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Combinatia (saxagliptina+metformin) nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau in tratamentul cetoacidozei diabetice.

Pancreatită. După punerea pe piață a saxagliptinului s-au raportat spontan cazuri de reacții adverse de tipul pancreatitei acute. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomul caracteristic al pancreatitei acute: durere abdominală persistentă, severă.

Insuficiență renală. Deoarece metforminul este excretat renal, concentrațiile serice de creatinină trebuie determinate in mod regulat: cel puțin o dată pe an la pacienții cu funcție renală normală și de cel puțin două până la patru ori pe

an la pacienții cu concentrații plasmatiche ale creatininei la sau peste limita superioară a normalului și la pacienții vârstnici. Este recomandată ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă. Saxagliptinul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă și nu este recomandată utilizarea la pacienții cu boală renală în stadiul terminal.

VI. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

## 6. Protocol terapeutic pentru DAPAGLIFOZINUM

### I. Criterii de includere în tratamentul specific

Dapagliflozin este indicat la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste, cu diabet zaharat tip 2 pentru ameliorarea controlului glicemic, tratament adjuvant asociat (dubla terapie)

- în asocieră cu metformin, sulfoniluree, insulina, atunci când acestea, împreună cu măsurile ce vizează optimizarea stilului de viață, nu asigură un control glicemic corespunzător

### II. Doze și mod de administrare

Doza recomandată de dapagliflozin este de 10 mg administrată o dată pe zi, ca tratament adjuvant asociat terapiei hipoglicemice menționate anterior. Atunci când dapagliflozin este utilizat în asocieră cu insulină sau un secretagog al insulinei, cum este o sulfoniluree, se poate lua în considerare utilizarea unei doze mai mici de insulină sau de secretagog al insulinei pentru a reduce riscul hipoglicemiei.

### III. Monitorizarea tratamentului

- de către medicul specialist diabetolog sau medicul cu competență/atestat în diabet, în funcție de fiecare caz în parte, pe baza unor parametri clinici și paraclinici.

- clinic: toleranță individuală, semne/simptome de reacție alergică

- paraclinic: parametrii de echilibru metabolic (glicemie bazală și postprandială în funcție de fiecare caz în parte), HbA1c la inițierea tratamentului și ulterior periodic, parametrii funcției renale înainte de inițierea tratamentului și periodic ulterior.

#### IV. Contraindicații

Dapagliflozin este contraindicată la pacienți cu hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienți.

#### V. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale. Dapagliflozin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet zaharat de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Insuficiență renală. Utilizarea Dapagliflozin nu este recomandată la pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă. Se recomandă monitorizarea funcției renale înainte de inițierea tratamentului cu dapagliflozin și apoi cel puțin o dată pe an înainte de inițierea tratamentului concomitent cu medicamente care pot reduce funcția renală și apoi periodic, în cazul unei funcții renale apropiată de stadiul moderat al insuficienței renale, de cel puțin 2-4 ori pe an. Dacă funcția renală scade sub Clearance la Creatinina < 60 ml/min sau RFG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, tratamentul cu dapagliflozin trebuie întrerupt.

Insuficiența hepatică. Experiența obținută din studiile clinice efectuate la pacienții cu insuficiență hepatică este limitată.

VI. Retratament: decizia de întrerupere temporară sau definitivă a tratamentului cu saxagliptină va fi luată în funcție de indicații și contraindicații de către medicul specialist sau medicul cu competență/atestat în diabet, la fiecare caz în parte.

VII. Prescripatori: Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet în baza aprobării casei de asigurări de sănătate, iar continuarea se poate face și de către medicii desemnați (medicină internă, medicină de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.

## 7. Protocol terapeutic pentru EXENATIDA

### I. Criterii de includere în tratamentul specific:

A. Exenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2, în asocieră cu metformină și/sau cu derivați de sulfoniluree, la pacienții care nu au realizat control glicemic adecvat.



1. în terapia dublă în asociere cu:

- metformina, la pacienții cu glicemia insuficient controlată, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în doza maximă tolerată (valoarea HbA1c > 7%)
- un derivat de sulfoniluree la pacienții care prezintă intoleranța la metformină sau pentru care metformina este contraindicată, glicemia fiind insuficient controlată deși măsurile de respectare a stilului de viață și administrarea unui derivat de sulfoniluree, în doza maximă tolerată au fost aplicate de cel puțin 3 luni. (valoarea HbA1c > 7%).

2. în terapia triplă

- la pacienți cu DZ tip 2 la care, după cel puțin 3 luni de respectare a indicațiilor de modificare a stilului de viață și de administrare a metforminului în asociere cu derivați de sulfoniluree, în doze maxime tolerate, valoarea HbA1c > 7%.

B. Exenatida este indicată în tratamentul diabetului zaharat tip 2 ca tratament adjuvant la insulină bazală, cu sau fără metformin și/ sau pioglitazonă la adulții la care nu s-a obținut un control glicemic adecvat cu aceste medicamente.

II. Doze și mod de administrare

Tratamentul cu EXENATIDA trebuie inițiat cu 5 μg exenatidă per doză, administrate de două ori pe zi (BID) timp de cel puțin o lună, pentru a îmbunătăți tolerabilitatea. Ulterior, doza de exenatidă poate fi crescută la 10 μg BID pentru a îmbunătăți și mai mult controlul glicemic.

Dozele mai mari de 10 μg BID nu sunt recomandate.

EXENATIDA se poate administra oricând în perioada de 60 minute dinaintea mesei de dimineață și de seară (sau a celor două mese principale ale zilei, separate printr-un interval de aproximativ 6 ore sau mai mult).

EXENATIDA nu trebuie administrată după mese. Dacă o injecție a fost omisă, tratamentul trebuie continuat cu următoarea doză programată.

Există și varianta cu administrare săptămânală / eliberare prelungită a 2mg de exenatida. Administrarea se face în aceeași zi din săptămână.

Fiecare doză trebuie administrată ca injecție subcutanată în coapsă, abdomen sau partea superioară a brațului.

III. Criterii de evaluare a eficacității terapeutice

1. Pacientul va fi monitorizat. Eficacitatea terapiei trebuie probată la intervale regulate de 1-3 luni.

2. Ori de câte ori se produc modificări ale schemei terapeutice, eficacitatea acestora trebuie probată prin determinarea glicemiei jeun și postprandiale (acolo unde este posibil și a HbA1c).

3. Schemele terapeutice instituite vor fi mentinute doar dacă demonstrează un avantaj terapeutic și sunt de folos la obținerea și menținerea echilibrului metabolic în țintele propuse). La rezultate similare (în termenii țintelor terapeutice și ai calitatii vieții pacientului) vor fi mentinute schemele terapeutice cu un raport cost-eficiență cât mai bun.

#### IV. Contraindicații

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
2. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

#### V. Precauții

1. La pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei 50-80 ml/min), nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA. La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei: 30-50 ml/min), creșterea dozei de la 5 μg la 10 μg trebuie aplicată conservator. EXENATIDA nu este recomandat la pacienții cu nefropatii în stadiu terminal sau cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min)
2. Pacienți cu insuficiență hepatică - La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozajului EXENATIDA
3. Copii și adolescenți - Nu există experiență la copii și la adolescenți sub 18 ani.
4. Nu există date adecvate rezultate din utilizarea EXENATIDA la femeile gravide
5. Hipoglicemia - Atunci când se adaugă exenatida la terapia existentă cu metformină, poate fi continuată administrarea dozei curente de metformină, deoarece nu se anticipează risc crescut de hipoglicemie, în comparație cu administrarea metforminei în monoterapie. Atunci când exenatida se adaugă la terapia cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare reducerea dozei de sulfoniluree, pentru a reduce riscul de hipoglicemie
6. Doza de EXENATIDA nu necesită ajustări de la o zi la alta în funcție de glicemia auto-monitorizată. Cu toate acestea, auto-monitorizarea glicemiei poate deveni necesară, pentru ajustarea dozei sulfonilureelor.
7. EXENATIDA nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 2 care necesită insulinoterapie din cauza insuficienței celulelor beta.
8. Injectarea intravenoasă sau intramusculară a EXENATIDA nu este recomandată.

#### VI. Reacții adverse

Tulburari gastro-intestinale. Reacția adversă cea mai frecvent raportată a fost greața. Odată cu continuarea tratamentului, frecvența și severitatea tulburarilor gastrointestinale au scăzut la majoritatea pacienților.

Reacțiile la locul injectării. De regulă, aceste reacții au fost de ușoare și nu au dus la întreruperea administrării EXENATIDEI

VII. Retratament: decizia de intrerupere temporara sau definitiva a tratamentului va fi luata în functie de indicatii și contraindicatii de catre specialist diabetolog, la fiecare caz în parte.

VIII. Prescriptori: Inițierea se face de către medicii diabetologi sau de către medicii cu competență/atestat în diabet in baza aprobării casei de asigurari de sanatate iar continuarea se poate face și de către medicii desemnati (medicina interna, medicina de familie) în dozele și pe durata recomandată în scrisoarea medicală și aprobarea casei de asigurări de sănătate.