



**Republika e Kosovës**  
**Republika Kosova – Republic of Kosovo**  
*Qeveria – Vlada – Government*  
**Ministria e Shëndetësisë – Ministarstvo Zdravstva – Ministry of Health**

# **MENAXHIMI FARMAKOLOGJIK I SËMUNDJES SË SHEQERIT TIP 2 TEK TË RRITURIT**

## **UDHËRRËFYES KLINIK**

## **MENAXHIMI FARMAKOLOGJIK I SËMUNDJES SË SHEQERIT TIP 2 TEK TË RRITURIT**

### **Këshilli Kosovar për udhërrëfyes dhe protokole klinike:**

1. Prof. Ass. Dr. Valdet Hashani – Kryesues
2. Prof. Dr. Salih Ahmeti – Anëtar
3. Prof. Ass. Dr. Shemsedin Sadiku – Anëtar
4. Prof. Dr. Lul Raka – Anëtar
5. Dr. Albana Morina – Anëtar
6. Dr. Teuta Qilerxhiu – Anëtar
7. Z. Mentor Sadiku – Anëtar
8. Mr. Ph. Furtuna Thaqi – Anëtar
9. Dr. Nora Krasniqi – Anëtar
10. Dr. Faik Shatri – Anëtar
11. Z. Ylli Hoti – Anëtar

### **Komisioni për vlerësimin e metodologjisë së hartimit të udhërrëfyesve dhe protokoleve klinike:**

1. Prof. Asoc. Dr. Merita Berisha – Kryesuese
2. Prof. Ass. Dr. Shaip Krasniqi – Anëtar
3. Dr. Merita Vuthaj – Anëtar
4. Prof. Ass. Dr. Valbona Zhjeqi – Anëtar
5. Prof. Ass. Dr. Labinot Shahini – Anëtar

### **Grupi punues:**

1. Prof. Ass. Dr. Venera Berisha – Muharremi - kryesuese
2. Prof. Ass. Dr. Merita Emini – Sadiku – Anëtar
3. Prof. Ass. Dr. Antigona Dervishaj – Anëtar
4. Dr. Mehmedali Gashi, MSc, PhD– Anëtar
5. Dr. Genc Muja – Anëtar.

# Përmbajtja

MENAXHIMI FARMAKOLOGJIK I SËMUNDJES SË SHEQERIT TIP 2 TEK TË RRITURIT .....	5
1. Hyrje .....	5
2. Qëllimi dhe fokusi.....	7
2.1 Definicionet.....	7
2.2 Patofiziologjia e sëmundjes së sheqerit tip 2.....	8
2.3 Epidemiologjia .....	10
2.4 Popullata e caktuar.....	11
2.5 Dedikimi i udhërrëfyesit .....	11
2.6 Pyetjet .....	11
3. Metodologjia .....	13
4. Rekomandimet.....	15
4.1 Definicioni .....	16
4.2 Diagnostifikimi.....	16
4.2.1 Konfirmimi i diagnozës.....	17
4.3 Vlerat e caktuar të kontrollit të glikemisë .....	17
4.3.1 Vlerësimi i Kontrollit Glikemik - Testimi HbA1c.....	17
4.4 Menaxhimi farmakologjik i sëmundjes së sheqerit tip 2.....	21
4.4.1 Konsiderimet e përgjithshme në momentin e fillimit të menaxhimit farmakologjik të SSHT2 .....	21
4.4.2 Antidiabetikët oral .....	22
4.4.3 Insulinat .....	32
5. Konsiderimet gjatë zbatimit të UK .....	41
6. Standardet e auditueshme .....	42
7. Referencat .....	44
8. Shtojcat.....	62
8.1 Grupi punues .....	62
8.2 Procesi i adaptimit.....	62
8.3 Zbatimi / aplikimi i UK .....	64
8.4 Fjalori.....	65
8.5 Shkurtesat dhe akronimet .....	65
8.6 Klasifikimi etiologjik i SSH-forma e zgjeruar .....	66
8.7 Algoritmet .....	69
8.7.1 Algoritmi 1.....	69
8.7.2 Algoritmi 2.....	70

8.7.3	Algoritmi 3.....	71
8.7.4	Algoritmi 4.....	72

# MENAXHIMI FARMAKOLOGJIK I SËMUNDJES SË SHEQERIT TIP 2 TEK TË RRRITURIT

## 1. Hyrje

Diabeti është një sëmundje komplekse dhe kronike që kërkon kujdes të vazhdueshëm mjekësor me strategji të reduktimit të rrezikut multifaktorial, përveq kontrollit glikemik. Edukimi dhe mbështetja e vetë-menaxhimit të pacientëve janë kritike për parandalimin e komplikimeve akute dhe zvogëlimin e rrezikut të komplikimeve afatgjata. Ekzistojnë dëshmi të rëndësishme që mbështesin një sërë ndërhyrjesh për të përmirësuar rezultatet e diabetit.

Deri më tani në vendin tonë janë hartuar Udhërrëfyes të ndryshëm Klinik për Sëmundjen e Sheqerit, të bazuar në udhërrëfyesit dhe standardet e mëparshme të menaxhimit të Sëmundjes së Sheqerit.

Dalja në treg e shumë barnave të reja për trajtimin e Sëmundjes së Sheqerit Tip 2 (SSHT2) imponon nevojën për përpilimin e udhërrëfyesve të rinjë.

Në mars të vitit 2018 është hartuar dhe shpërndarë për përdorim Udhërrëfyesi Klinik i parë (UK) për menaxhimin jo-farmakologjik të sëmundjes së sheqerit sipas formës ADAPTE. Me të njëjtën formë kemi vazhduar të përgadisim edhe UK të dytë për menaxhimin farmakologjik të sëmundjes së sheqerit tip 2.

Pavarsisht nga barnat moderne të cilat përdoren në shërimin e diabetit, numër i madh i të sëmurëve ende nuk e arrijnë nivelin e dëshiruar të rregullimit të glikemisë dhe as të parametrave tjerë metabolik kyç të nevojshëm për vendosjen e kontrollit të sëmundjes dhe zvogëlimin të komplikimeve kronike.

Grupi i ekspertëve për përpilimin e këtij udhërrëfyesi është përcaktuar për hartimin e udhërrëfyesit për menaxhimin e SSHT2, për shkak të:

- Prevalencës së lartë e këtij tipi të SSHT2, në raport me llojet tjera të kësaj sëmundjeje.
- Kostos së lartë të trajtimit të komplikimeve të SSHT2, që mund të parandalohen me menaxhim adekuat.
- Frekuentimit të pacientëve me SSHT2 në të gjitha nivelet e sistemit shëndetësorë.

Ky udhërrëfyes ka për qëllim që të gjithë mjekët që merren me të sëmurët me sëmundjen e sheqerit tip 2 në Republikën e Kosovës, t'ju ndihmojë në vendimet e përditshme klinike.

Udhërrëfyesi Klinik (UK) nuk ka për qëllim menaxhimin e komplikimeve akute dhe kronike të sëmundjes së sheqerit e as menaxhimin e SSHT2 tek fëmijët.

Me rëndësi është të merret në konsideratë natyra progresive dhe e ndryshueshme e sëmundjes, dallimet te secili i sëmurë dhe kufizimet të cilat i imponon moshë, statusi socioekonomik, profili psikologjik dhe komorbiditeti. Në këto rrethana është me rëndësi të shfrytëzohet roli specifik i secilit mjek ashtu që ai të zgjedh terapinë optimale.

## 2. Qëllimi dhe fokusi

Qëllimi i udhërrëfyesit është që të gjithë profesionistëve shëndetësorë, të cilët kujdesen për shëndetin dhe mirëqenien e pacientëve me SSHT2, t'u prezantohen rekomandimet aktuale/bashkëkohore, të bazuara në fakte, për trajtiminfarmaologjik te SSHT2, me qëllim të përmirësimit të jetës së tyre, zvogëlimin e komplikimeve dhe parandalimin e tyre.

### 2.1 Definicionet

SSHT2 që më parë referohej si "joinsulin vartës" ose "diabeti i të rriturve", përfshin 90-95 % të të gjithë diabetikëve. Kjo formë përfshin individët të cilët kanë mungesë relative të insulinës dhe kanë rezistencë periferike të insulinës. Së paku në fillim e shpesh përgjatë tërë jetës së tyre, individëve me SSHT2 mund të mos ju duhet trajtimi me insulinë që të mbijetojnë.

Ekzistojnë shkaktarë të ndryshëm të SSHT2. Edhe pse faktorët etiologjik specifik janë të panjohur, shkatërrimi autoimun i qelizave  $\beta$  nuk ndodh dhe pacientët nuk kanë ndonjë shkaktar tjetër të njohur të diabetit. Shumica, por jot ë gjithë pacientët me SSHT2 janë me mbipeshë ose obezë. Pësia e tepërt vetvetiu shkakton deri diku rezistencë insulinike. Pacientët të cilët nuk janë obezë ose me mbipeshë, sipas kriterëve ndërkombëtare të peshës, mund të kenë të rritur përqindjen e yndyrave trupore të shpërndarë në mënyrë të njëtrajshme në regjionin abdominal.

SSHT2 shpesh kalon i padiagnostikuar për shumë vite për shkak se hiperglikemia zhvillohet gradualisht dhe në fazat e hershme shpesh nuk është shumë e rëndë për pacientin për t'i vërejtur simptomat klasike të diabetit. Megjithatë, edhe pacientët e pa diagnostikuar janë në rrezik të rritur për zhvillimin e komplikimeve makrovaskulare dhe mikrovaskulare.

Derisa pacientët me SSHT2 mund të kenë nivele të insulinës normale ose të rritura, nivelet e larta të glukozës te këta pacientë mund të pritet që të rezultojnë edhe me vlera më të larta te insulinës.

Kjo flet për gjendjen kur qelizat beta të pankreasit ishin normale. Kështu sekretim i insulinës është dëmtuar te këta pacientë dhe i pamjaftueshëm për të kompensuar rezistencën e insulinike. Rezistenca insulinike mund të përmirësohet me reduktimin te peshës dhe / ose trajtim farmakologjik të hiperglikemisë , por rrallë kthehet në gjendje normale.

## 2.2 Patofiziologjia e sëmundjes së sheqerit tip 2

SSHT2 është heterogjene si për nga patogjeneza, ashtu edhe për nga pasqyra klinike dhe kjo shërben si bazë me rastin e përzgjedhjes së strategjisë optimale terapeutike për çdo të sëmurë individualisht. Koncentrimi i glukozës në plazmë varet nga hyrja e glukozës prej traktit digjektiv në qarkullim të gjakut, lirim të glukozës nga rezervat trupore, si glikogjeni, i cili ruhet në mëlçi me procesin e glukogjenolizës dhe sintezës së glukozës me procesin e glukoneogjenezës në mëlçi dhe në disa organe tjera. Nga ana tjetër, koncentrimi i glukozës në plazmë varet nga shpenzimi i glukozës në indet periferike për prodhimin e menjëhershëm të energjisë në qelizë ose për krijimin e komponimeve që shërbejnë për ruajtje të energjisë. Insulina është hormoni më i rëndësishëm nga të gjitha hormonet, të cilat marrin pjesë në rregullimin e glikemisë, edhe pse në kushte fiziologjike rol të rëndësishëm kanë edhe glukagoni, hormoni i rritjes, kortizoli dhe kateholaminet, të cilat shpesh quhen edhe hormone kontrarregullatore, sepse e antagonizojnë veprimin e insulinës. Përveq tyre hormonet tjera si peptidi i njejtë me glukagonin, melatonina, amilina dhe substance të tjera që vazhdimisht zbulohen gjithashtu veprojnë në mbajtjen e homeostazës së glukozës në plazmë <sup>2,3,4</sup>.

Insulina lirohet në mënyrë bifazike. Faza e parë është afatshkurtër, zgjat disa dhjetëra minuta, dhe pason pas rritjes së koncentrimin të glukozës në plazmë, e cila thjeshtë është nxitur nga shujta e pasur me karbohidrate<sup>4</sup>. Dëmtimi i kësaj faze të tajimit të insulinës, për pasojë klinike ka rritjen postprandiale të koncentrimin të glukozës në plazmë. Faza e dytë e sekretimit të insulinës është afatgjatë, ajo mbulon nevojat themelore metabolike të organizmit dhe është përgjegjëse për mbajtjen e koncentrimin të glukozës në gjak në gjendjen preprandiale, por edhe për një sërë efektsh tjera<sup>5</sup>. Insulina derdhet në qarkullimin portal të gjakut, kurse veprimi i transportit të plazmës në brendinë e qelizës realizohet me lidhjen në receptorët insulinik në mëlqi dhe në indet tjera periferike (kryesisht në muskujt skeletor dhe në qelizat yndyrore).<sup>5,6,7</sup>

Hiperglikeminë në SSHT2 e shkaktojnë tri procese themelore patofiziologjike: rezistenca insulinike-ku si pasojë vjen deri te zvogëlimi i hyrjes së glukozës në qelizat e indeve periferike, lirimi i papërshtatshëm i glukozës nga mëlqia dhe dëmtimi sekretor i funksionit të qelizave beta të pankreasit<sup>8,9</sup>. Në fazën kompenzuese të çrregullimit të homeostazës së glukozës në organizëm e pranishme është hiperinsulinemia.<sup>10,11,12</sup> Mirëpo, kur qelizat beta nuk mund ta tajojnë sasi të mjaftueshme të insulinës me të cilën do të mund të kompenzohet rezistenca insulinike, paraqitet hiperglikemia<sup>10,11,12</sup>. Përfundimisht vjen deri te dështimi i qelizave beta ku zvogëlohet sinteza, ruajtja dhe sekretimi i insulinës.<sup>10,11,12</sup> Te SSHT2 gjithashtu mungon supresioni adekuat i tajimit të glukagonit.<sup>13,14,15</sup> Përveç disfunktionit të qelizave beta rol të rëndësishëm kanë qelizat alfa dhe disfunkcioni i inkretinës. Inkretinet hormone të zorrëve të cilat marrin pjesë në rregullimin fiziologjik të homeostazës së glukozës. Më tepër janë të studiuara peptidi 1 i njejtë me glukagonin



(angl.glucagon-like peptide-1-GLP-1) dhe hormoni insulinotrop i mvarur nga glukozja (angl.gastric inhibitory peptide-GIP).<sup>16</sup> Ato tajohen në praninë e ushqimit në traktin digjektiv, kurse efekti i tyre arrihet me lidhje në receptorët e alfa dhe beta qelizave të pankreasit dhe qelizave të indeve tjera. Me këtë shkaktajnë lirim të insulinës në prani të glukozës, kurse njëkohësisht inhibojnë tajimin e glukagonit dhe glukoneogjenezën në mëlqi. Përveç kësaj, inkretinet ndikojnë në oreks dhe motilitet të lukthit, duke e zvogëluar oreksin dhe ngadalësuar zbrazjen e lukthit.<sup>17</sup> Të dy hormonet kanë gjysmëkohë të shkurtër, shpejt i inaktivizon enzimi dipeptidil-peptidaza 4 (DPP-4) dhe kjo e kufizon ndikimin e tyre në homeostazën e glukozës.<sup>18</sup> Te personat me SSHT2 është i çrregulluar tajimi dhe veprimi i tyre.<sup>19</sup> Rritja e koncentrimin të GLP-1 në qarkullim të gjakut për zvogëlimin e koncentrimin të glukozës në plazmë është qasje e re në mjekimin e kësaj sëmundjeje. Te dy mundësitë terapeutike bazohen në inkretinine: agonistët e GLP-1-receptorëve (mimetikët dhe analoget) si dhe përforcuesit e inkretinës, barërat të cilat pengojnë zbërthimin e inkretinëve endogjene duke e inhibuar dipeptil-peptidazën 4.

Veshkat gjithashtu kanë rol të rëndësishëm në homeostazën e glukozës nëpërmjet procesit të glukoneogjenezës, shfrytëzimit dhe reapsorbimit të glukozës me ndihmën e transportuesit të natriumit dhe glukozës 1 dhe 2 (angl.sodium-glucose co-transporter 1& 2-SGLT-1, SGLT-2).<sup>20,21</sup> SGLT-2 janë të vendosura në segmentet e lakuara të tubuleve proksimale dhe janë përgjegjëse për 90 % të resorbimit të glukozës, derisa SGLT-1 janë të vendosura në segmentin e drejtë të pjesës descendente të tubulit proksimal dhe janë përgjegjës për rreth 10 % të resorbimit të glukozës. Reapsorbimi i glukozës rritet proporcionalisht deri sa të mos tejkalohet pragu renal i glukozës që është rreth 10 mmol/L. Gjatë koncentrimeve të glukozës në plazmë me prag më të lartë vjen deri te tajimi i glukozës me urinë, respektivisht glukozuria.<sup>20,21</sup> Te personat me SSHT2 pragu renal për glukozë është i rritur dhe reapsorbimi i glukozës në tubulet proksimale dhe me këtë i kontribuojnë rritjes afatgjate të koncentrimin të glukozës në plazmë.<sup>22,23,24</sup> Ky fenomen është pasojë e rritjes së SGLT-proteinës në membranat e tubuleve renale, e cila paraqitet te personat me SSHT2.<sup>22,23,24</sup> Grupi më i ri i hipoglikemikëve oral janë të ashtuquajturit SGLT-2 inhibitorët, barëra të cilët e frenojnë SGLT-2- dhe me këtë ulin pragu renal të glukozës, duke e rritur tajimin e glukozës me urinë.

Dukja skematike e çrregullimeve heterogjene patofiziologjike në SSHT2, si dhe mekanizmat primar të veprimit disa grupeve farmakoterapeutike paraqiten në figurën 1.

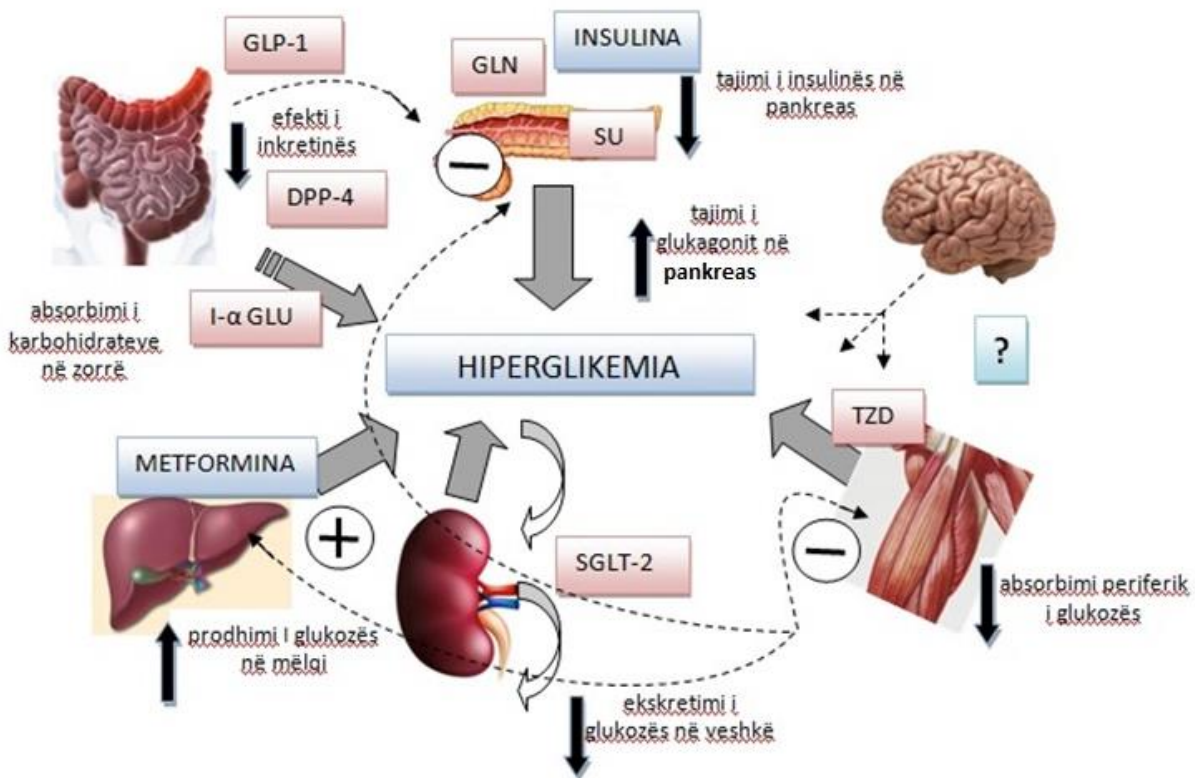


Figura 1. Prezentimi skematik i çrregullimeve patofiziologjike të SSHT2 dhe veprimi i disa llojeve të medikamenteve (grupeve farmakologjike).

SU: sulfonilurea; GLN: glinidet; TZD: tiazolidinedionet; DPP-4: inhibitorët e enzimës dipeptidil-peptidaza-4; I-α-GLU: inhibitorët e α-glukozidazës; GLP-1: agonistët glukagonikë ngashëm me peptidin-1; SGLT-2: inhibitorët e transportuesve të natriumit dhe glukozës 2. Përshtatur në bazë të fotos: Inzucchi SE, Sherwin RS në Cecil Medicine 2011.

Barërat e caktuara të cilat i zgjedhim për trajtim të hiperglikemisë nuk mund të përmbushin të gjitha nevojat e lartcekura, e ndonjëherë as të dhënat e disponueshme mbi efikasitetin nuk janë mjaftueshëm të detajizuara, sepse mungojnë studime klinike të kryera në mostra të mëdha.

## 2.3 Epidemiologjia

Bazuar në publikimin e bërë në vitin 2017, nga IDF përafërsisht 425 milion të rritur (20-79 vjet) jetojnë me SSHT2; deri në vitin 2045 ku numër do të rritet deri në 629 milion.

Proporcioni i njerëzve të prekur me SSHT2 është rritur në shumicën e vendeve. 79% e të rriturve me diabet jetojnë në vende me të ardhura mesatare dhe të ulëta, ku shumica e të prekurve janë moshat në mes të 40 dhe 59 vjetë. 1 in 2 njerëz (212 milion) me SSHT2 janë të padiagnostikuar. SSHT2 shkakton 4 milion vdekje. Si pasojë e diabetit shpenzimet në shëndetësi janë 727 bilion dollar në vitin 2017 – 12% të totalit shkon për të rriturit. 352 milion njerëz janë në rrezik për të zhvilluar SSHT2

Mungesa e Regjistrimit Nacional për Sëmundjen e Sheqerit në Kosovë si dhe mungesa e të dhënave zyrtare sipas ICD 10, nuk mund të konkludohet për prevalencën e sëmundjes në Kosovë.

Ndërsa bazuar në të dhënat e Klinikës Endokrinologjike në SHSKUK për vitin 2018, kanë qenë gjithsej 686 pacient të hospitalizuar në Klinikën e Endokrinologjisë me sëmundjen e sheqerit. Prej tyre, të diagnostikuar me sëmundje të sheqerit tip 2 ishin gjithsej 612 pacientë (89.2%), ndër të cilët 370 femra dhe 242 meshkuj.

Të hospitalizuar me sëmundje të sheqerit tip 1 ishin 66 pacientë (9.7%) ku 39 ishin të gjinisë femrore kurse 27 të gjinisë mashkullore. Numri i pacientëve të hospitalizuar me diabet gestacional gjatë kësaj periudhe ishte 6 (0.8%) , ndërsa me diabet specifik 2 pacientë (0.3%).

## **2.4 Popullata e caktuar**

Popullatë e caktuar në këtë udhërrëfyes janë të sëmurët me SSHT2.

## **2.5 Dedikimi i udhërrëfyesit**

Udhërrëfyesi i dedikohet kryesisht profesionistëve shëndetësorë, menaxherëve të institucioneve shëndetësore, politikëbërësve dhe të gjithë atyre të cilët kanë përgjegjësi për të menaxhuar SSHT2, në nivel nacional dhe komunal.

## **2.6 Pyetjet**

1. Sa shpesh duhet të bëhet hemoglobina e glikogjenizuar (HbA1c) te personat e rritur me SSHT2?
2. Cili është caku i vlerës së HbA1c që tentohet të mbahet te personat e rritur me SSHT2?
3. Cili është caku më rigoroz i vlerës së HbA1c që tentohet të mbahet te personat e caktuar me SSHT2?
4. Cili është caku i vlerës së HbA1c që tentohet të mbahet te personat e moshuar me SSHT2, me komplikime mikrovaskulare ose makrovaskulare, respektivisht me komorbiditete?

5. Çka duhet pasë parasysh dhe në kosiderim në momentin e fillimit të trajtimit farmakologjik të SSHT2?
6. Cili është medikamenti i zgjedhjes së parë në trajtimin farmakologjik të SSHT2?
7. Si duhet të veprohet nëse pas 3 muajve të trajtimit me dozë maksimale të metforminës, nuk arrihet qëllimi dhe vlera e caktuar të hemoglobinës së glukolizuar?
8. Çka duhet patur parasysh gjatë zgjedhjes së medikamenteve në trajtimin e SSHT2?
9. Në cilat raste mund të jepet insulina me ose pa barna të tjera, te të sëmurët e sapodiagnostikuar me SSHT2?
10. Kur duhet të fillohet përfundimisht trajtimi me insulin në SSHT2, tek personat të cilët nuk arrijnë vlerën e synuar të hemoglobinës së glikolizuar?
11. Cili lloj i insulinës dhe sa herë në ditë ju propozohet të sëmurëve, të cilët nuk e arrijnë vlerën e synuar të glikemisë me kombinimin e hipoglikemikëve oral në dozë të plotë?
12. Kur duhet të intensifikohet trajtimi me insulin analoge me veprim të shpejtë?
13. Cila formë e intensifikimit të trajtimit me insulin propozohet për të sëmurët të cilët nuk i arrijnë vlerat e glikemisë të caktuar përmes kombinimit të insulinës bazale, prandiale apo insulinës së parapërzier, përkatësisht trajtimit bazal-oral?
14. Cili medikament propozohet të shtohet në trajtim të të sëmurëve me peshë mbi normë, që nuk kanë arritur vlerat e synuara të glikemisë me kombinim të hipoglikemikëve oral në dozë të plotë ose në kombinim me insulinën bazale?

### 3. Metodologjia

Janë shqyrtuar shumë Udhërrëfyes Klinik Praktik (UKP) kryesisht internacional, të publikuar në 7 vitet e fundit (2012-2019):WHO, ADA, IDF, Udhërrëfyesi Kroat, të shkruara në gjuhën angleze dhe kroate, rreth trajtimit dhe menaxhimit të Sëmundjes së Sheqerit tip 2. Përfundimisht jemi përcaktuar për Udhërrëfyesin Kroat “*Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2*” 2016; Udhërrëfyesin “*Standards of medical care in diabetes-2019*” (ADA). Në këta dy udhërrëfyes i kemi gjetur përgjigjet e pyetjeve tona, rekomandimet e tyre janë të aplikueshme për vendin tonë.

Nuk janë shqyrtuar UPK lokal të adaptuar nga UPK ekzistues, ata që nuk kanë pasur referenca të mjaftueshme, që nuk janë hartuar sipas instrumentit AGREE ose që nuk kemi gjetur përgjigje në pyetjet tona.

Jemi përpjekur të rishikojmë UPK-të e kualitetit të lartë, me rekomandime të qëndrueshme që i përgjigjen trajtimit të SSHT2, për t'u dhënë informacione të duhura dhe bindëse klinikistëve praktik.

Hulumtimi i literaturës: fjalët kyçe “Guidelines”, “Diabetes Mellitus Type 2”, “Diagnosis”, “Management”, “Pharmacotherapy”.

Burimi i informacionit për përzgjedhjen e të dhënave: MEDLINE/Pubmed, EMBASE, Regjistri Qendror Cochrane për Hulumtime të Kontrolluara (Cochrane Central Register of Controlled Trials), interneti dhe revistat online.

Ky UK është hartuar sipas metodologjisë ADAPTE.

Analiza, përzgjedhja e evidencave, interpretimi dhe formulimi i rekomandimeve është bërë përmes konkonzusit të Grupit për Adaptimin e Udhërrëfyesit (GAU).

Rekomandimet janë adaptuar nga udhërrëfyesit e lartcekur dhe janë diskutuar nga grupi punues. Grupi ka dhënë konsideratë të veçantë për mundësinë e zbatimit të udhëzuesit në vendin tonë. Konsensusi ishte përcaktuar apriori si marrëveshje e të paktën 3 anëtarëve të grupit ( shumica). Çdo mosmarrëveshje e fuqishme do të ishte raportuar në këtë dokument, por për çdo rekomandim është arritur konsensusi dhe nuk ka pasur nevojë për votim. Fuqia e rekomandimeve është bazuar në cilësinë e dëshmimeve, ekuilibrit në mes të efekteve të dëshirueshme dhe të padëshirueshme dhe kostos, sipas fuqisë së rekomandimit dhe nivelit të evidencës të WHO dhe GRADE.

Drafti final i udhërrëfyesit do të dërgohet për rishikim nga ekspertët e jashtëm, pasuar nga procesi i konsultimit duke ftuar organizatat mbështetëse për të komentuar draftin.

GAU do të përgjigjet në të gjitha komentet e pranuar nga organizatat mbështetëse dhe ndryshimet eventuale do të publikohen në faqen e Ministrisë së Shëndetësisë në kohëzgjatje prej 2 javësh.

Plani për rishikimin e udhërrëfyesit: data e rishikimit do të jetë 5 vite pas datës së publikimit. Rishikimi mund të fillojë më herët nëse identifikohet ndonjë evidencë sinjifikante e cila ndikon në rekomandim.

## 4. Rekomandimet

Rekomandimet, janë konsideruar si praktika më të përshtatshme të veprimit dhe janë graduar si më poshtë në tabelën 1 dhe 2.

**Tabela 1**–Klasifikimi i fuqisë së rekomandimeve dhe nivelit të evidencave, sipas GRADE

Gradimi i rekomandimeve dhe niveli i evidencave sipas GRADE		
Fuqia e rekomandimeve:	Rekomandohet	ose 1
	Propozohet	ose 2
Niveli i evidencës:	<b>A</b>	rekomandimi bazohet së paku në një hulumtim të randomizuar i kontrolluar dhe i referohet nivelit të evidencës Ia, Ib.
	<b>B</b>	rekomandimi bazohet në hulumtim klinik të kontrolluar por jo të randomizuar dhe i referohet nivelit të evidencës IIa, IIb, III.
	<b>C</b>	rekomandimi bazohet në raportet ose opinionet e grupeve të ekspertëve dhe/ose eksperiencën e klinicistëve ose të autoritetve të respektuara dhe i referohet nivelit të evidencës IV.
	<b>D*, E**</b>	përvoja e mirë praktike, rekomandimi në bazë të përvojës më të mirë klinike

\*Niveli i evidencës D (udhërrëfyese kroat)

\*\* Niveli i evidencës E (udhërrëfyese ADA)

Rekomandimet të cilat janë rekomandime të forta duhet të shprehen me termin “Rekomandohet” dhe me nr 1, kurse rekomandimet me forcë më të vogël të dëshmime shënohen me termin “Propozohet” dhe me nr 2.

Pas numrit që tregon forcën e rekomandimit pasojnë shkronjat të cilat tregojnë nivelin e evidencës, dhe atë:

- D - Nivel shumë të ulët të evidencës
- C - Nivel të ulët evidencës
- B - Nivel mesatar të evidencës dhe
- A - Nivel të lartë të evidencës.

**Tabela 2** - Klasifikimi i fuqisë së rekomandimeve dhe nivelit të evidencave sipas WHO dhe krahasimi me GRADE

Klasifikimi i fuqisë së rekomandimeve dhe nivelit të evidencave sipas WHO dhe GRADE		
	WHO	GRADE
Fuqia e rekomandimeve:	E fortë	Rekomandohet
	E dobët	Propozohet
Niveli i evidencës:	I lartë	I lartë
	I moderuar	Mesatar
	I ulët	I ulët
	Shumë i ulët	Shumë i ulët

Evidencat shkencore dhe rekomandimet janë formuluar duke u bazuar në metodologjinë GRADE- *Grading of Recommendation Assessment Development and Evaluation*.

Për çdo pyetje janë zgjedhur rekomandimet të cilat mund të zbatohen në praktikën tonë të përditshme.

## 4.1 Definicioni

**I lartë:** hulumtimet e ardhshme vështirë që e ndryshojnë besueshmërinë në efektin e arritur;

**I moderuar:** hulumtimet e ardhshme mund të kenë ndikim të rëndësishëm në besueshmërinë e efektit dhe mund të ndryshojnë efektin e arritur;

**I ulët:** hulumtimet e ardhshme dukshëm kanë ndikim të rëndësishëm në besueshmërinë e efektit të arritur dhe dukshëm e ndryshojnë efektin e arritur;

**Shumë i ulët:** Çdo efekt i arritur është i pasigurtë

Rekomandimet finale janë formuluar dhe aprovuar nga anëtarët e Udhërrëfyesit të DMT2 të cilët janë njohës të kësaj problematike dhe vështirësive të menaxhimit të saj dhe kanë formuluar një listë të ngushtë të pyetjeve më me prioritet. Janë formuluar gjithsej **23 pyetje** dhe **35 rekomandime**, të prezantuara në vijim në dy përmbledhje: intervenimet që duhet rekomanduar dhe ato që nuk duhet rekomanduar.

Në rekomandime, pas emrit të medikamentit apo grupit të medikamenteve shenja „\*” ka domethënie që medikamenti apo grupi i medikamenteve nuk është në listën esenciale të barërave të Republikës së Kosovës.

## 4.2 Diagnostifikimi

**Tabela 3:** Kriteret diagnostike për sëmundjen e sheqerit tip 2

Kriteret për diagnozën e sëmundjen së sheqerit Glukoza në plazmë esëll(GPE) GPE $\geq$ 7.0 mmol/L (126 mg/dL) pas urisë së paku 8 orë
<b>Ose</b>
Glukoza në plazmë $\geq$ 11.1 mmol/L (200 mg/dL) pas 2h, gjatëTOTG Testi duhet të kryhet sipas përshkrimit të OBSH,duke e përdorur TOTG me 75 g glukozë e tretur në ujë.
<b>Ose</b>
HbA1C $\geq$ 6.5 % (48mmol/mol). Testi duhet të bëhet në laboratore me metodë të çertifikuar “National Glycohemoglobin Standardization Program” (NGSP), dhe te stadardizuarsipas Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).
<b>Ose</b>
Te pacientët me simptome klasike të hiperglikemisë ose krizave hiperglikemike,glukoza në plazmëe rastit $\geq$ 11.1mmol/L (200 mg/dL).



## 4.2.1 Konfirmimi i diagnozës

Përveç te rastet kur kemi diagnozë klinike të qartë p.sh.pacientët me kriza hiperglikemike ose simptomet klasike me hiperglikemi dhe me glukozë në plazmë të rastit  $\geq 11.1$  mmol/L (200 mg/dL),duhet një test i dytë për konfirmim.

P.sh.nëse HbA1C është 7.0% (53 mmol/mol), dhe rezultati i përsëritur është 6.8 % (51mmol/mol) diagnoza e diabetit është konfirmuar. Nëse dy teste të ndryshme siç janë HbA1C dhe glukozë esëll e plazmës) janë të dyja mbi vlerat kufitare, konfirmohet diagnoza.

Nëse pacienti ka mospërputhje të rezultateve nga dy teste të ndryshme,atëherë rezultati i testit diagnostik që ka vlerën mbi vlerën kufitare, duhet të përsëritet. Diagnoza vendoset në bazë të testit konfirmues.

## 4.3 Vlerat e caktimit të kontrollit të glikemisë

### 4.3.1 Vlerësimi i Kontrollit Glikemik - Testimi HbA1c

#### 4.3.1.1 Pyetja 1 - Sa shpesh duhet të bëhet hemoglobina e glikogjenizuar (HbA1c) te personat e rritur me SSHT2?

#### Rekomandim

**Kryeni testin HbA1c të paktën dy herë në vit në pacientët që janë duke përmbushur qëllimet e trajtimit (dhe që kanë një kontroll të qëndrueshëm të glicemisë) (E)**

**Kryeni testin HbA1c çdo tre muaj në pacientët, terapia e të cilëve ka ndryshuar ose që nuk janë duke përmbushur vlerat e caktimit të glikemisë (E)**

**Testimi i HbA1c ofron mundësinë për ndryshime më të hershme të trajtimit (E)**

Menaxhimi i glikemisë vlerësohet kryesisht me testin HbA1c, masa kryesore e studiuar në studimet klinike që demonstrojnë përfitimet e kontrollit të përmirësuar të glikemisë. Nuk duhet nënvlerësuar vetë-monitorimi i glukozës në gjak I cili mund të ndihmojë në vetë-menaxhimin dhe rregullimin e marrjës së medikamenteve, veçanërisht në individët që marrin insulinë. Vetëmonitorimi i glukozës është thelbësor dhe është një komponent integruese e terapisë efektive e personave me sëmundje të sheqerit. Monitorimi i vazhdueshëm i glukozës është shfaqur si një metodë plotësuese për vlerësimin e

niveleve të glukozës. Ka një rol të rëndësishëm në vlerësimin e efektivitetit dhe sigurisë së trajtimit në shumë pacientë me sëmundje të sheqerit tip 1, dhe të dhëna të kufizuara sugjerojnë se gjithashtu mund të jetë i dobishëm në pacientët e zgjedhur me SSHT2, siç janë ata me regjim intenziv insulinik. Monitorimi i glukozës lejon pacientët për të vlerësuar përgjigjen e tyre ndaj terapisë dhe vlerësimin nëse objektivat e glikemisë janë duke u siguruar. Vetëmonitorimi i glikemisë është mjet i dobishëm për udhëheqjen e aktiviteteve fizike, parandalimi i hipoglikemisë, dhe rregullimin e marrjes së medikamenteve (veçanërisht doza insuline prandiale).<sup>25</sup>

#### **4.3.1.2 Pyetja 2 - Cili është caku i vlerës së HbA1c që tentohet të mbahet te personat e rritur me SSHT2?**

##### **Rekomandim**

**Propozohet që te personat e rritur me SSHT2, të tentohet mbajtja e vlerës së HbA1c më e ulët se 7 % (1 B).**

Ulja e vlerave të hemoglobinës së glikogjenizuar (HbA1c) në rreth 7 % , është dëshmuar që zvogëlon shfaqjen e komplikimeve mikrovaskulare të sëmundjes së sheqerit, ndërsa arritja e këtyre objektivave mënjherë pas vendosjes së diagnozës mundëson zvogëlimin e shfaqjes afatgjate të komplikimeve makrovaskulare.

Udhërrëfyesit e përbashkët ADA dhe EASD gjithashtu propozojnë uljen e HbA1c deri në 7.0% te shumica e të sëmurëve për shkaqe të zvogëlimit të komplikimeve mikrovaskulare.<sup>1,25,26</sup> Kjo mund të arrihet me mbajtjen e koncentrimin mesatar të glukozës në plazmë në vlera përafërsisht prej 8.3 deri 8.9 mmol/L. Në kushte ideale, qëllimi i koncentrimin të glukozës në plazmë në gjendje esull dhe preprandiale duhet të jetë prej 3.9 deri 7.2 mmol/L kurse postprandiale deri në 7.8 mmol/L<sup>1,25,26,27</sup>.

#### **4.3.1.3 Pyetja 3 - Te cilët pacientë me SSHT2 duhet të synohet caku më rigoroz i vlerës së HbA1c?**

##### **Rekomandim**

**Te personat e caktuar me SSHT2 me të drejtë duhet kërkuar vlera më rigorozë të HbA1c prej 6.0 - 6.5 %, nëse kjo mund të arrihet pa hipoglikemi të konsiderueshme ose efekte të tjera të padëshirueshme të trajtimit. Këta të sëmurë në radhë të parë janë: të prekurit në moshë të re nga sëmundja, me kohëzgjatje të shkurtër të sëmundjes, personat te të cilët pritet jetëgjatësia më e gjatë dhe personat pa prani të sëmundjeve kardiovaskulare të njohura (2C)**

#### **4.3.1.4 Pyetja 4 - Cili është caku i vlerës së HbA1c që tentohet të mbahet te personat e moshuar me SSHT2, me komplikime mikrovaskulare ose makrovaskulare, respektivisht me komorbiditete?**

##### **Rekomandim**

**Te personat e moshuar me sëmundjen e sheqerit dhe të prirur për hipoglikemi, me komplikime mikrovaskulare ose makrovaskulare, respektivisht me komorbiditete, sëmundje e cila zgjatë për një kohë të gjatë, propozohet të mbahen vlerat e moderuara të HbA1c prej 7.5 – 8.0%. Kjo është tejet e rëndësishme nëse te këta persona, qëllimi i përgjithshëm i rregullimit të glikemisë vështirë arrihet, përkundër edukimit të përshtatshëm nga vet i sëmurit dhe anëtarët e ngushtë të familjës ose personat që çdo ditë merren me të sëmurin, duke nënkuptuar vetkontrollin e glikemisë dhe marrjen e dozave të përshtatshme të hipoglikemikëve në doza të larta, duke nënkuptuar edhe insulinën.(1B)**

Rregullimi i suksesshëm i glikemisë është qëllimi kryesor në shërimin e personave me SSHT2. Rezultatet e hulumtimeve klinike padyshim se kanë vërtetuar se ulja e hiperglikemisë zvoglon shfaqjen e komplikimeve mikrovaskulare progressive.<sup>28,29</sup>

Analiza e rezultatetve të shumta klinike tregojnë se personat me vlera fillestare të HbA1c më e ulët se 8% dhe pa sëmundje kardiovaskulare në anamnezë, kanë ecuri më të mirë klinike.<sup>30,31</sup>

Përkundër kësaj, personat me kohë të gjatë të sëmundjes si dhe të moshuarit me komorbiditete nuk mund të përfitojnë me rregullimin e glikemisë<sup>32,33</sup>, e tërë kjo e verteton rëndësinë individuale të personave me SSHT2.

Para së gjithash hipoglikemia vetvetiu lidhet me shkallën e lartë të morbiditetit dhe mortalitetit dhe nënkupton vështirësitë e arritjes optimale të kontrollës së glikemisë dhe me këtë mund të zvoglojë mekanizmat mbrojtës të komplikimeve vaskulare me të cilën e mundëson kontrollin e mirë të glikemisë<sup>34,35</sup>.

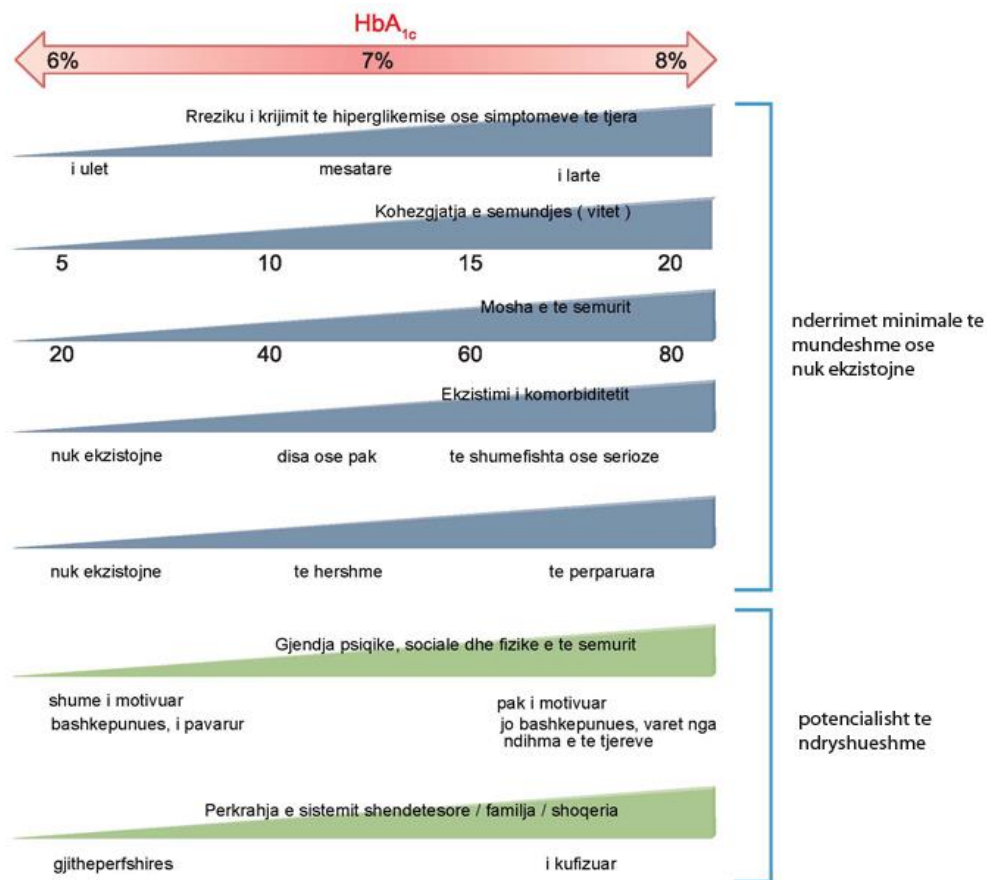
Hipoglikemitë e lehta zakonisht janë të shpeshta te të sëmurët me SSHT2, kurse hipoglikemia e rëndë lidhet me kohëzgjatjen e sëmundjes dhe llojin e terapisë.<sup>36,37</sup>

Hipoglikemia dhe frika nga ajo dukshëm ndikon në shëndetin e të sëmurëve: hipoglikemia shkatërron funksionet kongnitive dhe është faktorë i rëndësishëm në krijimin e demencës te të sëmurët me SSHT2<sup>38,39</sup>, sëmundjet kardiovaskulare siq është sëmundja koronare e zemrës, sëmundjet cerebrovaskulare dhe sëmundjet vaskulare periferike që prijnë shkaqeve të vdekjeve te personat me SSHT2.<sup>40</sup>

Vlersimet tregojnë se më shumë se 50 % të personave me sëmundje të diabetit vdesin për shkak të komplikimeve kardiovaskulare, kurse te grupmoshat mbi 65 vjet kjo ndodh rreth 70 % të sëmurëve.<sup>40,41,42</sup>

Në momentin e vendosjes së diagnozës së SSHT2 jo rrallë te të sëmurët janë prezente edhe sëmundjet kardiovaskulare. Bazuar në hulumtimet e bëra, ato zhvillohen në më shumë se 60 % të të sëmurëve.<sup>43</sup> Për këtë, vlersimi i rrezikut kardiovaskular te personat që janë vërejtur vlerat kufitare të glikemisë duhet të kenë prioritet të madh, respektivisht personat me praninë e sëmundjeve kardiovaskulare duhet tu shqyrtohen vlerat kufitare të glikemisë si kriter për vendosje të diagnozës.<sup>43</sup>

Vlersimi i rrezikut kardiovaskular është i rëndësishëm në momentin e përzgjedhjes së barnave për trajtimin e SSHT2. Poashtu, vëmendje duhet kushtuar specifikave të veçanta të barnave sepse çdo grup i terapisë ka profilin specifik të efekteve anësore i cili është pasojë e mekanizmit të caktuar të veprimit/ose faktorëve të tjerë potencial të barnave. Disa nga këto efekte të padëshirueshme si hipoglikemia dhe rritja e peshës trupore klinikisht janë të rëndësishme për të sëmurin sepse në masë mund të rritin rrezikun nga sëmundjet kardiovaskulare.<sup>43</sup>



**Figura 2.** Paraqitja skematike e cakut terapeutik në rregullimin e glikemisë

Faktorët të cilët ndikojnë në determinimin e vlerave të caktut të glikemisë në gjak.

Vlersimi optimal i qëllimit terapeutik sillet brenda niveleve të treguar të HbA1C, kurse mjeku para tij duhet të ketë parasysh faktorët që lidhen me personin e sëmurë dhe vet sëmundjën.

Kur është e mundur vendimet duhet të jenë në bashkpunim me të sëmurin, në përputhje me preferencat e tij, qëndrimet dhe nevojat. <sup>31</sup>

## **4.4 Menaxhimi farmakologjik i sëmundjes së sheqerit tip 2**

### **4.4.1 Konsiderimet e përgjithshme në momentin e fillimit të menaxhimit farmakologjik të SSHT2**

#### **4.4.1.1 Pyetja 5 - Çka duhet pasë parasysh dhe në konsiderim në momentin e fillimit të trajtimit farmakologjik të SSHT2?**

**Rekomandim:**

**Në çdo takim të pacientit, indeksi i masës trupore (IMT) duhet të llogaritet dhe ruhet në të dhënat dhe dokumentacion mjekësor të pacientit. B**

**Kur zgjidhni medikamentet për pacientët me SSHT2 me mbipeshë ose obezë, merrni parasysh efektin e tyre në peshë. E**

**Kur është e mundur, minimizoni medikamentet për sëmundje tjera shoqëruese që shoqërohen me shtim të peshës. E**

**Medikamentet për humbjen e peshës\* janë efektive si ndihmës i dietës, aktivitetit fizik dhe këshillat për pacientët e zgjedhur me SSHT2 dhe BMI  $\geq$  27 kg / m<sup>2</sup>. Përfitimet e mundshme në rregullim të glikemisë me humbje të peshës duhet të peshohen kundër rreziqeve të mundshme të medikamenteve për humbjën e peshës\*. A**

**Nëse përgjigjja e një pacienti ndaj medikamenteve për humbjën e peshës\* pas 3 muajsh është <5% humbje peshe, ose nëse ka çështje të konsiderueshme të sigurisë ose tolerancës në çfarëdo kohë prej fillimit të tyre, mjekimi me medikamenteve për humbjën e peshës\* duhet të ndërprehet dhe alternativa ose qasje tjera të trajtimit duhet të konsiderohen. A**

Në çdo takim rutinë të pacientit me SSHT2, IMT apo BMI (indeksi i masës trupore, angl. BMI- body mass index) duhet të llogaritet si pesha e ndarë nga lartësia katror (kg /m<sup>2</sup>). IMT duhet të klasifikohet për të përcaktuar praninë e mbipeshës ose obezitet, diskutuar me pacientin, dhe të jenë të dokumentuara në të dhënat e pacientëve. FDA ka aprovuar medikamente për menaxhimin afatshkurtër dhe afatgjatë të peshës\* si ndihmes në dietë, aktivitet fizik dhe terapi të sjelljes. Pothuajse të gjitha medikamentet e aprovuara nga FDA për humbje peshe janë treguar të përmirësojnë kontrollin e glikemisë në pacientë me SSHT2 dhe vonojnë progresin në SSHT2 te pacientët në rrezik.<sup>25</sup>

\* **Medikamentet që nuk gjinden në listen esenciale të barërave të Republikës së Kosovës**

#### **4.4.2 Antidiabetikët oral**

##### **4.4.2.1 Pyetja 6 - Cili është medikamenti i zgjedhjes së parë në trajtimin farmakologjik të SSHT2?**

**Rekomandimi:**

**Rekomandohet si zgjedhje e parë e medikamentit në shërimin farmakologjik të SSHT2 të jetë metformina nëse nuk ka kundërefekt dhe nëse përballohet mirë (1A).**

**Propozohet që të shqyrtohet përdorimi i metforminës në formulim me lirim të zgjatur\*, te pacientët tek të cilët metformina nuk është e kundërindikuar, e që nuk përballohet mirë (2B).**

\* **Medikamentet që nuk gjinden në listen esenciale të barërave të Republikës së Kosovës**

Te personat me SSHT2 intervenohet me trajtim farmakologjik kur principet themelore të shërimit nuk japin rezultat e kërkuara. Gjatë zgjedhjes së barnave, përveç reduktimit të peshës trupore dhe ndryshimit të shprehive jetësore, medikamenti i parë i zgjedhjes është metformina <sup>1,25,26</sup> e nevojshme është që të përdoret në fazat më të hershme të shërimit nëse nuk ka kundërindikacione. Për shërimin farmakologjik të SSHT2 metformina e mundëson veprim hipoglikemikë efikas dhe afatgjatë me një rrezik shumë të ulët të zhvillimit të hipoglikemisë dhe me ndikim të duhur në masën trupore pa marr parasysh indeksin ekzistues të masës trupore <sup>29,44,45</sup> Metformina, gjithashtu, e zvogëlon rrezikun nga komplikimet makro dhe mikro vaskulare <sup>29,46</sup> Për shkak të përparësive të cekura, në persona ku paraqiten efektet anësore gastrosintestinale pavarësisht titrimit gradual të dozës, duhet të shqyrtohet përdorimi i formulimit me lirim të zgjatur ashtu që të përmirësohet përballueshmëria <sup>47-49</sup>

Pjesëtarja e grupit të biguanideve, metformina, është standard i artë në mjekimin e DM tip 2 me reduktimin e peshës trupore, dietën diabetike dhe ushtrimet e rregullta trupore. Mekanizmi i veprimit të saj përfshin së pari zvogëlimin e prodhimit të glukozës në mëlqi,

me inhibimin e glikoneogjenezës dhe glikogjenolizës, pastaj vepron në muskuj me rritjen e ndieshmërisë në insulinë, me përmirësimin e hyrjes dhe shfrytëzimit të glukozës në qelizat periferike si dhe ngadalësimin e absorbimit të glukozës në zorrë. Kështu ndieshmëria e përmirësuar indore në insulinë tërthorazi mund ta përmirësojë veprimin e qelizave beta. Veprimi terapeutik i metforminës linearisht varet nga doza. Efikasitetin më të lartë në uljen e vlerave të HbA1c e ka doza prej 2000 mg/ditë, ndërsa veprimi i rëndësishëm statistikiqisht arrihet me të gjitha dozat prej 500 mg/në ditë e më lart. Ulja e glikemisë esull gjithashtu varet nga doza e aplikuar, por veprimi statistikiqisht është i rëndësishëm pas 1000 mg/ditë. Me aplikimin e monoterapisë, metformina ka veprim të fortë hipoglikemik, i cili krahasohet me (derivatet e sulfoniluresë,glitazoni) ose më të lartë se sa me aplikimin e barërave tjera për mjkeim të DM tip 2 (inhibitorët e alfaqglukozidazës, DPP-4-inhibitorët).

Në studimet klinike aplikimi i metforminës ndërlidhet ose me masën trupore stabile ose me humbjen e moderuar të saj.<sup>50,51</sup> Pasiqë mekanizmi i veprimit nuk ndikon në insulinë, hipoglikemitë janë shumë të rralla.<sup>52</sup> Më së shpeshti lajmërohen efektet anësore gastrointestinale si: humbje e oreksit, mundim, fryerje barku, barkqitje dhe ndjenjë e shijes së metalit në gojë. Në shumicën e të sëmurëve ato janë kalimtare dhe në vetëm 5% të rasteve vjen deri te ndërprerja e terapisë.

Metformina në formulimin e lirit të zgjatur ka apsorvim të zgjatur, që në studimet klinike ndërlidhet me tolerancë më të mirë. Efekti anësor më i rrallë, por më i rëndë është acidoza laktike. Aplikimi është i kontraindikuar te ketoacidoza diabetike, koma diabetike, gjendjet të cilat mund të shkaktojnë hipoksi indore si insuficiencia respiratore dhe kardiake, infarkti akut i miokardit, shoku, insuficiencia e heparit, intoksikimi akut alkololik, alkololizmi. Edhe pse kontraindikimi vlen edhe në insuficiencën renale ose crregullimin e funksionit të veshkës (klirensi i kreatininës <60 mL/min), respektivisht edhe në të gjitha gjendjet të cilat mund ta ndryshojnë funksionin renal si psh dehidrimi, infeksionet e rënda dhe shoku, rezultatet e studimeve kohorte opservuese kanë treguar se aplikimi i metforminës arsyetohet me shtyerjen e kufirit të dëmtimit të funksionit renal. Veçanërisht është me rëndësi për faktin që, me kufi të tillë të rreptë, një numër i madh i pacientëve që do të përfitojnë, u mohohet kjo lloj terapie. Në përputhje me këtë rekomandimet e reja shkojnë në drejtim të asaj që te personat me dëmtim mesatar renal (e GFR 30-59 mL.min/1.73m<sup>2</sup>) mund t'iu rekomandohet metformina me rregullim eventual të dozës dhe kontrollimin e funksionit renal. Te personat me dëmtim të rëndë të funksionit renal (eGFR<30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) aplikimi i metforminës ka kontraindikim absolut.

#### **4.4.2.2 Pyetja 7 - Si duhet të veprohet nëse pas 3 muajve të trajtimit me dozë maksimale të metforminës, nuk arrihet qëllimi dhe vlera e caktuar të hemoglobinës së glukolizuar?**

##### **Rekomandimi:**

**Rekomandohet që të shtohet një hipoglemik tjetër oral, agonist i GLP-1- receptorëve\* ose insulinë, te të sëmuret te të cilët pas tre muaj shërimi me një hipoglikemik oral me dozë të plotë nuk është arritur qëllimi dhe vlera e caktuar e hemoglobinës së glikolizuar(1A).**

Nëse me monoterapi nuk arrihet rregullimi i glikemisë i kënaqshëm pas tre muajve, hapi tjetër është shtimi edhe i një hipoglikemiku tjetër oral ose hipoglikemiku jonisulinik tjetër me mekanizmat plotësues të veprimit.<sup>26,53,54,55</sup> Në këtë mënyrë, mesatarisht mund të pritet ulja e mëtejme e HbA1c prej përafërsisht 1%.<sup>44,56</sup>

##### **Inhibitorët e a-glukozidazës\***

Inhibitorët e a-glukozidazës (akarboza)\* nuk janë hipoglikemikë në plot kuptimin e fjalës sepse nuk veprojnë drejtpërdrejtë në patofiziologjinë e sëmundjes së sheqerit dhe nuk e ulin drejtpërdrejtë nivelin e glukozës në plazmë. Veprimi i tyre ka të bëjë me zvogëlimin e absorbimit të glukozës nga zorrët e holla, ku me inhibimin e pjesërishëm të enzimit alfa-glukozidazë e ngadalësojnë zërthimin e sheqernave të përbëra dhe me këtë zvogëlojnë absorbimin nga zorra e hollë. Pasi që në zorrën e trashë enzimet e bakterieve i zbërthejnë këto sheqerna dhe megjithatë vjen deri te absorbimi i një sasive të glukozës, këto barna megjithatë kanë efekt të kufizuar si monoterapi në DMT2 dhe duhet të kombinohen me hipoglikemikët e tjerë oral.

Për shkak të zërthimit bakterial të një sasive të madhe të sheqernave në zorrën e trashë, më tepër se 30% të pacientëve kanë efekte anësore të theksuara të traktit digjektiv: fryrje, gazra, gërqe apo barkqitje. Edhe pse efektet anësore të këtij grupi të barnave nuk janë të rënda, ata në masë të madhe mund t'a pengojnë të sëmurin në kryerjen e aktiviteteve të tij të përditshme dhe mund të jenë shkaktar i ndërprerjes së tyre.

**\* Medikamentet që nuk gjinden në listen esenciale të barërave të Republikës së Kosovës**

##### **Derivatet e sulfoniluresë dhe glinidet**

Derivatet e sulfoniluresë (SU) janë sekretagog të insulinës, të cilët e stimulojnë lirimin e insulinës nga  $\beta$  qelizat e pankreasit. Veprimi i barnave nga ky grup bazohet në stimulimin e qelizave  $\beta$  për tajimin e insulinës, pamvarsisht nga glukozja: në hiperglikemi, por edhe në normoglikemi dhe hipoglikemi. Prandaj, veprimi i tyre mvaret nga ekzistimi i qelizave  $\beta$  të pankreasit<sup>57</sup>. Edhe pse këto barna e ulin nivelin e glikemisë më së shumti nga të



gjithë hipoglikemikët oral <sup>44,58</sup> përkeqësimi i funksionit të  $\beta$  qelizave të pankreasit dhe me këtë edhe zvogëlimi i efektit të këtyre barnave, pason shumë më shpejtë në krahasim me grupet tjera ta barnave <sup>59</sup>.

Glibenklamidi\* është bari më i vjetër nga ky grup. Për te ekzistojnë faktet për zvogëlimin e rrezikut nga komplikimet mikrovaskulare, por studimet observuese dhe disa metaanaliza të tyre tregojnë për veprimin joadekuat të glibenklamidit dhe të disa derivateve të tjerë të sulfoniluresë në zemër dhe në mortalitetin nga sëmundjet e zembrës. Kjo është vërejtur sidomos kur barnat e lartpërmendur janë përdorur në kombinim me metforminën si dhe tek personat me sëmundje ekzistuese të zembrës, por kjo nuk është vërtetuar në studimet-hulumtime të kontrolluara <sup>60,61</sup>. Proceset patofiziologjike të këtyre dukurive nuk janë të njohura-sqaruara deri në fund, por ekzistojnë disa mekanizma potencial që mund të jenë të kyqur. Derivatet e sulfoniluresë shkaktojnë edhe rritje të masës trupore, sidomos përmes grumbullimit të indit dhjamor visceral <sup>29,62</sup>. Grumbullimi i indit dhjamor visceral e rrit rezistencën insulinike, ndikon negativisht në faktorë të tjerë të rrezikut (profili yndyror, CRP shumë i ndijshëm – hsCRP), bie deri te rritja e TA dhe deri te rritja e dukshme e morbiditetit dhe mortalitetit kardiovaskular. Sasia e indit dhjamor visceral e matur me CT është prediktor shumë i rëndësishëm i sëmundjes së arterjeve koronare <sup>63,64</sup>.

Derivatet e sulfoniluresë i stimulojnë qelizat  $\beta$  të pankreasit për të tajuar edhe proinsulinë <sup>65</sup>. Raporti në mes të insulinës dhe proinsulinës është tregues i funksionimit të qelizave  $\beta$  <sup>66</sup>, kurse koncentrimi absolut i proinsulinës në plazmë është tregues i rrezikut KV <sup>67,68</sup>. Përveq kësaj, disa derivate të sulfoniluresë lidhen në mënyrë selektive dhe veprojnë në kanalet e K ATP të ndjeshme, në membranën e qelizave  $\beta$  (psh gliklazidi), derisa të tjerët (psh glibenklamidi\*) mund të lidhen edhe në vendet e ngjajshme të qelizave të muskulaturës së zembrës dhe endotelit <sup>69</sup>. Në këtë mënyrë, veprojnë në mekanizma endogjen të cilët sigurojnë funksionim të rregullt të SKV, respektivisht e bllokojnë procesin e adaptimit në kushtet e ishemisë <sup>70,71</sup>.

Mjekimi me derivatet e sulfoniluresë mund të shkaktojë paraqitjen e hipoglikemisë. Kjo më së paku ndodh gjatë përdorimit të gliklazidit, kurse më së shpeshti gjatë përdorimit të derivateve të vjetra të sulfoniluresë, siq është glibenklamidi <sup>72</sup>.

Pasi që derivatet e sulfoniluresë kryesisht ekskretohen përmes veshkëve, duhet patur kujdes tek personat me funksion të dëmtuar të veshkëve, pasi që hipoglikemitë për shkak të marjes së derivateve të sulfoniluresë tek këta persona janë shumë më të shpeshtë dhe mund të zgjasin shumë <sup>58,72</sup>. Përrjashtim bënë në këtë aspekt preparati i quajtur glikvidon\*, derivat i gjeneratës së dytë të sulfonilureve, i cili shumë shkurt e ul nivelin e glikemisë në plazmë dhe ekskretohet në formë metaboliti përmes biles dhe shumë pak përmes

veshkëve. Prandaj, është i përshtatshëm për përdorim tek të moshuarit dhe tek personat me funksion të dëmtura të veshkëve <sup>73</sup>.

Duke marrë për bazë qmimin e ultë në përgjithësi të derivateve të sulfoniluresë dhe në rastet kur gjendja shëndetësore e pacientit e lejon, është e arsyeshme rekomandimi i tyre.

Përmes të ashtuquajturave **glinide (meglitinidet)**, stimulimi i tajimit të insulinës nga qelizat  $\beta$  të pankreasit është shumë më i shpejtë dhe pasohet me veprim të shkurtë dhe intenziv. Prandaj glinidet jipen mu para ushqimit apo me ushqim. Kjo mënyrë e dozimit dhe spektri gjërë i dozimit mund të jenë edhe e meta kryesore sepse nënkuptojnë marjen e shumë tabletave gjatë ditës, bashkë me terapitë e tjera, të shumta, për mjekimin e komorbiditeteve. Edhe pse hipoglikemia është një nga efektet anësore kryesore të glinideve, për shkak të gjysëmjetës së shkurtër në disa hulumtime të kontrolluara ka qenë dukshëm më e rallë sesa tek derivatet e sulfoniluresë <sup>74</sup>.

**\* Medikamentet që nuk gjinden në listen esenciale të barërave të Republikës së Kosovës**

#### **Inhibitorët e enzimit dipeptidil – peptidazës 4\***

Inhibitorët e enzimit dipeptidil – peptidazës 4 (DPP-4)\* janë grup i barnave oral hipoglikemik të cilët e inhibojnë zbërthimin e hormoneve endogjene inkretine GLP-1 dhe GIP. Me rritjen e koncentrimin të inkretinëve aktiv në plazmë, këto barna shkaktojnë lirimin e insulinës dhe e ulin nivelin e glukagonit varsisht nga koncentrimi i glukozës në plazmë. Ky lloj inhibimi selektiv i lartë i enzimit DPP-4 mund të rrisë nivelin e GLP-1 aktive gadi dyfish në krahasim me vlerat fillestare dhe mvaret nga sekretimi endogjen i hormoneve <sup>75,76</sup>.

Merrin me rrugë perorale dhe tek personat me SSHT2 e përmirësojnë rregullimin e glikemisë. Veprimi është gadi i njëjtë në tërë grupin e këtyre barnave. Sipas rezultateve të metaanalizës së hulumtimeve klinike, inhibitorët DPP-4\* e ulin nivelin e HbA1C mesatarisht prej 0.65 deri 0.8% <sup>76-80</sup>. Ato tolerohen mirë dhe pasi që mekanizmi i veprimit të tyre mvaret nga niveli i glukozës, paraqitja e hipoglikemisë mund të jetë shumë e rallë apo si pasojë e efektit të barit tjetër gjatë terapisë së kombinuar.

Efektet anësore gastrointestinale (mundimi, vjellja, barkqitja, dhembja abdominale) janë të njëjta si në placebo. Mund të vërehet një rritje e lehtë e incidencës së nazofaringjiteve, ITU, artralgjive dhe kokëdhembjeve. DPP-4 inhibitorët\* nuk shtojnë peshë tek personat me SSHT2, respektivisht kanë efekt neutral në krahasim me grupin placebo gjatë hulumtimeve klinike <sup>76-80</sup>.

Rezultatet e hulumtimeve të mëdha klinike të cilët janë të dizajnuar për të vlerësuar efektet afatgjata të DPP-4 inhibitorëve\* në dukuritë kardiovaskulare tek personat me DMT2, aktualisht janë në dispozicion vetëm për alogliptin\*, saksagliptin\* dhe sitagliptin\*<sup>81-84</sup>. Nuk janë gjetur dallimet në rezultatet kardiovaskulare në krahasim me grupin placebo, për asnjë bar që është hulumtuar. Në hulumtimin klinik me saksagliptin\* është vërejtur rritje statistikisht e rëndësishme e hospitalizimeve për shkak të insuficiencës kongjestive të zemrës (3,5% v.s. 2,8%,  $p=0,007$ )<sup>82,83</sup>. Pasi që kjo përcjellje ka zgjatur relativisht shkurt, kurse në analizën e rezultateve janë vërejtur dukurit të shumta kontraverze, janë analizuar edhe të gjitha bazat e të dhënave në dispozicion dhe kështu sinjalet e pasigurta në to nuk janë vërtetuar<sup>85,86</sup>. Pavarësisht faktit se as rezultatet e hulumtimeve klinike me DPP-4 inhibitorët\* e tjerë nuk e kanë vërtetuar lidhjen me rastet e shtuara të insuficiencës së zemrës, duhet patur kujdes tek pacientët me insuficiencë ekzistuese të zemrës, deri sa nuk dalin rezultatet e hulumtimeve klinike të tjera që janë duke u kryer.

**\* Medikamentet që nuk gjinden në listen esenciale të barërave të Republikës së Kosovës**

### **Agonistët e GLP-1 receptorëve\***

Agonistët (mimetikët dhe analogët) e GLP-1 receptorëve\* lidhen për GLP-1 receptorët duke e aktivizuar atë dhe kështu ndikojnë (stimulojnë) në tajimin e insulinës nga qelizat  $\beta$  të pankreasit, varësisht nga niveli i glukozës në gjak. Aplikohen me rrugë subkutane. Për shkak të dallimit në strukturën molekulare me hormonet endogjene inkretine, këto barna janë të qëndrueshme-rezistente ndaj zbërthimit me DPP-4 enzimin dhe kjo rezulton me zgjatjen e kohës së gjysëmzbërthimit në plazmë. Ky mekanizëm i veprimit mundëson arritjen e efektit farmakologjik shumë më të fortë në krahasim me GLP-1 endogjen me dozë të njëjtë, sepse koncentrimi i arritur i GLP-1 mund të jetë më shumë se 8 herë. Mekanizmi shtesë i uljes së nivelit të glikemisë nënkupton edhe zbrazjen e ngadalësuar të ushqimit nga lukthi dhe si pasojë glukozja kalon më ngadalë në gjak.

Barnat e caktuara nga ky grup kanë efekte të ndryshme farmakokinetike dhe farmakodinamike dhe efekte të ndryshme në stimulimin e qelizave  $\beta$  të pankreasit dhe në inhibimin e tajimit të glukagonit, zbrazjen e lukthit dhe zvogëlimin e oreksit, gjë që nënkupton qasje individuale në mjekimin me këto barna.

Ekzistojnë:

- agonistët e GLP-1 receptorëve me veprim të shkurtë \*(**eksenatid\*** dhe **liksisenatid\***) të cilët kanë gjysëmkohë të shkurtë të zbërthimit dhe eliminimit. Përdoren një orë para ushqimit, 1 apo 2 herë në ditë

- agonistët e GLP-1 receptorëve me veprim të zgjatur \*(eksenatid në formë të lirimit të ngadalshëm, liraglutid\*, albiglutid\*, dulaglutid\*) të cilët gjysëmkohe e zbërthimit dhe eliminimit shkon nga 12 orë deri në disa ditë. Përdoren 1 herë në ditë apo 1 herë në javë, në cfarëdo kohe, pamvarësisht nga ushqimi.

Hulumtimet klinike të kontrolluara me agonistët e GLP-1 receptorëve\* dëshmojnë për efektin e tyre në uljen e HbA1C mesatarisht nga 0,75% -1,5% dhe pa rrezik të shtuar për hipoglikemi<sup>87-91</sup>. Agonistët e GLP-1 receptorëve me veprim të shkurtër\* kanë efekt më të mirë në uljen e glikemisë postprandiale. Agonistët e GLP-1 receptorëve me veprim të zgjatur\* kanë efekt më të mirë në uljen e glikemisë esull dhe kështu shumica e pacientëve që trajtohen me to i arrijnë vlerat e caktuar të HbA1C deri në 7%.

Përdorimi i agonistëve të GLP-1 receptorëve\* është i lidhur me **zvogëlimin e peshës trupore** prej **2.8 kg - 4.8 kg**, me c'rast agonistët e GLP-1 receptorëve me veprim të zgjatur\* kanë efekt pak më të mirë në këtë aspekt. Ulja e peshës trupore është më e madhe sa më i madh të jetë IMT (indeksi masës trupore, anl. BMI-Body mass index ) në fillim. Ulja e peshës trupore dhe e masës dhjamore është pasojë e zvogëlimit të oreksit dhe marrjes së zvogëluar të kalorive-energjisë. Efektet tjera shpesh, pozitive, në mjekimin e pacientëve me SSHT2 kanë të bëjnë me faktorët e rrezikut të SKV. Këto janë: ulja e peshës trupore, ulja e TA dhe përmirësimi i profilit të lipideve. Ulja mesatare e vlerave të TA, sipas studimeve klinike sillet mesatarisht nga 2 mmHg - 8 mmHg<sup>92,93</sup>.

Efektet anësore më të shpeshta dhe të pritura gjatë mjekimit me agonistët e GLP-1 receptorëve\* janë: mundimi, vjellja, kokëdhembja dhe barkqitja. Këto efekte anësore janë pak më të rralla tek agonistët e GLP-1 receptorëve me veprim të shkurtër\*.

Analiza e hulumtimeve klinike kanë treguar rritje të rrezikut për pankreatit akut, gjë që është vërtetuar edhe me praktikën klinike<sup>94,95</sup>. FDA (Food and Drug Administration) dhe EMA (European Medicines Agency) nuk e kanë publikuar mendimin përfundimtar të lidhjes shkak-pasojë ndërmjet terapisë me inkretik dhe pankreatitit, për shkak të jokonsistencës së të dhënave. Edhe pse të dhënat e grumbulluara tregojnë për sigurinë e trajtimit, edhe më tutje pankreatiti do të konsiderohet si efekt anësor i mundshëm i trajtimit, derisa nuk sigurohen më shumë të dhëna. Të dy agjencionet e lartpërmendura vazhdojnë t'i përcjellin shenjat e sigurisë<sup>96</sup>.

**\* Medikamentet që nuk gjinden në listen esenciale të barërave të Republikës së Kosovës**

### **SGLT-2 inhibitorët\***

SGLT-2 inhibitorët\* paraqesin grupin më të ri të barnave (*sodium – glucose cotransporter 2*). Këto barna zvogëlojnë reabsorbimin e glukozës së filtruar, e zvogëlojnë prapë prapë veshkor për glukozë dhe në këtë mënyrë shtojnë ekskretimin e glukozës përmes urinës

dhe e ulin koncentrimin e glukozës në plazmë <sup>97,98</sup>. Meren në formë tabletash, një herë në ditë.

Efekti diuretik i tyre shkakton uljen e TA sistolik dhe diastolik (2-4 / 1-2 mmHg), kurse ekskretimi i shtuar i glukozës përmes urinës rezulton me humbje të energjisë dhe zvogëlim të peshës trupore (mesatarja 2 kg). Hulumtimet klinike kanë treguar efekt të mirë të këtyre barnave dhe tolerancë të mirë në mjekimin e personave me SSHT2, pamvarësisht kohëzgjatjes së sëmundjes dhe funksionit të qelizave  $\beta$  të ishujve Langerhans <sup>99-102</sup>.

Sipas rezultateve të metaanalizës së hulumtimeve klinike, SGLT-2 inhibitorët\* e ulin nivelin e HbA1C mesatarisht prej 0.5 deri 1.0% dhe shumica e pacientëve i arrijnë vlerat e caktuar për HbA1C, < 7%. Po ashtu, nuk ka rrezik të shtuar për hipoglikemi gjatë përdorimit të këtyre barnave <sup>99-102</sup>. Prandaj, janë të përshtatshëm për përdorim në cilëndo fazë të mjekimit të personave me SSHT2.

Sipas publikimit të rezultateve më të reja të hulumtimeve klinike ku është hulumtuar dhe analizuar efekti i empagliflozinës\* si terapi shtesë e pacientëve me rrezik kardiovaskular të shtuar, është treguar efekti superior i tij në ngjarjet KV <sup>103</sup>. Rezultatet kanë treguar për zvogëlim të mortalitetit KV për 38% dhe zvogëlim të të gjitha shkaqeve të vdekjes për 32% në krahasim me placebo. Po ashtu, është zvogëluar (statistikisht dukshëm) numri i hospitalizimeve për shkak të insuficiencës kongjестive të zemrës (për 35%)<sup>103</sup>. Efektet e lartpërmendura për momentin janë të vetmet nga të gjithë hipoglikemikët oral dhe shënojnë një përparim të dukshëm në mjekimin e personave me SSHT2.

Efektet anësore më të shpeshta të SGLT-2 inhibitorëve\* janë: kandidiaza vulvovaginale, ITU, poliuria dhe polakisuria. Për shkak të mekanizmit të veprimit në formë të ekskretimit të shtuar të glukozës përmes urinës, këto barna e indukojnë diurezën osmotike gjë që mund të bie deri te paraqitja e efekteve anësore që lidhen me zvogëlimin e volumit (psh maramendja posturale, hipotensioni ortostatik, hipotensioni). Veprimi i këtyre barnave mvaret nga funksioni i veshkëve: efekti është i zvogëluar në rastet me dëmtim të moderuar të funksionit të veshkëve. Kurse efekti mungon fare në rastet me dëmtim të rëndë të funksionit të veshkëve.

Janë vërejtur rritje reversibile të nivelit të kreatininës në serum <sup>97,98</sup>. Kurse, për shkak të ekskretimit të shtuar të Ca përmes urinës, për kanagliflozin\* kërkohet një përcjellje specifike për ta vlerësuar rrezikun nga dukuria e thyerjes së eshtrave dhe për t'u sqaruar thyerjet që kanë ndodhur në 26 javët e para të trajtimit <sup>104,105</sup>. Ulja e koncentrimin të acidit urik në serum dhe zvogëlimi i albuminurisë, po ashtu janë hasur gjatë trajtimit me SGLT-2 inhibitorë\*, edhe pse rëndësia klinike e dukurive të lartpërmendura nuk është e sqaruar

<sup>106</sup>.

Paralajmërimi i bërë së fundmi për tërë grupin e SGLT-2 inhibitorëve\* ka të bëjë me rrezikun nga ketoacidoza diabetike, sepse janë raportuar raste të rënda të ketoacidozës diabetike, me c'rast disa prej tyre kanë qenë rrezik për jetë dhe kanë përfunduar me hospitalizim. Edhe pse kjo dukuri është e rrallë dhe ka të bëjë me aplikimin *off-label* tek pacientët me SSHT1, zakonisht neglizhohet sepse simptomat në këto raste nuk janë tipike<sup>107-110</sup>. Në shumicën e rasteve janë vërejtur rritje të moderuara të nivelit të glikemisë në plazmë (nën 14 mmol/L), atipike për ketoacidozë. Janë raportuar gjithashtu edhe raste të ketoacidozës me hipoglikemi. Ka pasur edhe raste të ketoacidozës menjëherë pas ndërprerjes së SGLT-2 inhibitorëve. Mekanizmi i shfaqjes së ketoacidozës diabetike, të lidhur me SGLT-2 inhibitorët\*, ende nuk është i qartë<sup>111</sup>.

\* **Medikamentet që nuk gjinden në listen esenciale të barërave të Republikës së Kosovës**

#### **4.4.2.3 Pyetja 8 - Çka duhet patur parasysh gjatë zgjedhjes së medikamenteve në trajtimin e SSHT2?**

**Rekomandimi:**

**Propozohet që zgjedhja e farmakoterapisë t'i përshtatet nevojave dhe mundësive të personit të sëmurë nga sëmundja e sheqerit, duke marr parasysh efikasitetin, komorbiditetet, çmimet, ndikimin në masën trupore dhe rrezikun nga hipoglikemia (2D) .**

Nëse metformina është e kundëriindikuar ose nuk përballohet, nevojitet që të zgjedhet një hipoglikemik tjetër oral apo një hipoglikemik joinsulinik tjetër, varësisht nga nevojat individuale të personave me sëmundje të sheqerit tip 2. Para së gjithash, me rëndësi është të merret parasysh efekti i medikamentit në glikemi dhe të gjithë faktorët të cilët ndikojnë në suksesin e shërimit: rreziku nga hipoglikemia, efektet anësore, prezenca e sëmundjeve të tjera te pacienti si dhe çmimi<sup>32,44, 112</sup> .

Sipas rezultateve të studimeve klinike, efikasiteti i medikamenteve orale dhe hipoglikemikëve tjerë joinsulinikë në zvogëlimin e glikemisë përgjithësisht është i lartë me përdorimin e: metforminës, agonistëve të GLP-1- receptorëve\*, derivateve të sulfoniluresë, glinideve dhe tiazolidindioneve \*(ulja e pritshme HbA1c:1,0-1,5%); efekt më i ultë do të arrihet me hipoglikemikë tjerë joinsulinik (ulja HbA1c:0,5-1,0%) (tabela 4)<sup>44,113</sup>. Megjithatë, ky efekt hipoglikemik është individual dhe varet nga vlera fillestare e HbA1c-së.

**Tabela 4:** Paraqitja e karakteristikave themelore të medikamenteve për shërimin e sëmundjes së sheqerit - hipoglikemikët oral

<b>Grupi</b>	<b>Përbërësi aktiv i veprimt</b>	<b>Efekt i primar fiziologjik</b>	<b>Efikasiteti (HbA1c)</b>	<b>Rreziku nga hipoglikemia</b>	<b>Ndikimi në masën e trupit</b>	<b>Përdorimi te funksioni i dëmtuar i veshkëve</b>	<b>Përdorimi te funksioni i dëmtuar i mëlçisë</b>
<b>Bigvanide</b>	metformina	Zvogëlimi i prodhimit të glukozës në mëlçi	i fortë	i ulët	Neutral / humb	përshtatje e dozës-stadi 3a	kundëringkohet
<b>Derivatet e sulfoniluresë</b>	Glibenklamidi*	Stimulimi i sekretimit të insulinës	i fortë	mesatarisht	rritje	kundëringkuar-stadi 3b	dëmtimirendë-kunderindkohet
	gliklazidi						
	glimepiride						
	Glikvidoni*			mesatarisht/i ulët	Rritje / neutral	Nuk nevoitet përshtatje doze	
<b>Inhibitorët e alpha glukozidazës</b>	Akarboza*	Ngadalësimi i zbrërthimit dhe apsorimit të KH	mesatar	i ulët	neutral	kundëringkuar-stadi 3b	dëmtimirende-kunderindkohet
<b>Tiazolidinedionet</b>	Pioglitazone*	Rregullimi i ndijshmërisë së insulinës	i fortë	i ulët	rritje	përshtatje e dozës-stadi 3b	kunderindkohet
<b>Glinidet</b>	Repaglinide	Stimulimisekretimit të insulinës	i fortë (postprandiale)	mesatarisht	rritje	kundëringkuar-stadi 5	dëmtimirende-kunderindkohet
	Nateglinide*						
<b>Agonistët e GLP-1 receptorëve</b>	Exenatide*	Stimulim i sekretimit të insulinës (glukozëimvarur), nhibimi i sekretimit të glukagonit, ngadalsim i zbrazjes së lukthit, ndjenja e ngopjes	i fortë (postprandiale)	i ulët	humbja e peshës	kundëringkohet-stadi 3b	nukështë e nevojshmetepërshtatje aedozës
	Liraglutide*		i fortë				
	Lixisenatide*		posprandiale			Mbikëqyrja - stadi 3a	
	Albiglutide*		i fortë			kundëringkohet-stadi 3b	
	Dulaglutide*		i fortë				
<b>DPP-4 inhibitorët</b>	Sitagliptin*	Stimulim i sekretimit të insulinës (i mvarur prej glukozës), inhibimi i sekretimit të glukagonit (i mvarur prej glukozës)	mesatar	i ulët	neutral	përshtatje e dozës- stadi 3b	dozanukështë e nevojshmetepërshtatjet
	Vildagliptin*					përshtatje e dozës- stadi 3b	kundëringkohet
	Saksagliptin*					përshtatje e dozës- stadi 3a	dozanukështë e nevojshmetepërshtatjet
	Linagliptin*					Nuk nevoitet përshtatje e dozës	dozanukështë e nevojshmetepërshtatjet
	Alogliptin*					përshtatje e dozës- stadi 3b	tedemtimirende-kunderindkohet
<b>SGLT-2 inhibitorët</b>	Canaglifozin*	Zvogëlimi i resorbimit të glukozës në veshkë, rritja e glukozurisë	i mesëm	i ulët	humbje	përshtatje e dozës - stadi 3a	tedemtimirende-kunderindkohet
	Dapaglifozin*					përshtatje e dozës - stadi 3a	tedemtimirendepërshtatje e dozës
	Empaglifozin*					përshtatje e dozës - stadi 3a	tedemtimi i rende-kunderindkohet

\* Medikamentet që nuk gjinden në listën esenciale të barërave të Republikës së Kosovës

### 4.4.3 Insulinat

#### 4.4.3.1 Pyetja 9 - Në cilat raste mund të jepet insulina me ose pa barna të tjera, te të sëmurët e sapodiagnostikuar me SSHT2?

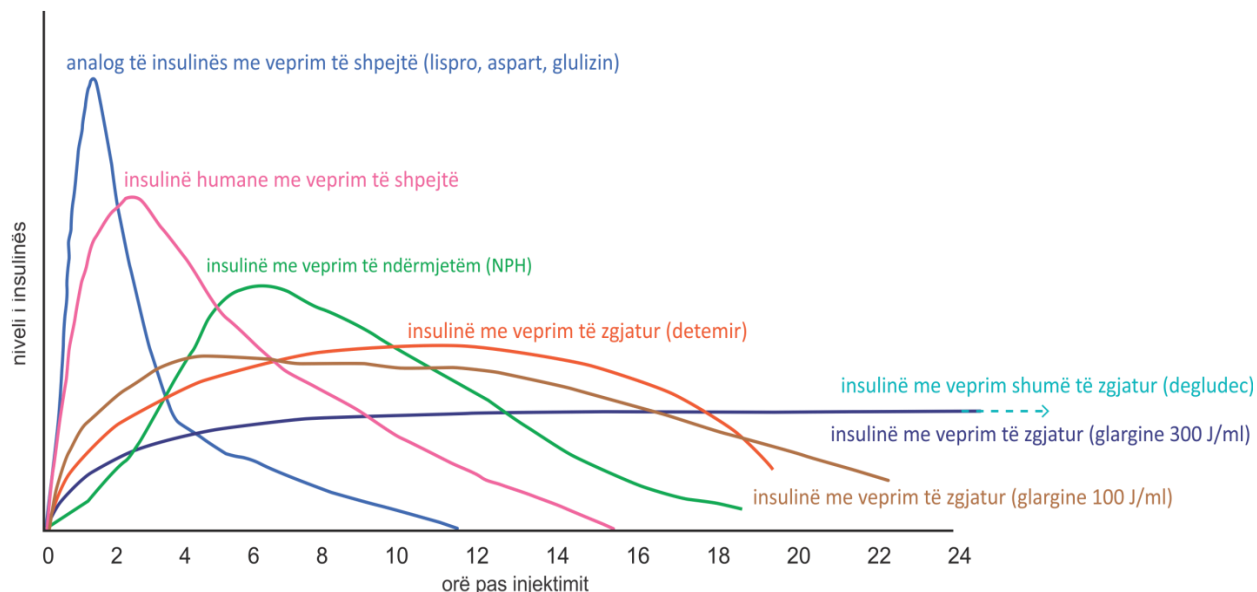
##### Rekomandimi

**Propozohet që të shqyrtohet fillimi i terapisë së insulinës me barna tjera ose pa to, te personat me sëmundjen e sheqerit të sapodiagnostifikuar me vlera të larta të glikemisë ose hemoglobinës së glikolizuar (HbA1c  $\geq 10\%$ ) (2D).**

Përgaditjet insulinike prodhohen me ADN teknologji, prej nga përfitohet strukturë rekombinante humane, por janë në dispozicion edhe analogët e përfituar nga modifikimi i molekulës së insulinës humane <sup>114</sup>.

Përveç në indikacionet e rralla për marrje intravenoze, zakonisht, insulina jepet subkutan/nën lëkurë. Preparatet insulinike zakonisht klasifikohen në bazë të performancës dhe kohëzgjatjes së veprimit të tyre<sup>115-119</sup>.

Në përgjithësi preparatet insulinike ndahen në preparate me veprim të shpejtë, me veprim mesatar (të ndërmjetëm), me veprim të gjatë si dhe me veprim bifazik (figura 3).



**Figura 3.** Profili tipik i aktivitetit të secilës Insulinë

Te personat të cilët kur vendoset diagnoza e sëmundjes së sheqerit është vërtetuar vlera e lartë e hemoglobinës së glikolizuar (HbA1c $\geq 9\%$ ) e arsyeshme është që të shqyrtohet fillimi i terapisë së dyfishtë me hipoglikemikë oralë dhe hipoglikemikë të tjerë joinsulinik <sup>26,53,54,55,120</sup>. Gjithashtu në personat të cilët kanë koncentrim të dukshëm të lartë glukozës



në plazmë (si shembull  $\geq 16$  mmol/L) ose HbA1c  $\geq 10\%$  me siptomeve të theksuara të hiperglikemisë e arsyeshme është që të fillohet trajtimi me insulin.<sup>26,53,54,55,120</sup>

#### **4.4.3.2 Pyetja 10 - Kur duhet të fillohet përfundimisht trajtimi me insulin në SSHT2, tek personat të cilët nuk arrijnë vlerën e synuar të hemoglobinës së glikolizuar?**

##### **Rekomandimi**

**Për shkak të natyrës progresive të sëmundjes, rekomandohet përfundimisht të shqyrtohet aplikimi i insulinës tek personat me sëmundjen e sheqerit tip 2, të cilët nuk arrijnë vlerën e synuar të hemoglobinës së glikolizuar (1B).**

Terapia insulinike tek sëmundja e sheqerit tip 2 është e nevojshme atëherë kur nën trajtimin maksimal të kombinimit të hipoglikemiantëve joinsulinik oral dhe të tjerë nuk arrihet rregullimi i glikemisë së dëshiruar; tek të sëmurët (e patrajtuar ose të trajtuar me barna për sëmundjen e sheqerit) të cilët me simptoma kanë vlerë të lartë të hemoglobinës së glukolizuar (HbA1c  $> 10\%$ )<sup>26,53-55,121,122</sup>.

Përfundimisht, fillimi i terapisë insulinike, përveç në vlera të larta të hemoglobinës së glukolizuar (HbA1c  $> 10\%$ ), duhet të fillohet edhe tek të sëmurët me funksion të dëmtuar të mëlçisë dhe/ose veshkave të cilat e kufizojnë marrjen e hipoglikemiantëve oral dhe barnave tjerë joinsulinik, si dhe tek të sëmurët e hospitalizuar dhe ata me sëmundje akute interkurente me sëmundje të sheqerit<sup>26,53-55,121,122</sup>. Ashtu siç është rasti me shumicën e personave me sëmundje të sheqerit tip 2 tek të cilët është prezent sekretimi endogjen i insulinës ashtu edhe në stadet e avancuara të sëmundjes, fillimi i trajtimit nuk duhet të jetë kompleks dhe kërkues/ambicioz siç është rasti tek sëmundja e sheqerit tip 1<sup>123</sup>. Ashtu që fillimi i trajtimit me insulin varion kryesisht nga niveli i sekretimit të ruajtur të insulinës endogjene, rezistencës insulinike periferike dhe prodhimit të glukozës në mëlçi<sup>124</sup>.

#### **4.4.3.3 Pyetja 11 - Cili lloj i insulinës dhe sa herë në ditë ju propozohet të sëmurëve, të cilët nuk e arrijnë vlerën e synuar të glikemisë me kombinimin e hipoglikemikëve oral në dozë të plotë?**

##### **Rekomandimi**

**Propozohet që t'iu ipen një ose dy injeksione në ditë insulinë bazale të sëmurëve të cilët nuk e arrijnë vlerën e synuar të glikemisë në kombinim me hipoglikemik oralë në dozë të plotë (2D).**

Trajtimi me insulinë fillimisht fillon me doza të vogla (si për shembull 0.1-0.2 nj./ KG/ ditë) edhe pse në gjendjet e hiperglemisë së lartë të theksuar dhe te personat e trashë është e arsyeshme që të përdoren edhe doza më të mëdha të insulinës. Më e përshtatshme për të sëmurin është aplikimi i shemës së terapisë me një injeksion të insulinës bazale në ditë me mbajtjen e metforminës dhe/ose hipoglemikut tjetër i cili përpara ka qenë i përdorur në trajtim (e ashtuquajtura bazal-oral skema). Koha e përdorimit atëherë varet prej ritmit ditor të pacientit dhe profilit të tij glikemik <sup>26,53-55,125</sup>

Preparatet me veprim të ndërmjetëm janë suspensione të patretshme të insulinës të kombinuara me proteinën protaminë dhe jone të zingut. Në tregun Kosovare këto janë insulina Neutral Protaminike Hagedorn (NPH). Janë të njohura gjithashtu edhe me pamjen e tyre të turbullt, ndërsa përmbajtja e tyre specifike ju mundëson fillimin e veprimit në afat prej 1 orë e gjysëm pas marrjes, veprimi maksimal arrihet në afat prej 4 deri 12 orë, përderisa veprimi i plotë i tyre zgjatë 18-20 orë. Aplikohen/merren si insulin bazale, më së shpeshti në dy doza ditore. Përdoren në formë të suspensionit prandaj është mjaft e rëndësishme që mirë të përgaditen për përdorim (të risuspendohen), për çka edhe në disa raste mund të çojë drejt rritjes së variabilitetit në absorbim dhe veprim të këtyre preparative insulinike <sup>126,127</sup>.

Analogët e insilinave bazale janë preparate me veprim të gjatë. Për shkak të veprimit të gjatë më shpesh merren një herë në ditë. Insulina e parë e tillë e prodhuar, glargin, është insulinë analoge humane me tretshmëri të vogël në pH neutral. Pas injeksionit në indin nënlëkuror tretësira acidike neutralizohet dhe krijohen mikroprecipitate prej të cilëve pandërprerë lirojnë sasi të vogla të insulinës glargin, çka siguron koncentrim të qëndrueshëm, të parashikuar të barit gjatë gjithë kohës, pa përqëndrime të pikut dhe me veprim të zgjatur <sup>127,128</sup>.

Studimet klinike tek personat me sëmundje të sheqerit tip 2 kanë vërtetuar se glargin ofron efektivitet më të madh me rritje të sigurisë për shkak të zvoglimit të rrezikut nga hipoglikemitë e natës dhe praktikitetit për shkak të dozimit një herë në ditë në krahasim me insulinën NPH <sup>129-135</sup>.

Rezultatet e këtij studimi kanë treguar që glargin nuk ka ndryshuar rrezikun relativ nga sëmundjet kardiovaskulare dhe vdekshmërinë kardiovaskulare në krahasim me mjekimin standard si dhe nuk janë vërejtuar dallime në mes glargin dhe mjekimit standard për rezultatet e arritura <sup>136</sup>.

Formulimi i ri i glargin (300 UI glargine në 1 ml)\* ka mundësuar edhe më shumë kohëzgjatjen (deri në 36 orë) si dhe veprimin stabil se sa tek marrja e glargine 100 UI/mL në mjekimin e sëmundjes së sheqerit tek të rriturit <sup>137,138</sup>. Me këtë është arritur edhe variabiliteti i rëndësishëm më i ulët në mes individëve <sup>139</sup>. Profili farmakalogjik i tillë ka mundësuar kohë fleksibile të dozimit deri në 3 orë para ose pas kohës së zakonshme të

marrjes pa ndikuar në rregullimin e glikemisë dhe incidencën e hipoglikemisë <sup>140</sup>. Rezultatet e disa studime klinike paralele kanë treguar joinferioritet në uljen e vlerave të HbA1c në raport me insulinën glargin me përmbajtje 100 UI/mL me marrje një herë në ditë <sup>141-145</sup>. Rezultatet kanë treguar 11% incidencë më të ulët të hipoglikemisë së vërtetuar në raport me glargin me përmbajtje 100 UI/mL në personat me sëmundje të sheqerit tip 2 të mjekuar me skemën terapeutike bazal-bolus (RR: 0,89; 95% CI 0,83 – 0,96), ndërsa 7% më pak në ata të mjekuar me skemën bazal-bolus ose bazal-plus skemat terapeutike (RR: 0,93; 95% CI 0,88 – 0,99)<sup>144-150</sup>. Zvoglim i rrezikut për hipoglikemi të vërtetuar të natës është gjetur në 18% të pacientëve të mjekuar me skemën terapeutike bazal-oral (RR: 0,82; 95% CI 0,68 – 0,99), ndërsa me marrjen e skemës bazal-bolus ose terapinë bazal-plus skemat terapeutike është treguar zvogëlim i rrezikut për 21% (RR: 0,79; 95% CI 0,67 – 0,93) <sup>144-150</sup>.

Insulina detemir me veprim të gjatë është insulin analoge e cila merret si insulin bazale. Veprimi i saj i zgjatur është rrjedhojë e lidhjes së fortë të molekulave mes veti të detemirit në vendin e injektimit pastaj lidhja me albumina me anë të zinxhirit anësorë të acideve yndyrore, ndërsa në indet periferike të caktuar shpërndahet më ngadal në krahasim me insulinën NPH <sup>151</sup>. Veprimi i saj zgjatë deri në 24 orë, varësisht nga doza, çka i mundëson marrjen një here ose dy here në ditë. Kombinimi me këta mekanizma të zgjatjes së veprimit i mundëson variabilitet më të pakt intraindividual të absorbimit dhe profil të veprimit i cili është në mënyrë lineare proporcional me marrjen e dozës së detemirit <sup>151-153</sup>. Studimet klinike tek personat me sëmundje të sheqerit tip 2 kanë treguar që marrja e detemirit siguron koncentrim uniform dhe të parashikueshëm të barit pa pikun maksimal të koncentrimin, prandaj variabiliteti ditore i glikemisë esëll është më i vogël me detemir në krahasim me NPH <sup>154,155</sup>. Në të njëjtën kohë, janë vërejtur edhe oscilime më të vogla në vlerave të glikemisë gjatë natës <sup>156</sup>. Të gjitha këto të dhëna të lartpërmendura janë vërtetuar në disa studime të kontrolluara klinike me anë të të cilave është treguar që marrja e detemirit në mënyrë të ndjeshme zvogëlon rrezikun e hipoglikemive të natës në krahasim me NPH <sup>154,157,158</sup>. Studimet tek personat me sëmundje të sheqerit tip 2 të mjekuar me insulin bazale kanë treguar që rregullimi i glikemisë (HbA1c) me detemir është i krahasueshëm me rregullimin e glikemisë me glargin dhe është i lidhur me më pak rritje të peshës <sup>159-161</sup>.

Insulina deglutek është, me formulim të ri të glargin, përfaqësues i gjeneratës së dytë i preparateve insulinike me veprim të gjatë. Tek ky analog insulinik bazal pas injektimit subkutan vie deri te krijimi i multiheksamerëve të tretshëm dhe të qëndrueshëm të cilët formojnë depo të insulinës në indin subkutan. Monomerët e deglutek në mënyrë të vazhdueshme ndahen nga multiheksamerët, prej nga vie deri tek lirimi i ngadalshëm dhe i pandërprerë në qarkullim <sup>162,163</sup>. Profili i tillë farmakokinetik siguron veprim më të zgjatur të barit prej 42 orëve <sup>164</sup>.

#### **4.4.3.4 Pyetja 12 - Kur duhet të intensifikohet trajtimi me insulin analoge me veprim të shpejtë?**

##### **Rekomandimi**

**Propozohet që të intensifikohet trajtimi me insulin, duke shtuar insulinën analoge me veprim të shpejt, të sëmurëve me glikemi esëll normale, por me vlera të larta të hemoglobinës së glikolizuar (2B).**

Nëse me insulinën bazale nuk është arritur rregullimi i mirë i glikemisë, nevojitet që të intensifikohet terapia, e në këtë fazë ekzistojnë disa opsione të mundshme. Para së gjithash duhet pas kujdes për nevojat individuale që përfshijnë rrethanat e jetesës dhe punës në popullatën aktive të punësuar (orari i punës, natyra e punës, ndërrimi i natës, ushqimi jo adekuat dhe jo i rregullt) si dhe prirjet individuale të disa personave me sëmundje të sheqerit të tipit 2. Njëra ndër mundësit është intenzifikimi i terapisë në dhënien e insulinës që vepron shpejt me shujtën kryesore që ti kompensohet edhe nevoja për insulinë dhe të korrigohet hiperglikemia postprandiale (shembull  $\geq 10$  mmol/L) dhe rregullimi i dobët gjatë tërë ditës. Shema e cekur e ashtuquajtur bazal- plus, mund ti shtohet të ashtuquajturës bazal – oral shemën ekzistues ose insulina me veprim të shpejt ipet në vend të një ose më shumë hipoglikemikëve oral tek kombinimet e mëparshme.

26,53-55,165,166

Kjo është mundësia e arsyeshme që të mendohet për personat që e kanë glikeminë esëll në rregull por nuk e arrin vlerën e dëshiruar të HbA1c pas tre muajve të marrjes së dozës së titruar bazale të insulinës. <sup>165</sup> ndonjëherë rritja e dozës së insulinës bazale mund ta shpie deri te hipoglikemia e natës dhe/apo interprandiale. Atëherë gjithashtu është e mundshme që ti përshtatet doza e insulinës me dhënien e insulinës të veprimit të shpejt para shujtës më të madhe bashkërisht me uljen e dozës së insulinës bazale. <sup>165</sup>

Mundësia tjetër e intenzifikimit të terapisë është edhe përdorimi i insulinave të parapërziera që janë përzierje e insulinës me veprim të shpejtë dhe insulinës me veprim të zgjatur. Përdoret dy herë në ditë në doza të përshatura nevojave të personit me sëmundje të sheqerit tip 2. Përdorimi i tyre relativisht është i thjeshtë, por ka edhe kufizime në fleksibilitet për të sëmurët . <sup>26,53-55</sup> .

Rezultatet e studimeve të reja klinike dhe analizave të tyre kanë dhënë dëshmi të duhura për mundësinë e përdorimit të agonistëve të GLP – 1 receptorëve\* në kombinim me insulinën bazale si opcion shtesë në intenzifikim të terapisë. Me ato studime është vërtetuar se kombinimi i përdorimit të agonistëve të GLP – 1 receptorëve\* në kombinim me insulinën bazale mundëson efektin e njëjtë ose më të mirë krahas me humbjen e masës trupore dhe hipoglikemi më pak në raport me terapinë e intenzifikuar me insulinat me veprim të shpejtë. <sup>167-172</sup>

Sipas kësaj, te personat ku nuk është arrit rregullimi i mirë i glikemisë me kombinimin e insulinës bazale dhe me një ose më shumë hipoglikemik oral (ashtu quajtura bazal – oral shema) është e arsyetuar intenzifikimi i terapisë me dhënien e agonistëve të GLP – 1 receptorëve\* ose insulinë me veprim të shpejt. Futja e agonistëve të GLP – 1 receptorëve\* është opcioni i vlefshëm posaqerisht te personat e trash ose te ata të cilët për arsye të caktuara nuk mund ta përdorin skemën komplekse të marrjes së disa inekcioneve të insulinës brenda ditës.

Në grupin e insulinave me veprim të shpejtë dallojmë preparatet e insulinave humane dhe preparatet e insulinave analoge (lispro, aspart, glulizin)<sup>128,173</sup>. Duke pasur parasysh fillimin e veprimit të shpejtë, këto insulina në personat me sëmundje të sheqerit tip 2 zakonisht merren para shujtave. Quhen gjithashtu edhe insulina prandiale, sepse me marrjen e tyre plotësohen nevojat për insulin para shujtave, ndërsa në skemat terapeutike merren në kombinim me insulinat me veprim të ndërmjetëm ose të gjatë, respektivisht hipoglikemikët oral.

Në preparatet e insulinave analoge është ndryshuar radhitja e aminoacideve. Për këtë nuk vie deri te agregimi i insulinave mes veti në tretësirë, çka mundëson absorbimin e tyre të shpejtë. Fillimi i veprimit të insulinave analoge pas injektimit subkutan shfaqet shpejt dhe vepron më shkurt në krahasim me insulinat humane<sup>128,174</sup>. Ndikimi në glukorregullim është i krahasueshëm, por ka më pak episode të hiperglikemive postprandiale dhe hipoglikemive interprandiale tek marrja e insulinave analoge me veprim të shpejtë në krahasim me insulinat humane.<sup>128,174</sup>

Preparatet e para-përziera insulinike janë përzierje bifazike të insulinës me veprim të shpejtë (insulin humane ose analog insulinik) dhe insulinës së njejt të kristalizuar me protamin, në këtë mënyrë përfitohet komponenta e insulinës me veprim të ndërmjetëm<sup>175,176</sup>. Suspensionet janë të kombinuara në raportet 25/75, 30/70 dhe 50/50, varësisht nga prodhuesit. Në mënyrë tipike insulinat e para-përziera analoge aplikohen menjëherë para ose gjatë shujtave eventualisht, përderisa insulinat e para-përziera humane aplikohen gjysëm ore para shujtave<sup>177</sup>. Përparësia e trajtimit me insulina të para-përziera qëndron në atë që mbulojnë nevojat për sasi insulinike bazale dhe prandiale (para shujtave). Në pacientët në të cilin objektivi nuk është arritur me trajtimin me agjentët e hipoglikemikëve dhe agjentëve të tjerë jo-insulinik është e mundur të kontrollohet glikemia me insulina të para-përziera. Rezultatet e mjekimit të tillë në kuptim të rregullimit të glikemisë në disa studime klinike janë të mira<sup>178-184</sup> ndërsa në disa të tjera janë të krahasueshme ose diçka më të dobëta se sa para trajtimit me marrjen e vetëm insulinës bazale<sup>185-188</sup>. Gjithashtu është vërtetuar që insulinat e përziera rrisin peshën trupore, por që në të njejtën kohë shkaktojnë edhe më shumë hipoglikemi të lehta (të buta)<sup>178, 182-184,189</sup>. Mjekimi me insulina të para-përziera justifikohet tek personat me HbA1c > 8.5% tek të cilët me marrjen e insulinës bazale nuk mund të arrihet rregullim i kënaqshëm i

glikemisë, por për arsye objektive apo subjektive nuk mund të bëhet mjekimi me skemën komplekse të ashtuquajtur bazal-bolus<sup>190-192</sup>. Personat të cilët tregojnë bashkpunim të mirë për marrjen e skemës bazal bolus gjithashtu mund të jenë kandidatë për mjekim me insulina të para-përziera<sup>190-192</sup>. Grupin e tretë e përbëjnë të sëmurët tek të cilët janë të pranishme relativisht vlera të ulëta të glikemisë esëll me vlera të larta të HbA1c njëkohësisht. Gjendja e tyre tregon për vlera të larta të glikemisë postprandiale, të cilat mund të jenë mirë të rregulluara me insulina të para-përziera<sup>190-192</sup>.

#### ***4.4.3.5 Pyetja 13 - Cila formë e intensifikimit të trajtimit me insulin propozohet për të sëmurët të cilët nuk i arrijnë vlerat e glikemisë të caktuar përmes kombinimit të insulinës bazale, prandiale apo insulinës së parapërzier, përkatësisht trajtimit bazal-oral?***

##### **Rekomandimi**

**Propozohet intensifikimi i terapisë së insulinës me aplikimin e trajtimit sipas skemës bazal –bolus për të sëmurët të cilët nuk i arrijnë vlerat e glikemisë të caktuar përmes kombinimit të insulinës bazale, prandiale apo insulinës së parapërzier, përkatësisht trajtimit bazal-oral (2B).**

Nëse edhe me shtimin e përdorimit të agonistëve të GLP – 1 receptorëve\* ose të një doze të insulinës me veprim të shpejtë bashkë me insulinën bazale nuk arrihet rregullimi i mirë i glikemisë, hapi tjetër i intensifikimit është me përdorimin e të ashtuquajturës bazal-bolus –skemës.<sup>26,53-55</sup> Insulina bazale titrohet sipas glikemisë esëll, ndërsa boluset me insulin me veprim të shpejtë aplikohen para shujtës, ashtu që dozat titrohen sipas vlerës së glikemisë para shujtës së ardhshme ose doza e mbrëmjes para fjetjes.<sup>193</sup> Edhe pse kjo skemë e terapisë i mundëson fleksibilitetin më preciz të kompensimit të nevojës për insulinë është e komplikueshme dhe e vështirë që të përballohet posaçërisht kur bëhet fjalë për personat e vjetër me sëmundje të sheqerit të tipit 2. Në këtë stad të sëmundjes shumica e të sëmurëve kanë rezistencë të dukshme të insulinës ashtu që është vështirë ose pothuajse e pa përdorueshme llogaritja e dozave të nevojshme të insulinës sipas sasisë së karbohidratve në ushqim si në sëmundjen e sheqerit të tipit 1.<sup>193</sup> Për këtë shkak këtyre personave kryesisht ju duhet doza më të mëdha të insulinës, e posaçërisht tek personat e trashë. Në këto raste, në terapinë bazal-bolus më së shpeshti janë shtuar medikamente nga bashkësia e tijazolidindionet\* (pioglitazon\*) që të rregullohet glikemia dhe të ulët nevoja e dozës së insulinës.<sup>194,195</sup> Por pasojat negative të këtij kombinimi mund të jenë shtimi i masës trupore shtesë, mbajtjes së lëngjeve dhe rritjes rrezikut për insuficiencë të zemrës. Ashtu që në rast të kombinimit të përmendur në këtë fazë të sëmundjes së sheqerit të tipit 2, është e nevojshme që të përdoren doza më të ulëta të pioglitazonit\* dhe rregullisht të përcillet i sëmuri.<sup>194,195</sup>

Mundësia e re është shfaqur me përdorimin e SGLT-2 inhibitorëve\* në trajtim. Me shtimin e SGLT-2 inhibitorit\* në bazal-bolus shemën e terapisë, me sukses rregullohet glikemia dhe zvogëlohet nevoja për doza të insulinës, me sigurinë më të madhe të dëshmuar.<sup>195</sup> Insulinat e koncentruara të cilat gjithashtu janë preparate të reja, mund të jenë njëra nga zgjidhjet te personat të cilët kanë nevojë për doza më të mëdha të insulinës për trajtim.<sup>196,197</sup>

Hipoglikemitë dhe rritja e peshës trupore përgjithësisht janë efektet anësore më të shpeshta të mjekimit me insulin. Incidenca e tyre dhe rëndësia klinike shpesh janë të nënvlerësuara<sup>198</sup>. Vlerësohet që 7-15% e njerëzve me sëmundje të sheqerit tip 2 të mjekuar me insulin përjeton më së paku një epizod hipoglikemie brenda një viti<sup>199</sup> dhe 1-2% e pacientëve të trajtuar përjeton hipoglikemi të rëndë<sup>198,199</sup>. Shpeshtësia e hipoglikemive rritet me intensifikimin e terapisë insulinike, përdorimin shtesë të derivative të sulfaniluresë, zvogëlimin e marrjes së energjisë, shujtave jo të rregullta, aktivitet fizik, marrjen e alkoolit, dobësimin e funksionit të veshkave, kohëzgjatjen e sëmundjes së sheqerit si dhe dëmtimet kognitive<sup>199,200</sup>. Studime të mëdha të randomizuara të kryera në persona me sëmundje të sheqerit tip 2 kanë treguar që personat me një ose më shumë hipoglikemi të rënda në anamnezë kanë përafërsisht 2 deri 4 herë më shumë vdekshmëri<sup>201,202</sup>. Për këtë arsye është propozuar që hipoglikemia tek personat e trajtuar të jetë indikatorë i rritjes së rrezikut nga vdekja<sup>199</sup>. Për shkak të të gjitha fakteve të përmenduar më lartë shmangja e hipoglikemive është e domosdoshme në mjekimin e personave me sëmundje të sheqerit.

Terapia intenzive mund të jepet edhe në mënyrë progresive nëpërmjet të ashtuquajturës skemë bazal-bollus e cila nënkupton shtimin e një ose dy injeksioneve të insulinës me veprim të shpejtë në atë ekzistuese të mëparshme skemën bazal-oral<sup>26,53-55</sup>. Si opcion ekziston edhe paraqitja e vetëm insulinës prandiale kur jepen format e insulinave 2-4 herë në ditë menjëherë para racioneve kryesore me dozat ditore të metforminës<sup>26,53-55</sup>.

**4.4.3.6 Pyetja 14 - Cili medikament propozohet të shtohet në trajtim të të sëmurëve me peshë mbi normë, që nuk kanë arritur vlerat e synuara të glikemisë me kombinim të hipoglikemikëve oral në dozë të plotë ose në kombinim me insulinën bazale?**

**Rekomandimi:**

**Propozohet kyçja e agonistëve të receptorëve GLP-1 në mjekimin e pacientëve të cilët janë me mbipeshë, dhe nuk kanë arritur vlerat e synuara të glikemisë me kombinim të hipoglikemikëve oral në dozë të plotë ose në kombinim me insulinën bazale (2B).**

Pasiqë shumica e personave me sëmundjen e sheqerit të tipit 2 kanë mbipeshë ose trashësi, zgjedhja e medikamenteve të cilët ndikojnë në rritjen e peshës trupore, rrit rrezikun për sëmundje kardiovaskulare. Prandaj, medikamentet e tilla duhet shmangur.<sup>26,53-55</sup> Trajtimi i pacientëve të tillë më së shpeshti kërkon aplikimin e kombinuar të dy apo tre hipoglikemikëve, që të jetë i suksesshëm rregullimi i glikemisë.<sup>32</sup>

Eshtë e dëshirueshme që në fillim të trajtimit siç është cek në rekomandim të pyetjes 5 por edhe në çdo etapë të trajtimit të kombinohen barnat që kanë efekt në zvogëlimin e peshës trupore me ç'rast është vërtetuar se barnat e tilla janë: metformina, agonistët e GLP-1- receptorëve\* dhe SGLT-2 inhibitorët\*<sup>44,88-91</sup>.



## 5. Konsiderimet gjatë zbatimit të UK

Për zbatimin e këtij UK rekomandohet të zhvillohen protokole për secilin nivel të shërbimit shëndetësorë (primarë, sekondarë dhe terciarë), në një periudhë të afërt kohore nga publikimi i këtij UK.

Përparësitë e UK:

- Unifikimi i qëndrimeve profesionale dhe qasja bashkohore e mjekëve rreth menaxhimit farmakologjik të sëmundjes së sheqerit tip 2.
- Pacientët me sëmundje të sheqerit tip 2 do të përfitojnë në dobi të shëndetit të tyre nga qasja profesionale dhe bashkëkohore e shërbimeve mjekësore dhe kështu do të zgjasin në kohë paraqitjes dhe/ose parandalojnë komplikimet akute dhe kronike.

Barrierat e UK:

- implikimet financiare për botim të UK (numri i madh i ekzemplarëve të nevojshëm të UK për të gjitha nivelet e shërbimeve shëndetësore). Lidhur me këtë barrierë zgjidhje do të ishte edhe shpërndarja në formë elektronike e UK dhe printimi i tij me mjete buxhetore të institucioneve lokale shëndetësore.
- do të ketë ngecje në zbatim të këtij UK nëse nuk pasohet menjëherë me hartimin dhe zbatimin e protokoleve për rekomandimet përkatëse si dhe nëse nuk plotësohen kushtet minimale të përmendura më lartë.
- zbatimi i përpiktë i këtij udhërrëfyesi do të jetë i kufizuar në raste të veqanta pasi lista esenciale e barnave është e kufizuar për disa barna të përmendura në të. Mjekët këshillohen të ndjekin udhëzimet adekuate të përmendura në këtë udhërrëfyese lidhur me këtë barrierë.

## 6. Standardet e auditueshme

Pas zbatimit të rekomandimeve të këtij UK, mund të evidentohen këto standarde të auditueshme:

1. Shpeshtesia e matjës së HbA1c-së.
2. Arritja e HbA1c-së prej prej 6.0 - 6.5 % te personat me SSHT2 në moshë të re, me kohëzgjatje të shkurtër të sëmundjes, personat te të cilët pritet jetëgjatësia më e gjatë dhe personat pa prani të sëmundjeve kardiovaskulare të njohura.
3. Në rekordet e pacientëve me SSHT2 a janë marrë të dhënat për rastet e hipoglikemisë, komplikimet mikrovaskulare dhe makrovaskulare respektivisht komplikime të sëmundjes dhe për komorbiditete,
4. Arritja e HbA1c-së prej 7.5-8% te personat e moshuar me sëmundjen e sheqerit dhe të prirur për hipoglikemi, me komplikime mikrovaskulare ose makrovaskulare, respektivisht me komorbiditete, sëmundje e cila zgjatë për një kohë të gjatë.
5. Në rekordet e pacientëve me SSHT2 a është llogaritur dhe regjistruar IMT (BMI) në çdo vizitë.
6. Te pacientët me SSHT2 dhe obezitet a ëdhtë fillu para trajtimit farmakologjik të diabetit, trajtimi medikamentoz I obezitetit si ndihmës i dietës, aktivitetit fizik dhe këshillat për pacientët e zgjedhur me SSHT2 dhe BMI  $\geq 27$  kg / m<sup>2</sup>.
7. Te fillimi I trajtimit farmakologjik të personave me SSHT2, cili ka qenë medikamenti i parë i zgjedhjes.
8. Në vizitën tre muaj pas fillimit të monoterapisë në raste të mos arritjës së vlerave të caktut të HbA1c-së, a është intensifikuar terapia me hipoglemik tjetër oral, agonist i GLP-1- receptorëve\* ose insulinë.
9. Zgjedhje e medikamenteve a i është përshtat nevojave dhe mundësive të personit të sëmurë nga sëmundja e sheqerit, duke marr parasysh efikasitetin, komorbiditetet, çmimet, ndikimin në masën trupore dhe rrezikun nga hipoglikemia.
10. Te personat me sëmundjen e sheqerit të sapodiagnostifikuar me vlera të larta të glikemisë ose hemoglobinës së glikolizuar (HbA1c  $\geq 10\%$ ) a është përshkruar trajtimi me insulinë.

11. A është filluar definitivisht trajtimi insulinik tek sëmundja e sheqerit tip 2 atëherë kur nën trajtimin maksimal të kombinimit të hipoglikemiantëve joinsulinik oral dhe të tjerë nuk është arrit rregullimi i glikemisë së dëshiruar.
12. Llojet e regjimit insulinik me të cilët është filluar.
13. Lloji i regjimit dhe lloji i insulinave me të cilat është intensifikuar trajtimi insulinik.
14. A është kyç preparati i grupit agonistë të receptorëve GLP-1 në mjekimin e pacientëve të cilët janë me mbipeshë, dhe nuk kanë arritur vlerat e synuara të glikemisë me kombinim të hipoglikemikëve oral në dozë të plotë ose në kombinim me insulinën.

## 7. Referencat

1. *Alssema M, Dekker JM, Nijpels G et al.* Proinsulin concentration is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality: an 11-year follow-up of the Hoorn Study. *Diabetes Care* 2005;28:860–5.
2. *American Diabetes Association.* Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *The Journal of Clinical and Applied Research and education* 2019; Vol 42: Suppl.1
3. *Amori RE, Lau J, Pittas AG.* Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298:194–206.
4. *Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM.* Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int* 2009;75:1272–77.
5. *Balena R, Hensley IE, Miller S, Barnett AH.* Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature. *Diabet Obes Metab* 2013;15:485–502.
6. *Bazzano LA, Lee LJ, Shi L, Reynolds K, Jackson JA, Fonseca V.* Safety and efficacy of glargine compared with NPH insulin for the treatment of type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med* 2008;25:924–32.
7. *Becker RH, Nowotny I, Teichert L, Bergmann K, Kapitza C.* Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabet Obes Metab* 2015;17:261–7.
8. *Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T.* New insulin glargine 300 U.mL<sup>-1</sup> provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 U.mL<sup>-1</sup>. *Diabet Care* 2015;38:637–43.
9. *Bennett WL, Maruthur NM, Singh S et al.* Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: An update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154: 602–13.
10. *Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC et al; ELIXA Investigators.* Rationale, design, and baseline characteristics in Evaluation of LIX- isenatide in Acute Coronary Syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. *Am Heart J* 2015; 169(5):631–638.e7.
11. *Bergenstal RM, Johnson M, Powers MA et al.* Adjust to target in type 2 diabetes: comparison of a simple algorithm with carbohydrate counting for adjustment of mealtime insulin glulisine. *Diabetes Care* 2008;31:1305–10.

12. *Berhan A, Barker A.* Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Endocr Disord* 2013;17;13:58.
13. *Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, Reasner CA, Mills DJ.* Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin* 2004;20:565–72.
14. *Bolen S, Feldman L, Vassy J et al.* Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386–99.
15. *Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM et al; on behalf of the EDITION 3 study investigators.* New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabet Obes Metab* 2015;17(4):386–94.
16. *Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM et al.* The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *Br Med J* 2010;340:b4909.
17. *Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV.* Recent trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. *Diabet Care* 2006;29(1):32–7.
18. *Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T et al.* Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS Med* 2012;9:e1001204.
19. *Bree AJ, Puente EC, Daphna-Iken D, Fisher SJ.* Diabetes increases brain damage caused by severe hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009;297(1):E194–201.
20. *Bryan J, Crane A, Vila-Carriles WH, Babenko AP, Aguilar-Bryan L.* Insulin secretagogues, sulfonylurea receptors and K(ATP) channels. *Curr Pharm Des* 2005;11:2699–716.
21. *Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC et al.* Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2011;154:103–12.
22. *Buse JB, Wolffenbittel BH, Herman WH et al.* DURAbility of basal versus lispro mix 75/25 insulin efficacy (DURABLE) trial 24-week results: safety and efficacy of insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine added to oral antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabet Care* 2009;32:1007–13.
23. *Campbell RK.* Fate of the beta-cell in the pathophysiology of type 2 diabetes. *J Am*

Pharm Assoc (2003) 2009;49(Suppl 1):S10–5.

24. *Charbonnel B, Bertolini M, Tinahones FJ, Domingo MP, Davies M.* Lixisenatide plus basalinsulin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Diabet Compl* 2014;28(6):880–6.
25. *Chino Y, Samukawa Y, Sakai S et al.* SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos* 2014;35: 391–404.
26. *Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N.* Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *Br Med J Open* 2012,2(5):e001007.
27. *Clauson PG, Linde B.* Absorption of rapid-acting insulin in obese and nonobese NIDDM patients. *Diabet Care* 1995;18:986–91.
28. *Davidson MB, Navar MD, Echeverry D, Duran P.* U-500 regular insulin: clinical experience and pharmacokinetics in obese, severely insulin-resistant type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2010;33:281–3.
29. *Davidson MB, Raskin P, Tanenberg RJ, Vlajnic A, Hollander P.* A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure. *Endocr Pract* 2011;17: 395–403.
30. *Davidson MB, Raskin P, Tanenberg RJ, Vlajnic A, Hollander P.* A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure. *Endocr Pract* 2011;17: 395–403.
31. *De Koning L, Merchant AT, Pogue J et al.* Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J* 2007;28:850–6.
32. *Deacon CF, Mannucci E, Ahrén B.* Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes – a review and meta analysis. *Diabet Obes Metab* 2012;14:762–7.
33. *Deacon CF, Nauck MA, Meier J et al.* Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3575–81.
34. *Deacon CF.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabet Obes Metab* 2011;13:7–18.
35. *DeWitt DE, Hirsch IB.* Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes

- mellitus: scientific review. JAMA 2003;289:2254–64.
36. *DeWitt DE, Hirsch IB*. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. JAMA 2003;289:2254–64.
  37. *Diamant M, Nauck MA, Shaginian R et al.; 4B Study Group*. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. Diabet Care 2014;37:2763–73.
  38. *Donnelly LA, Doney AS, Hattersley AT, Morris AD, Pearson ER*. The effect of obesity on glycaemic response to metformin or sulphonylureas in Type 2 diabetes. Diabet Med 2006;23:128–33.
  39. *Donnelly LA, Morris AD, Frier BM et al; DAR-TS/MEMO Collaboration*. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin- treated Type 2 diabetes: a population-based study. Diabet Med 2005; 22(6):749–55.
  40. *Drucker DJ, Nauck MA*. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006;368:1696–705.
  41. *Drucker DJ*. The biology of incretin hormones. Cell Metab 2006;3: 153–65.
  42. *Eaton RP, Allen RC, Schade DS, Standefer JC*. »Normal« insulin secretion: the goal of artificial insulin delivery systems? Diabet Care 1980;3:270–3.
  43. *Edgerton DS, Lautz M, Scott M et al*. Insulin’s direct effects on the liver dominate the control of hepatic glucose production. J Clin Invest 2006;116(2):521–7.
  44. *Edgerton DS, Ramnanan CJ, Grueter CA et al*. Effects of insulin on the metabolic control of hepatic gluconeogenesis in vivo. Diabetes 2009; 58(12):2766–75.
  45. *Egan A, Blind E, Dunder K et al*. Pancreatic safety of incretin-based drugs – FDA and EMA assessment. N Engl J Med 2014;370:794–7.
  46. *Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R*. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2014;384(9961):2228–34.
  47. *Fakhoury WK, Lereun C, Wright D*. A meta-analysis of placebo-controlled clinical trials assessing the efficacy and safety of incretin- based medications in patients with type 2 diabetes. Pharmacology 2010;86:44–57.
  48. *FDA briefing document*. Invokana (canagliflozin) tablets. [NDA 204042], U.S. Food and Drug Administration, 2013.
  49. *Feher MD, Al-Mrayat M, Brake J, Leong KS*. Tolerability of prolonged- release

metformin (Glucophage® SR) in individuals intolerant to standard metformin – results from four UK centres. *Br J Diabet Vasc Dis* 2007;7:225–8.

50. *Ferrannini E, Solini A.* SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:495–502.
51. *Fonseca VA.* Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(Suppl 2):S151–156.
52. *Forst T, Hanefeld M, Jacob S et al.* Association of sulphonylurea treatment with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Diab Vasc Dis Res* 2013;10(4):302–14.
53. *Gallwitz B, Haupt A, Kraus P et al.* Changes in body composition after 9 months of treatment with exenatide twice daily versus glimepiride: comment letter on Jendle i sur. *Diabet Obes Metab* 2010; 12:1127–8.
54. *Garber AJ.* The importance of titrating starting insulin regimens in patients with type 2 diabetes. *Diabet Obes Metab* 2009;11(Suppl. 5): 10–13.
55. *Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, Purkayastha D, Baron MA.* PRE-SERVE-b: two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabet Care* 2005;28: 2093–9.
56. *Gerich JE.* Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 2010;27(2):136–42.
57. *Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al.* Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545–59.
58. *Gin H, Hanaire-Broutin H.* Reproducibility and variability in the action of injected insulin. *Diabetes Metab* 2005;31:7–13.
59. *Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Ceriello A, Esposito K.* Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of 7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Care* 2011;34:510–7.
60. *Golay A.* Metformin and body weight. *Int J Obes* 2008;32:61–72.
61. *Gornik I, Rahelić D, Husedžinović I I sur.* Smjernice za zbrinjavanje hiperglikemije u odraslih hospitaliziranih bolesnika. *Liječ Vjesn* 2014;136:315–323.
62. *Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al; TECOS Study Group.* Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(3):232–42.



63. *Gribble FM, Reimann F.* Sulphonylurea action revisited: the post-cloning era. *Diabetologia* 2003;46:875–81.
64. *Gross JL, Kramer CK, Leitão CB et al; Diabetes and Endocrinology Meta-analysis Group (DEMA).* Effect of antihyperglycemic agents added to metformin and sulphonylurea on glycemic control and weight gain in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011; 154: 672-9.
65. *Guerci B, Sauvanet JP.* Subcutaneous insulin: pharmacokinetic variability and glycemic variability. *Diabet Metab* 2005;31(4 Pt 2): 4S7–4S24.
66. *Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntutum M, Waldhäusl W.* Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabet Obes Metab* 2005;7:56–64.
67. *Haas JT, Biddinger SB.* Dissecting the role of insulin resistance in the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2009;20(3):206–10.
68. *Haffner SJ, Cassells H.* Hyperglycemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Med* 2003;115(Suppl 8A):6S–11S.
69. *HALMED.* Pismo zdravstvenim radnicima o riziku od dijabetičke ketoacidoze tijekom liječenja inhibitorima SGLT2 (14.03.2016). Available on: <http://www.almp.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2016/Pismo-zdravstvenim-radnicima-s-azuriranim-informacijama-o-riziku-od-dijabeticke-ketoacidoze-tijekom-lijecenja-inhibitorima-SGLT2-Invokana-Vokanamet-Forxiga-Xigduo-Jardiance-Synjardy/1508> (06.02.2020)
70. *Hanley A, Wagenknecht L, Norris J et al.* Insulin resistance, beta cell dysfunction and visceral adiposity as predictors of incident diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study. *Diabetologia* 2009;52:2079–86.
71. *Heise T, Nosek L, Bottcher SG, Hastrup H, Haahr H.* Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabet Obes Metab* 2012;14:944–50.
72. *Heller SR, Choudhary P, Davies C et al.* UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007;50(6):1140–7, 17.
73. *Hellman B, Grapengiesser E.* Glucose-induced inhibition of insulin secretion. *Acta Physiol (Oxf)* 2014;210:479–88.
74. *Hellman B.* Pulsatility of insulin release – a clinically important phenomenon. *Ups J Med Sci* 2009;114(4):193–205.
75. *Hermansen K, Davies M, Derezinski T et al.* A 26-week, randomized, parallel,

treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabet Care* 2006;29:1269–74.

76. *Hildebrandt P*. Skinfold thickness, local subcutaneous blood flow and insulin absorption in diabetic patients. *Acta Physiol Scand Suppl* 1991;603:41–5.
77. *Hildebrandt P*. Subcutaneous absorption of insulin in insulin-dependent diabetic patients. Influence of species, physico-chemical properties of insulin and physiological factors. *Dan Med Bull* 1991;38: 337–46.
78. *Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A et al*. Estimating the effect of sulfonyl-urea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2013;56(5):973–84.
79. *Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ et al; 4-T Study Group*. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007;357:1716–30.
80. *Holst JJ, Vilsboll T, Deacon CF*. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol* 2009;297:127–36.
81. *Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, Bang Pedersen C*. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2008;30:1976–87.
82. *Home PD, Fritsche A, Schinzel S, Massi-Benedetti M*. Metaanalysis of individual patient data to assess the risk of hypoglycaemia in people with type 2 diabetes using NPH insulin or insulin glargine. *Diabet Obes Metab* 2010;12:772–9.
83. *Horvath K, Jeitler K, Berghold A et al*. Longacting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD005613.
84. *Howlett H, Davidson J*. New prolonged-release metformin improves gastrointestinal tolerability. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2004;4:273–7.
85. *Hummel CS, Lu C, Loo DD, Hirayama BA, Voss AA, Wright EM*. Glucose transport by human renal Na<sup>+</sup>/D-glucose cotransporters SGLT1 and SGLT2. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;300(1):C14–C21.
86. *IDF Clinical Guidelines Task Force, Global Guideline for Type 2 Diabetes*. International Diabetes Federation, 2012. Available on: <https://www.idf.org/e-library/guidelines/79-global-guideline-for-type-2-diabetes> (06.02.2020)
87. *International Diabetes Federation*. *IDF Diabetes Atlas*, 9<sup>th</sup> edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019. Available on:

<https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>  
(06.02.2020)

88. *Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al.* 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. *Diabetologia* 2015;58 (3):429–42.
89. *Inzucchi SE, Bergenstal RM, 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* 2012; 35:1364–1379.
90. *Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al.* Management of hyperglycaemia 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). *Diabetologia* 2012;55: 1577–96.
91. *Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al.* 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. *Diabet Care* 2015;38 (1):140–9.
92. *Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S.* Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011;154:554–9.
93. *Jacober SJ, Scism-Bacon JL, Zagar AJ.* A comparison of intensive mixture therapy with basal insulin therapy in insulin-naïve patients with type 2 diabetes receiving oral antidiabetes agents. *Diabet Obes Metab* 2006;8:448–55.
94. *Jacobsen LV, Søgaard B, Riis A.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a premixed formulation of soluble and protamine-retarded insulin aspart. *Eur J Clin Pharmacol* 2000;56:399–403.
95. *Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H.* Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabet Care* 2005;28:254–9.
96. *Jeandidier N, Riddle MC, Bolli GB et al.* New insulin glargine 300 U/ml: efficacy and safety of flexible vs fixed dosing intervals in people with type 2 diabetes mellitus [abstract 961]. *Diabetologia* 2014; 57(suppl 1):S393–S394.
97. *Jehle PM, Micheler C, Jehle DR, Breitig D, Boehm BO.* Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet* 1999;354:1604–7.
98. *Jia EZ, Yang ZJ, Zhu TB et al.* Proinsulin is an independent predictor of the angiographical characteristics of coronary atherosclerosis. *Cardiology*

2007;110:106–11.

99. *Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribel U.* Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res* 2012;29:2104–14.
100. *Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al, ADOPT Study Group.* Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427–43.
101. *Kann PH, Wascher T, Zackova V et al.* Starting insulin therapy in type 2 diabetes: twice-daily biphasic insulin Aspart 30 plus metformin versus once-daily insulin glargine plus glimepiride. *Exp Clin Endocrinol Diabet* 2006;114:527–32.
102. *Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A.* Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2012;344:e1369.
103. *Kazda C, Hü Istrunk H, Helsberg K, Langer F, Forst T, Hanefeld M.* Prandial insulin substitution with insulin lispro or insulin lispro mid mixture vs. basal therapy with insulin glargine: a randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *J Diabet Compl* 2006;20:145–52.
104. *King AB.* Once-daily insulin detemir is comparable to once-daily insulin glargine in providing glycaemic control over 24 h in patients with type 2 diabetes: a double-blind, randomized, cross-over study. *Diabet Obes Metab* 2009;11:69–71.
105. *Klein O, Lynge J, Endahl L, Damholt B, Nosek L, Heise T.* Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabet Obes Metab* 2007;9:290–9.
106. *Kurtzhals P, Heise T, Strauss HM.* Multi-hexamer formation is the underlying mechanism behind the ultra-long glucose-lowering effect of insulin degludec. *Diabetes* 2011;60(Suppl 1):LB12(Abstract 42-LB).
107. *Lane W, Weinrib S, Rappaport J, Hale C.* The effect of addition of liraglutide to high-dose intensive insulin therapy: a randomized prospective trial. *Diabet Obes Metab* 2014;16:827–32.
108. *Lee SJ, Eng C.* Goals of glycemic control in frail older patients with diabetes. *JAMA* 2011;305:1350–1.
109. *Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and Ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000;49: 2142–8.

110. *Li L, Shen J, Bala M et al.* Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *Br Med J* 2014; 348:g2366.
111. *Ma J, Rayner CK, Jones KL, Horowitz M.* Insulin secretion in healthy subjects and patients with Type 2 diabetes – role of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(4):413–24.
112. *Malaisse WJ.* Gliquidone contributes to improvement of type 2 diabetes mellitus management: a review of pharmacokinetic and clinical trial data. *Drugs R D* 2006;7(6):331–7.
113. *Malone JK, Bai S, Campaigne BN, Reviriego J, Augendre-Ferrante B.* Twice-daily premixed insulin rather than basal insulin therapy alone results in better overall glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;22:374–81.
114. *Malone JK, Kerr LF, Campaigne BN, Sachson RA, Holcombe JH; lispro Mixture-Glargine Study Group.* Combined therapy with insulin lispro Mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *Clin Ther* 2004;26: 2034–44.
115. *Marques MD, Santos RD, Parga JR et al.* Relation between visceral fat and coronary artery disease evaluated by multi-detector computed tomography. *Atherosclerosis* 2010;209:481–6.
116. *McAulay V, Frier BM.* Insulin analogues and other developments in insulin therapy for diabetes. *Exp Opin Pharmacother* 2003;4:1141–56.
117. *Meneghini LF, Rosenberg KH, Koenen C, Merilainen MJ, Lüddecke H-J.* Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naive or treated with NPH or insulin glargine: clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE study. *Diabet Obes Metab* 2007;9:418–27.
118. *Moghissi E, Ismail-Beigi F, Devine RC.* Hypoglycemia: minimizing its impact in type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2013;19:526–35.
119. *Monami M, Dicembrini I, Nardini C, Fiordelli I, Mannucci E.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and pancreatitis: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103: 269–75.
120. *Monami M, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E.* Dipeptidyl peptidase4 inhibitors in type 2 diabetes: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:224–35.
121. *Mosenzon O, Raz I.* Intensification of insulin therapy for type 2 diabetic patients

in primary care: basal-bolus regimen versus premix insulin analogs: when and for whom? *Diabet Care* 2013;36 Suppl 2: S212–8.

122. *Mullan RJ, Montori VM, Shah ND et al.* The diabetes mellitus medication choice decision aid: a randomized trial. *Arch Intern Med* 2009;169:1560–8.
123. *Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G.* A novel approach to control hyperglycemia in type 2 diabetes: Sodium glucose cotransport (SGLT) inhibitors. Systematic review and metaanalysis of randomized trials. *Ann Med* 2012;44:375–93.
124. *NICE clinical guideline 87.* Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. Issued: May 2009 last modified: December 2014. Dostupno na: [guidance.nice.org.uk/cg87](http://guidance.nice.org.uk/cg87).
125. *ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al.* Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367(4):319–28.
126. *Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C, Riddle MC.* Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month ‘proof-of-concept’ study. *Diabetes, Obes Metab* 2011;13(11):1020–7.
127. *Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C, Riddle MC.* Effects of initiation and titration of a single preprandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month ‘proof-of-concept’ study. *Diabet Obes Metab* 2011;13:1020–7.
128. *Pantalone KM, Kattan MW et al.* Increase in overall mortality risk in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide or glimepiride monotherapy versus metformin: a retrospective analysis. *Diabet Obes Metab* 2012;14(9):803–9.
129. *Peters AL, Buschur EO, Buse JB et al.* Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care.* 2015 Sep;38(9):1687-93.
130. *Pfeffer MA, Diaz R, Lewis EF et al.* The Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome – The Results of ELIXA, American Diabetes Association 2015 Scientific Sessions; June 8, 2015; Boston, Massachusetts. Session 3-CT-SY28.
131. *Phillis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Martinez Ravn G, Roberts VL, Thorsteinsson B.* Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006;28:1569–81.
132. *Plank J, Bodenlenz M, Sinner F et al.* A double-blind, randomized, dose-

- response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabet Care* 2005;28:1107–12.
133. *Rahelić D, Altabas V, Bakula M et al.* Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Liječ Vjesn* 2016;138:1–21
  134. *Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J.* Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005;54(12):3427–34.
  135. *Raskin P, Allen E, Hollander P et al; INITIATE Study Group.* Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabet Care* 2005;28:260–5.
  136. *Raz I, Ceriello A, Wilson PW et al.* Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/premeal glycemia. *Diabetes Care* 2011;34:1511–13.
  137. *Raz I, Wilson PW, Strojek K et al.* Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabet Care* 2009;32:381–386.
  138. *Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC et al.* Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in veterans affairs diabetes trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. *Diabetes* 2009;58:2642–8.
  139. *Rees TM, Lennartz AH, Ignaut DA.* A comparison of glide force characteristics between 2 prefilled insulin lispro pens. *J Diabet Sci Technol* 2015;9(2):316–9.
  140. *Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL.* Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD006739.
  141. *Riddle MC, Bolli GB, Ziemann M, Meuhlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD.* New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabet Care* 2014;37:2755–62.
  142. *Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J.* Insulin Glargine Study I. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26(11):3080–6.
  143. *Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB et al.* One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100

U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabet Obes Metab* 2015 Sep;17(9):835-42. doi: 10.1111/dom.12472.

144. *Ritzel R, Roussel R, Bolli GB et al.* Patient-level meta-analysis of EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes [published online April 30, 2015]. *Diabetes Obes Metab*. doi:10.1111/dom.12485.
145. *Ritzel R, Roussel R, Giaccari A et al.* Glycemic control and hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) vs. glargine 100 U/mL (Gla-100) in type 2 diabetes (T2DM) in a patient-level meta-analysis of 1-yr phase 3a EDITION studies [abstract 1030P]. *Diabetes* 2015;64(suppl 1):A264.
146. *Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A et al.* Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. *Clin Ther* 2007;29:2349–64.
147. *Roder ME, Porte D Jr, Schwartz RS et al.* Disproportionately elevated proinsulin levels reflect the degree of impaired B cell secretory capacity in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:604–8.
148. *Rohrer S, Menge B, Grüber L et al.* Impaired crosstalk between pulsatile insulin and glucagon secretion in prediabetic individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:E791–E795.
149. *Rosenfalck AM, Thorsby P, Kjems L et al.* Improved postprandial glycaemic control with insulin Aspart in type 2 diabetic patients treated with insulin. *Acta Diabetol* 2000;37:41–6.
150. *Rosenstock J, Dailey G, MassiBenedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A.* Reduced hypoglycaemia risk with insulin glargine: A meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabet Care* 2005;28:950–5.
151. *Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G.* A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:408–16.
152. *Rosenstock J, Ferrannini E.* Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care*. 2015 Sep;38(9):1638–42. doi: 10.2337/dc15-1380.
153. *Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G et al; EMPA-REG MDI Trial Investigators.*



Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabet Care* 2014;37:1815–23.

154. *Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, Park GD, Donley DW, Edwards MB.* Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24:631–6.
155. *Rosenstock J, Zhang Q, Gerrits C, Liao L, Chew P.* Is hypoglycemia a modifiable patient risk in type 2 diabetes? A pooled analysis of insulin glargine 300U/mL (Gla-300) vs. 100 U/mL (Gla-100) trials [abstract 423P]. *Diabetes*. 2015;64(suppl 1):A110.
156. *Roumie Cl, Hung AM, Greevy RA et al.* Comparative effectiveness of sulfonylurea and metformin monotherapy on cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;157: 601–610.
157. *Rydén L, Grant PJ, Anker SD et al.* ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34(39):3035–87.
158. *Ryysy L, Hakkinen AM, Goto T et al.* Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000;49:749–58.
159. *Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ et al.* The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30(1):11–22.
160. *Schotborgh CE, Wilde AA.* Sulfonylurea derivatives in cardiovascular research and in cardiovascular patients. *Cardiovasc Res* 1997;34: 73–80.
161. *Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators.* Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369:1317–26.
162. *Scirica BM, Braunwald E, Raz I et al.* Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVORTIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014;130:1579–88.
163. *Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G et al.* Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med*

2004;141:421–31.

164. *Simonson GD, Cuddihy RM, Reader D, Bergenstal RM.* International Diabetes Center treatment of type 2 diabetes glucose algorithm. *Diabet Manag* 2011;1:175–89.
165. *Sindelka G, Heinemann L, Berger M, Frenck W, Chantelau E.* Effect of insulin concentration, subcutaneous fat thickness and skin temperature on subcutaneous insulin absorption in healthy subjects. *Diabetologia* 1994;37:377–80.
166. *Smith SA, Porter LE, Biswas N et al.* Rosiglitazone, but not glyburide, reduces circulating proinsulin and the proinsulin: insulin ratio in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6048–53.
167. *Spellman CW.* Pathophysiology of type 2 diabetes: targeting islet cell dysfunction. *J Am Osteopath Assoc* 110(3 Suppl 2):S2–7.
168. *Srinivasan V, Brzezinski A, Oter S et al.* Melatonin and Melatonergic Drugs in Clinical Practice. Springer 2014.
169. *St Hilare R, Costello H et al.* Prescriber beware: report of adverse effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor use in a patient with contraindication. *The American Journal of Emergency Medicine* 2015,33(4):604.e3–604.e4.
170. *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. *Br Med J* 2000;321: 405–12.
171. *Strojek K, Bebakar WM, Khutsoane DT et al.* Once-daily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2887–94.
172. *Shah P, Vella A, Basu A, Basu R, Schwenk W, Rizza R.* Lack of suppression of glucagon contributes to postprandial hyperglycemia in subjects with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4053–9.
173. *Shah PK, Mudaliar S, Chang AR et al.* Effects of intensive insulin therapy alone and in combination with pioglitazone on body weight, composition, distribution and liver fat content in patients with type 2 diabetes. *Diabet Obes Metab* 2011;13:505–10.
174. *Sheldon B, Russell-Jones D, Wright J.* Insulin analogues: an example of applied medical science. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:5–19.
175. *Shiramoto M, Eto T, Irie S et al.* Single-dose new insulin glargine 300 U/ml provides prolonged, stable glycaemic control in Japanese and European people

with type 1 diabetes. *Diabet Obes Metab* 2015;17: 254–260.

176. *Shyangdan DS, Royle PL, Clar C, Sharma P, Waugh NR.* »Glucagon- like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis«, *BMC Endocrine Disorders* 2010;10:20.
177. *Tabatabai NM, Sharma M, Blumenthal SS, Petering DH.* Enhanced ex- pressions of sodium-glucose cotransporters in the kidneys of diabetic Zucker rats. *Diabet Res Clin Pract* 2009;83(1):e27–e30.
178. *Taylor SI, Blau JE, Rother KI.* SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(8):2849–52.
179. *Tella SH, Rendell MS.* Glucagon-like polypeptide agonists in type 2 diabetes mellitus: efficacy and tolerability, a balance. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015;6(3):109–34.
180. *Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, Sumi M, Hirose T; On behalf of the EDITION JP 2 study group.* New insulin glargine 300 U/mL provides sustained glycemic control and reduced hypoglycemia over 12 months compared with glargine 100 U/ mL in Japanese people with T2DM managed with basal insulin plus OAD(s) (EDITION JP 2) [ab- stract 98OR]. *Diabetes* 2015;64(suppl 1):A26.
181. *Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, Shimizu S, Hirose T; On behalf of the EDITION JP 2 Study Group.* Glycaemic control and hypoglycaemia in Japanese people with type 2 diabetes mellitus receiving new insulin glargine 300 U/mL in combination with OADs (EDITION JP 2) [abstract 976]. *Diabetologia* 2014;57(suppl 1):S401.
182. *Toft-Nielsen MB, Damholt MB, Madsbad S et al.* Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic pa- tients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3717–23.
183. *Tripathy D, Chavez AO.* Defects in insulin secretion and action in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2010;10(3): 184–91.
184. *Trujillo JM, Nuffer W, Ellis SL.* GLP-1 receptor agonists: a review of head-to-head clinical studies. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015;6(1):19–28.
185. *Turner RC, Millns H, Neil HA et al.* Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *Br Med J* 1998;316:823–8.
186. *Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V et al.* Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *Br Med J* 2009;339:b4731.

187. *UK Hypoglycaemia study group*. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007;50:1140–47.
188. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853.
189. *Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E et al*. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262–274.
190. *Warren ML, Conway MJ, Klaff LJ, Rosenstock J, Allen E*. Postprandial versus preprandial dosing of biphasic insulin aspart in elderly type 2 diabetes patients. *Diabet Res Clin Pract* 2004;66:23–9.
191. *Weir MR, Kline I, Xie J, Edwards R, Usiskin K*. Effect of canagliflozin on serum electrolytes in patients with type 2 diabetes in relation to estimated glomerular filtration rate (eGFR). *Curr Med Res Opin* 2014;30:1759–1768.
192. *Weyer C, Heise T, Heinemann L*. Insulin aspart in a 30/70 premixed formulation. Pharmacodynamic properties of a rapid-acting insulin analog in stable mixture. *Diabet Care* 1997;20:1612–4.
193. *White WB, Cannon CP, Heller SR et al; EXAMINE Investigators*. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327–35.
194. *White WB, Pratley R, Fleck P et al*. Cardiovascular safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Obes Metab* 2013;15:668–73.
195. *Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV*. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301(15):1565–72.
196. *Wright AD, Cull CA, Macleod KM, Holman RR*. Hypoglycemia in Type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulphonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J Diabet Compl* 2006;20:395–401.
197. *Wright EM*. Renal Na (+)-glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280(1):F10–F18.
198. *Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB et al*. Less nocturnal hypoglycaemia and weight gain with new insulin glargine 300 U/ml vs 100 U/ml: 1-year results in people with type 2 diabetes using basal insulin and OADs (EDITION 2)

[abstract 946]. *Diabetologia* 2014;57(suppl 1):S387.

199. *Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Ziemien M et al.* New insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabet Care* 2014;37:3235–43.
200. *Zannad F, Cannon CP, Cushman WC et al.* Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, doubleblind trial. *Lancet* 2015;385(9982):2067–76.
201. *Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
202. *Zoungas S, Patel A, Chalmers J et al.* Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med.* 2010;363:1410–8.

## 8. Shtojcat

### 8.1 Grupi punues

Grupi për adaptimin e udhërrëfyesit (GAU) është përbërë prej 5 anëtarësh. Është grup multidisiplinar, në përbërje:

- Prof.ass.Dr. Venera Berisha – Muharremi, Dr.Sci. QKUK, Klinika e Endokrinologjisë. Internist - Endokrinolog - kryesuese
- Ass.Dr. Merita Emini – Sadiku, Dr. Sci. QKUK, Klinika e Endokrinologjisë. Internist – Endokrinolog
- Prof.ass.Dr. Antigona Dervishaj – Ukëhaxhaj, Dr.Sci. IKSHPK. Specialist i Shëndetit Publik
- Dr. Mehmedali Gashi, Mr.Sc., QKMF Prizren. Mjek Familjar.
- Dr. Genc Muja, QKMF Prizren. Mjek Familjar.

Para fillimit të procesit, anëtarët e Grupit për Adaptimin e Udhërrëfyesit (GAU) e kanë nënshkruar deklaratën e konfliktit të interesit.

Hartimi i udhërrëfyesit është mbështetur nga Ministria e Shëndetësisë.

Formatimi/dizajni i këtij udhërrëfyesi është punuar nga MSc.Niman Bardhi, PhDc., Zyrtar për Cilësi dhe Siguri të Shërbimeve të Kujdesit Shëndetësor, MSh.

### 8.2 Procesi i adaptimit

Janë shqyrtuar shumë Udhërrëfyes Klinik Praktik (UKP) kryesisht internacional, të publikuar në 5 vitet e fundit (2014-2019):WHO, ADA, IDF, Udhërrëfyesi Kroat, të shkruara në gjuhën angleze dhe kroate, rreth trajtimit dhe menaxhimit të Sëmundjes së Sheqerit tip 2. Përfundimisht jemi përcaktuar për:

- Udhërrëfyesin Kroat “*Croatian Guidelines for the Pharmacotherapy of type 2 Diabetes*”2016,
- Udhërrëfyesin “*Standards of medical care in diabetes-2019*“ (ADA).

Në këta dy udhërrëfyes i kemi gjetur përgjigjet e pyetjeve tona, rekomandimet e tyre janë të aplikueshme për vendin tonë.

Nuk janë shqyrtuar UPK lokal të adaptuar nga UPK ekzistues, ata që nuk kanë pasur referenca të mjaftueshme, që nuk janë hartuar sipas instrumentit AGREE ose që nuk kemi gjetur përgjigje në pyetjet tona.

Jemi përpjekur të rishikojmë UPK-të e kualitetit të lartë, me rekomandime të qëndrueshme që i përgjigjen trajtimit të SSHT2, për t'u dhënë informacione të duhura dhe bindëse klinikistëve praktik.

Hulumtimi i literaturës: fjalët kyçe “Guidelines”, “Diabetes Mellitus Type 2”, “Diagnosis”, “Management”, “Pharmacotherapy”,.

Burimi i informacionit për përzgjedhjen e të dhënave: MEDLINE/Pubmed, EMBASE, Regjistri Qendror Cochrane për Hulumtime të Kontrolluara (Cochrane Central Register of Controlled Trials), interneti dhe revistat online.

Ky UK është hartuar sipas metodologjisë ADAPTE.

Analiza, përzgjedhja e evidencave, interpretimi dhe formulimi i rekomandimeve është bërë përmes koncenzusit të Grupit për Adaptimin e Udhërrëfyesit (GAU).

Rekomandimet janë adaptuar nga udhërrëfyesit e lartcekur dhe janë diskutuar nga grupi punues. Grupi ka dhënë konsideratë të veçantë për mundësinë e zbatimit të udhëzuesit në vendin tonë. Konsensusi ishte përcaktuar apriori si marrëveshje e të paktën 3 anëtarëve të grupit ( shumica). Çdo mosmarrëveshje e fuqishme do të ishte raportuar në këtë dokument, por për çdo rekomandim është arritur konsensusi dhe nuk ka pasur nevojë për votim. Fuqia e rekomandimeve është bazuar në cilësinë e dëshmive, ekuilibrit në mes të efekteve të dëshirueshme dhe të padëshirueshme dhe kostos, sipas fuqisë së rekomandimit dhe nivelit të evidencës të WHO dhe GRADE.

Drafti final i udhërrëfyesit do të dërgohet për rishikim nga ekspertët e jashtëm, pasuar nga procesi i konsultimit duke ftuar organizatat mbështetëse për të komentuar draftin.

GAU do të përgjigjet në të gjitha komentet e pranuar nga organizatat mbështetëse dhe ndryshimet eventuale do të publikohen në faqen e Ministrisë së Shëndetësisë në kohëzgjatje prej 2 javësh.

Plani për rishikimin e udhërrëfyesit: data e rishikimit do të jetë 5 vite pas datës së publikimit. Rishikimi mund të fillojë më herët nëse identifikohet ndonjë evidencë sinjifikante e cila ndikon në rekomandim.

Në Listën e Barnave Esenciale të Ministrisë së Shëndetësisë së Kosovës janë përfshirë këta anti diabetik oral: metformina tabletë 500, 850 dhe 1000 mg, glipepriridi tabletë 1, 2, 3, dhe 4 mg, gliclazidi tabletë 30, 60 dhe 80 mg, repaglinidi tabletë 0.5, 1 dhe 2 mg si dhe të gjitha llojet e insulinave humane dhe analoge duke përfshirë edhe insulinën me veprim ultra të gjatë deglutec.

Rekomandojmë zbatimin e skemave të sipërpërmendura të trajtimit bashkohor. Te medikamentet që nuk janë në listen esenciale të barnave të Republikës së Kosovës të reviduar në vitin 2019, është vënë shenja „\*“.

### **8.3 Zbatimi / aplikimi i UK**

Pas miratimit final dhe zyrtar të UK nga Ministria e Shëndetësisë, do të bëhet shpërndarja e tij në të gjitha institucionet shëndetësore ku bëhet menaxhimi farmakologjik i sëmundjes së sheqerit tip 2.

Zbatimi i UK do të varet nga monitorimi i rregullt dhe auditimi klinik i cili do të bëhet nga ekupe të caktuara profesionale nga vet institucionet shëndetësore.

Kriteret të cilat do të merren parasysh në kuadër të monitorimit:

- evidencat për regjistrimin e pacientëve të diagnostikuar me sëmundje të sheqerit tip 2
- evidenca e regjistrimit të nivelit të HbA1c tek pacientët me sëmundje të sheqerit tip 2
- evidenca e trajtimit të pacientëve me antidiabetik oral
- evidenca e trajtimit të pacientëve me antidiabetik oral + insulinë
- evidenca e mbajtjes së trajnimeve të personelit shëndetësorë për edukim diabetik sipas UK

UK duhet të zbatohet në institucionet shëndetësore të cilat vlerësohen nga MSH se plotësojnë resurset optimale (financiare, burimet njerëzore, paisjet, barnat, materialet shpenzuese etj). Aktualisht, kushtet reale të zbatimit të këtij udhërrëfyese në nivel kombëtarë në Kosovë nuk ekzistojnë në të gjitha institucionet e duhura për kujdesin e personave me sëmundje të sheqerit. Para se të fillohet zbatimi i këtij udhërrëfyese duhet të bëhet vlerësimi i resurseve nga takimet e GP me zyrtarë përgjegjës të niveleve të ndryshme të shërbimeve shëndetësore (primarë, sekondarë dhe terciarë) me qëllim të informimit dhe lehtësimit të kushteve për fillimin e zbatimit të UK. Pas vlerësimit, duhet të bëhet planifikimi i përgaditjes së kushteve/resurseve në institucionet shëndetësore të cilat kanë nevojë për këtë ndërhyrje si dhe të fillohet me trajnimin e stafit shëndetësorë për trajtimin e pacientëve me sëmundje të sheqerit tip 2. Pas përgaditjes së stafit përgjegjës për trajnim diabetik dhe resurseve tjera, duhet të zhvillohen protokollet dhe materialet tjera evidentuese të nevojshme për zbatimin e plotë të UK.



## 8.4 Fjalori

ADAPTE	Metodologji për adaptimin e udhërrëfyesve
Glukometër	Paisje mjekësore e dorës për matjen e nivelit të sheqerit në gjak
Glikemia postprandiale	Niveli i glukozës në gjak, 2 <sup>h</sup> pas ushqimit
Glikemia në plazmë esull	Niveli i glukozës në gjak esull
HbA1C	Hemoglobina e glukogjenizuar

## 8.5 Shkurtesat dhe akronimet

ADA	American Diabetes Association
AQH	Accessible Quality Healthcare
AGREE	Apprasional of Guidelines for Research & Evaluation
BMI	Body Mass Index nga gjuha angleze, Indeksi I masës trupore
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DMG	DiabetiMelitGestacional
DPP-4	Inhibitorët e enzimitdipeptidil -peptidaza
EASD	European Associatioan for the Study of Diabetes
EMA	European Medicine Agency
GAU	Grupi për Adaptimin e Udhërrëfyesit
GP	Glikemia në plazmë
GPE	Glukozanëplazmëesëll
GLN	Glinidet
GLP-1	Agonistët glukagonike të ngjashëm me peptidin 1
GIP	Gastric inhibitory peptide
GRADE	Grading of Recommendation Assessment Development and Evaluation
IDF	International Diabetes Federation
IGT	Impaired Glucose Tolerance
I-αGU	Inhibitorët e α glukozidazes
IMT	Indexi i Masës Trupore
MSH	Ministria e Shëndetësisë
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NPH	Nneutral Protamine Hagedorn, isophane insulin, insulinë me veprim intermediar
OBSH	OrganizataBotërore e Shëndetësisë

OGTT	Orale Glucose Tolerance Test
UK	Udhërrëfyes Klinik
UPK	Udhërrëfyes Praktik Klinik
SKV	Sëmundje Kardio Vaskulare
SU	Sulfonilurea
SGLT	Transportues të natriumit dhe glukozës
SSH	Sëmundja e sheqerit
SSHT2	Sëmundja e sheqerit tip 2
SSHKUK	Shërbimi Spitalor Klinik Universitar i Kosovës
TA	Tensioni arterial
TDG	Toleranca e Dëmtuar e Glukozës
TMN	Terapia Mjekësore Nutritive
TOB	Terapia orale bazale
TBB	Terapia bazale bolus
TZD	Tiazolidinedionet
WHO	World Health Organization

## 8.6 Klasifikimi etiologjik i SSH-forma e zgjeruar

### Klasifikimi etiologjik i sëmundjes së sheqerit sipas ADA (3)

- I. Sëmundja e sheqerit tip 1 (destruksion i  $\beta$ -qelizave, duke çuar drejt deficiencës absolute të insulinës):
  - A. I ndërmjetësuar nga imuniteti
  - B. Idiopatik
- II. Sëmundja e sheqerit tip 2 (mund të varioj nga predominimi i rezistencës insulinike me deficiencë relative të insulinës deri tek defekti predominues sekretor me rezistencë insulinike minimale)
- III. Format tjera specifike
  - A. Defektet gjenetike të funksionit të qelizave  $\beta$  të pankreasit
    1. Kromozomi 12, HNF-1 $\alpha$  (MODY3)
    2. Kromozomi 7, glukokinaza (MODY2)
    3. Kromozomi 20, HNF-4 $\alpha$  (MODY1)

4. Kromozomi 13, faktori promoter i insulinës-1 (IPF-1; MODY4)
5. Kromozomi 17, HNF-1 $\beta$  (MODY5)
6. Kromozomi 2, *NeuroD1* (MODY6)
7. ADN Mitokondriale
8. Të tjera

B. Defektet gjenetike në veprimin e insulinës

1. Rezistenca insulinike tip A
2. Leprekaunismi
3. Sindroma Rabson-Mendenhall
4. Diabeti Lipoatrofik
5. Të tjera

C. Sëmundjet e pankreasit ekzokrin

1. Pankreatiti
2. Trauma/pankreatektomia
3. Neoplazia
4. Fibroza cistike
5. Hemokromatoza
6. Pankreatopatia fibrokalkuloze
7. Të tjera

D. Endocrinopatitë

1. Akromegalia
2. Sindroma Cushing
3. Glucagonoma
4. Feokromocitoma
5. Hipertireoza
6. Somatostatinoma
7. Aldosteronoma
8. Të tjera

E. I indukuar nga barnat dhe kemikaliet tjera

1. Vacor
2. Pentamidine
3. Acid nikotink
4. Glukokortikoide
5. Hormone të tiroides
6. Diazoksidi

7. Agonistët  $\beta$ -adrenergjik
8. Tiazidikët
9. Dilantina
10.  $\gamma$ -Interferoni
11. Të tjera

#### F. Infeksionet

1. Rubeolla kongjenitale
2. Citomegalovirusi
3. Të tjera

#### G. Format jo të zakonshme të diabetit të ndërmjetësuar nga imuniteti

1. Sindromi "Stiff-man"
2. Antitruapat ndaj receptorëve të insulinës
3. Të tjera

#### H. Sindromat tjera gjenetike të cilat nganjëherë shoqërohen me diabet

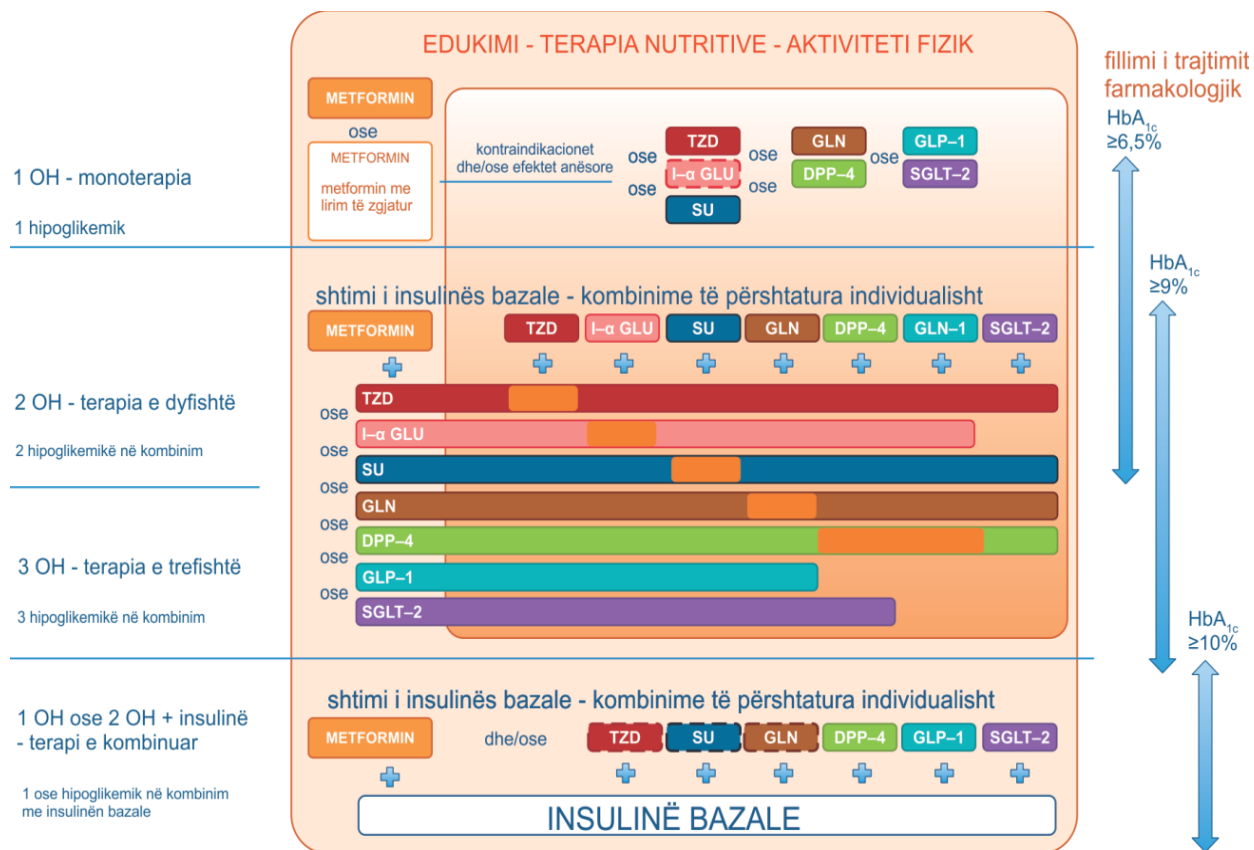
1. Sindrom Down
2. Sindrom Klinefelter
3. Sindrom Turner
4. Sindrom Wolfram
5. Ataxia Friedreich
6. Korea Huntington
7. Sindromi Laurence-Moon-Biedl
8. Distrofia miotonike
9. Porfiria
10. Sindromi Prader-Willi
11. Të tjera

#### IV. Diabeti melit gestacional

Shënim: Pacientët me çfardo forme të sëmundjes së sheqerit mund të kërkojnë trajtimin me insulin në një stad të sëmundjes së tyre. Ky përdorim i insulinës, në vetvete, nuk i klasifikon pacientët.

## 8.7 Algoritmet

### 8.7.1 Algoritmi 1



**Figura 4.** Prezantimi skematik i qasjes farmakologjike të sëmundjes së sheqerit tip 2

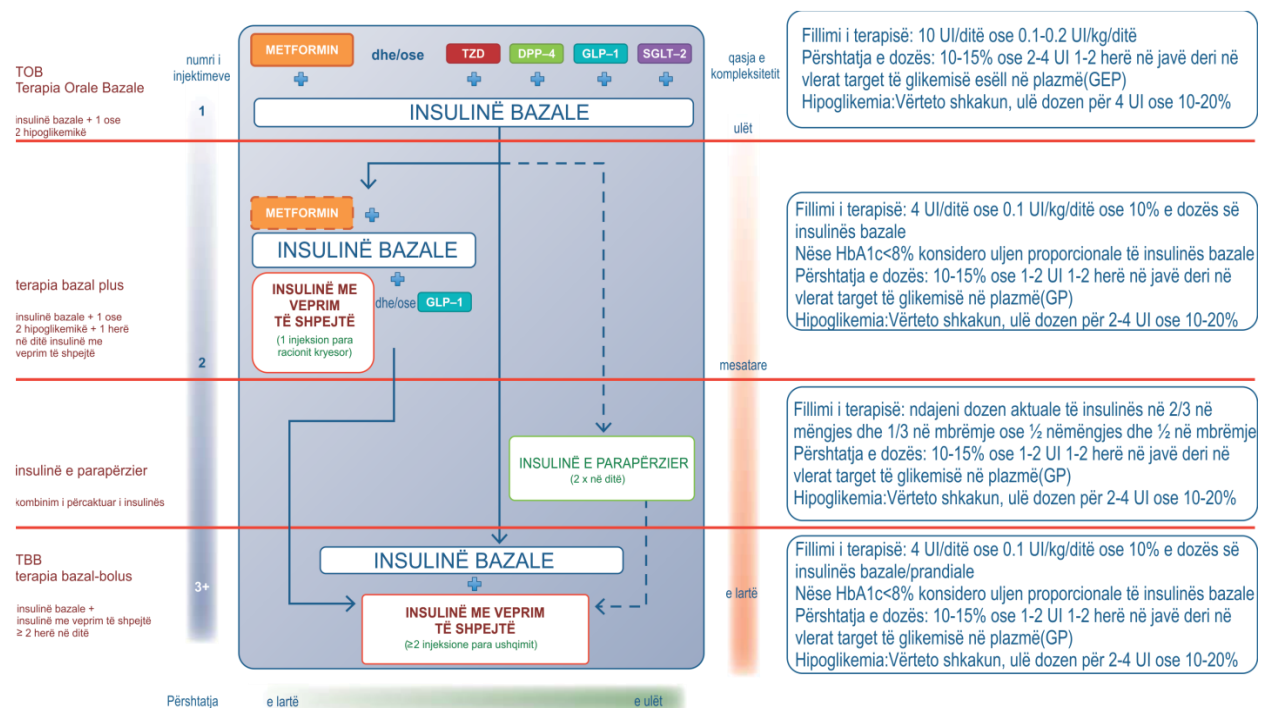
SU: sulfonilure; GLN: glinide; TZD: tiazolidindione; DPP-4: inhibitore te enzimes dipeptidil-peptidaze-4; I-α-GLU: inhibitor te α-glukozidazes; GLP-1: agonist i glukagonit i ngjajshem me peptidin-1; SGLT-2: inhibitor i ko-transportuesit 2 te natriumit dhe glukozes

Radhitja e grupeve të barnave të sipërpërmendura nuk nënkupton ndonjë përparësi specifike, por i përshtatet radhitjes së grupeve të barnave të përshkaruara në tekst. Mënyra më e zakonshme e intensifikimit të terapisë shkon nga lartë-poshtë skemës, edhe pse në disa raste të caktuara të shpjeguara në tekst mund të jetë e kundërta. Për grupet e kombinuara të barnave dhe shtimi i barnave në skemën teapeutike radhitja në formë vertikale tregon për mundësinë e kombinimit mesveti (i cili tregon efekt terapeutik të volitshëm në kombinim), ndërsa mungesa e kontinuitetit tregon të kundërtën. Për grupin e barnave të cilat në vende të përcaktuara janë treguar me pika të ndërprera nuk ekziston evidenc e mjaftueshme dhe/ose ekzistojnë rreziqe të përcaktuara për marrjen e tyre në skemën terapeutike të treguar. Sygjerohet që tek personat e sapo diagnostikuar me

sëmundje të sheqerit të mirret në konsideratë vlera fillestare e hemoglobinës së glukolizuar (HbA1c) si prag i intensifikimit të terapisë. Periudha kohore prej 3 muajve tregon për intervalin kufitarë për vendimin e intensifikimit të terapisë. Zgjedhja e barnave për secilin të sëmurë individualisht duhet të përshtatet me karakteristikat individuale dhe preferencat me qëllim të arritjes së kontrollit të glikemisë me rrezik të pranueshëm dhe minimal të efekteve anësore, sidomos hipoglikemisë.

## 8.7.2 Algoritmi 2

Eshtë e mundur mjekimi i kombinuar me hipoglikemiantë oral dhe terapi tjetër joinsulinike me një dozë të insulinës bazale (e ashtuquajtur skema bazal-oral), pastaj me një, dy ose tre doza të insulinës bifazike ose në fund të fundit marrja e terapisë insulinarie intenzive (e ashtuquajtur skema bazal-bollus) (2-6).

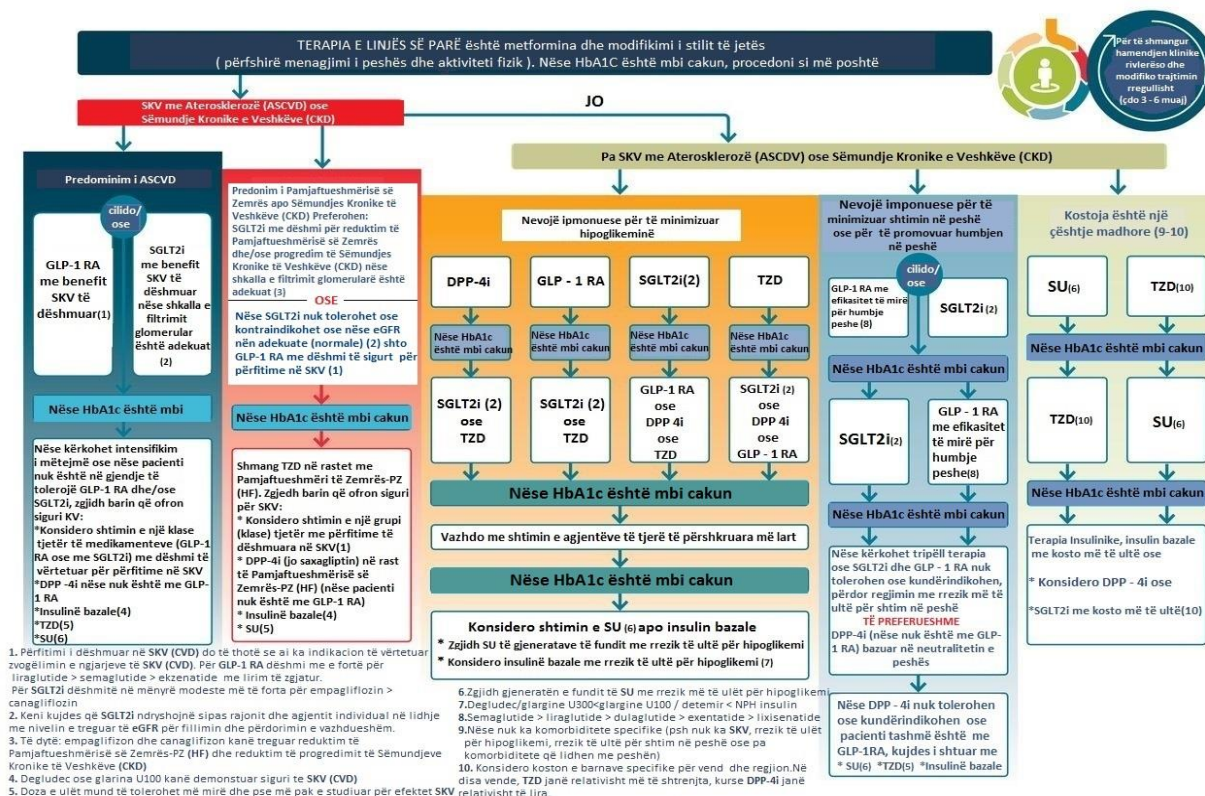


**Figura 5:** Prezantimi skematik i principeve bazë për strategji trajtuese insulinarie në sëmundjen e sheqerit tip 2

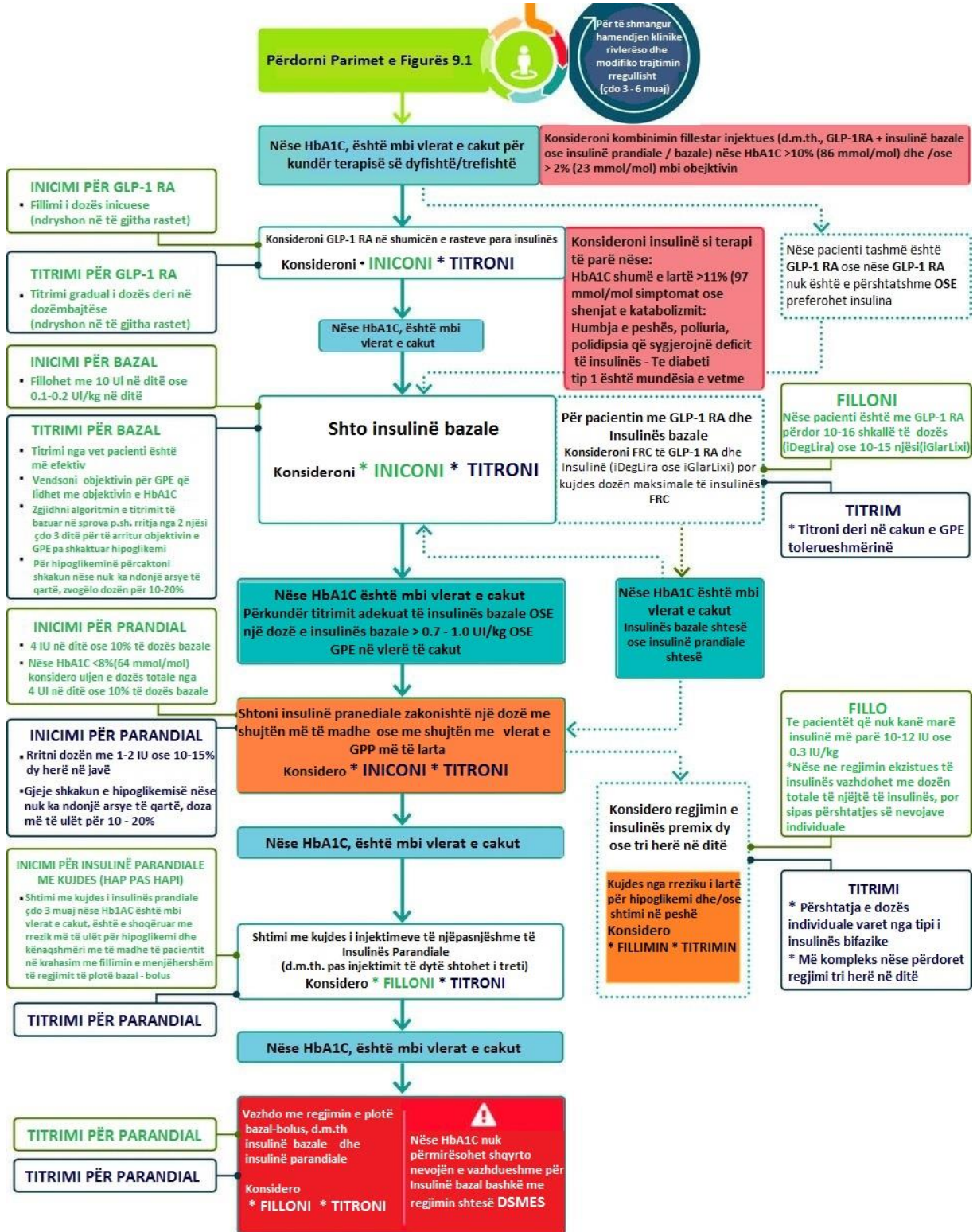
TZD: tiazolidindione; DPP-4: inhibitore të enzimës dipeptidil-peptidazë-4; GLP-1: agonist i glukagonit i ngjajshëm me peptidin-1; SGLT-2: inhibitor i ko-transportuesit 2 të natriumit dhe glukozës. Radhitja e grupeve të barnave të sipërpërmendura nuk nënkupton ndonjë përparësi specifike, por i përshtatet radhitjes së grupeve të barnave të përshkruara në tekst. Mënyra më e zakonshme e intensifikimit të terapisë shkon nga lartë-poshtë skemës e cila theksohet me tej me anë të shigjetave. Në disa raste të caktuara të shpjeguara në tekst radhitja mund të jetë ndryshuar. Orientimi për numrin e injektiveve insulinarie është treguar me shiritin e kaltër në anën e majtë e cila me intensifikimin e terapisë bëhet më e

errët. Aftësia më e madhe ose më e vogël për rregullimin e skemës terapeutike të pacientit është dhënë me shirit të gjelbërt në fund të skemës. Aftësia më e vogël e adaptimit tregohet me intensifikimin e ngjyrës. Kompleksiteti i qasjes terapeutike dhe bashkpunimim i nevojshëm me persona me sëmundje të sheqerit është treguar me shiritin e kuq në anën e djathtë. Metformina e treguar me pika të ndërprera në vende të caktuara tregon se në vend të saj dhe/ose bashk me të mund të kombinohet me një bari prej një grupi tjetër terapeutik që i përshtatet të sëmurit.

### 8.7.3 Algoritmi 3



## 8.7.4 Algoritmi 4



Kur zgjedhni GLP-1 RA, merrni parasysh: preferencën e pacientit, uljen e HbA1C efektin në zbritje të peshës ose shpeshtësinë e injektimit, Nëse ka SKV, konsideroni GLP-1 RA me përfitim të dëshmuar të SKV Figura-Intensifikimi i terapi së injektuese. Për kontekstin e duhur, shihni fig 4.1 Edukimi dhe mbështetja e vetë menaxhimit të diabetit DSMES; GPE glikemia plazmatike e esëll; FRC, kombinim me raport fik; GLP-1 RA, Agonist i receptoreve të peptidit të ngjashëm me glukagonin-1; max, maksimal; GPP, glukozë postprandiale. Përshtatur nga Davies et al.