

Farmakoterapija dijabetes melitusa

Katedra za farmakologiju, toksikologiju i
kliničku farmakologiju



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
UNIVERSITY OF BANJA LUKA
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
FACULTY OF MEDICINE



Diabetes mellitus-definicija

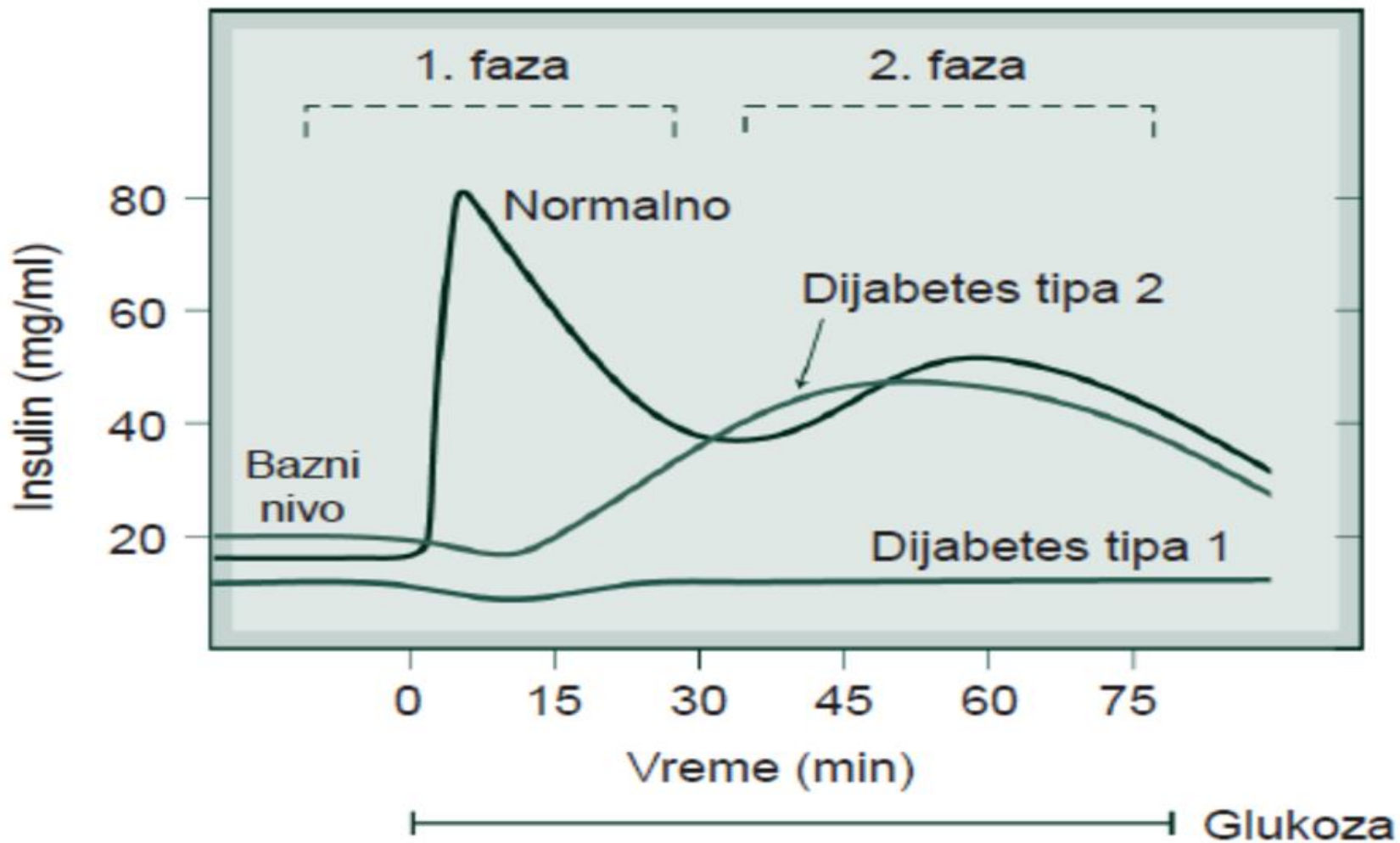


- Diabetes mellitus (DM) je grupa metaboličkih oboljenja koja se karakterišu hroničnom hiperglikemijom, nastalom bilo zbog defekta u sekreciji insulina, defekta u njegovom dejstvu ili zbog oba ova poremećaja.
- Nastaje sadejstvom i interakcijama različitih faktora (genetski, faktori spoljašnje sredine i samog načina života)
- Jedno od vodećih hroničnih oboljenja u svijetu, sa stalnim porastom incidence
- Poremećaj metabolizma ne samo ugljenih hidrata, već i masti i proteina

DM-klasifikacija i etiologija

- Diabetes mellitus **(T1DM)** tip 1-autoimuni poremećaj ili idiopatski
- Diabetes mellitus **(T2DM)** tip 2-predominantna insulinska rezistencija sa relativni deficitom insulina do predominantnog sekretornog deficita insulina
- Gestacijski dijabetes (u trudnoći)
- Drugi specifični oblici dijabetesa (genetski defekti u funkciji β ćelija pankreasa ili insulina, jatrogeni (lijekovima indukovani)...)

Sekrecija insulina – fiziološka, u T1DM i T2DM



Fiziološka uloga insulina se ostvaruje preko GLUT receptora (mozak, mišići, jetra, masno tkivo, bubrezi, pankreas)

Tabela Pregled dejstava insulina na metabolizam ugljenih hidrata, masti i proteina u jetri, mišićima i masnom tkivu

Vrsta metabolizma	Ćelije jetre	Ćelije masnog tkiva	Mišić
Metabolizam ugljenih hidrata	↓↑ Glukoneogeneza ↓ Glikogenoliza ↑ Glikoliza ↑ Glikogeneza	↑ Preuzimanje glukoze ↑ Sinteza glicerola	↑ Preuzimanje glukoze ↑ Glikoliza ↑ Glikogeneza
Metabolizam masti	↑ Lipogeneza ↓ Lipoliza	↑ Sinteza triglicerida ↑ Sinteza masnih kiselina ↓ Lipoliza	–
Metabolizam proteina	↓ Razgradnja proteina	–	↑ Preuzimanje aminokiselina ↑ Sinteza proteina

DM-dijagnoza



T1DM

- Glikemija (**GUK**) našte $\geq 7,0$ mmol/l
- tipični simptomi za DM
- često ketonurija ili rjeđe ketoacidoza
- dob (≤ 35 god)

T2DM

- GUK našte $\geq 7,0$ mmol/l ili
- u bilo kojem slučajnom uzorku GUK $\geq 11,1$ mmol/l ili
- u toku 2 h tokom testa sa oralnim opterećenjem glukozom (OGTT) $\geq 11,1$ mmol/l
- HbA_{1c} $\geq 6.5\%$
- tipični simptomi za DM

Dijagnostički test

OGTT (*oral glucose tolerance test*)

- **Priprema:**

neunošenje pića i hrane 8-12 h prije testa (voda je dozvoljena),
pacijent sjedi dok se test izvodi

- Uzorak krvi se uzima u „nultom“ vremenu i mjeri GUK
- Pacijentu se daje rastvor glukoze (75g) koji treba da popije u 5 min.
- Uzorak krvi se uzima nakon 2h i mjeri GUK
- Interpretacija rezultata:

GUK $<7,8$ mmol/l = normalna tolerancija glukoze

GUK 7,8-11,1 mmol/l = intolerancija glukoze

GUK $>11,1$ mmol/l privremena dg dijabetesa (koja mora biti potvrđena)



DM-liječenje

Farmakoterapija pripremljena na osnovu nacionalnih smjernica, Američke asocijacije za dijabetes (2020) i Evropske asocijacije za dijabetes (2018).

Koristi se 5 oblika liječenja koji se mogu kombinovati:

1. adekvatna ishrana
2. fizička aktivnost
3. edukacija i samokontrola
4. oralna hipoglikemijska lijekovi (oralni antidijabetici, OAD)
5. Insulin
6. Drugi (novi) antidijabetici

DM-nefarmakološke mjere



- ISHRANA: esencijalni dio uspješnog upravljanja bolešću. Ukupan kalorijski unos 25 kcal/kg, uz poštovanje odnosa energetske materije i rasporeda obroka
- FIZIČKA AKTIVNOST: Umjerena do izražena ≥ 150 min/sedmično
- EDUKACIJA I SAMOKONTROLA: edukacija samokontrole glikemije, glikozurije, acetonurije, mikroalbuminurije, edukacija o prevenciji komplikacija



T1DM -farmakoterapija (1)



- **INSULIN** - fiziološka dnevna sekrecija oko 40-50 i.j.
- Dostupne različite vrsta insulina. Aktivnost se određuje biološkom standardizacijom (standard insulina za upoređivanje je 28 IJ/mg).
- Danas dostupni: **humani (rekombinantna DNK tehnologija) i analozi insulina (zamijenjen je redosljed aminokiselina u odnosu na humani).**
- Inzulinski preparati se dijele na brzodjelujuće, srednjedugodjelujuće, dugodjelujuće te inzulinske preparate sa bifazičnim djelovanjem.
- Primjeri: insulini kratkog dejstva se uzimaju 30 minuta prije obroka, tokom ili neposredno poslije obroka, dok neki noviji dugodjelujući inzulinski analozi počinju djelovati nakon 1-2h i do maksimalno 36-42h.

T1DM-farmakoterapija (2)

Dužina djelovanja insulina



	VRSTE I DELOVANJE INSULINA		
	Početak dejstva	Period dejstva	Prestanak delovanja
Brzodelujući insulin	5 – 15 min	45 - 90 min	3 – 5 h
Kratkodelujući insulin	30 min	2 - 5 h	5 – 8 h
Srednjedelujući insulin	1 – 3 h	6 - 12 h	16 – 24 h
Dugodelujući insulin	4 – 6 h	8 - 20 h	24 – 28 h
Veoma dugodelujući insulinski analog	1 h	24 h	24 h
Veoma dugodelujući insulinski analog	2 h	18 h	18 h
Mikstardi insulina (kombinacija kratkodelujućeg i dugodelujućeg)	30 min	7 - 12 h	16 - 24 h

T1DM-farmakoterapija (3)



- **Vidovi insulinske terapije terapije:**

1. **Konvencionalni režim-** primjena 2 doze insulina /dan, s.c. pen
2. **Intenzivirani režim-** primjena >od 2 doze insulina, s.c. pen, obično 4 doze/dan (višekратно brzodjelujući insulin (npr. prandijalni insulini insulina) uz jednu dozu dugodjelujućeg (npr. bazalnog isnulina) ujutru ili uveče) – pogodni insulinski analozi.
3. **Insulinska infuzija** s.c. spoljnom portabilnom insulinskom pumpom 24h dnevno uz bolus tokom obroka- pogodni insulinski analozi.

T1DM -farmakoterapija (4)

Doziranje insulina

Doziranje insulina je individualno: zavisno od glikemija (natašte, tokom dana, postprandijalno), fizičke aktivnosti, ishrana, bubrežne funkcija, infekcije.

Zahtijeva striktnu kontrolu glikemije i prilagođavanje doze :

prema vrsti i količini hrane, fizičke aktivnosti, stresa organizma.

- Insulin se razgrađuje digestivnom traktu, zbog čega je nemoguća peroralna primjena.
- **NAČIN PRIMJENE – „kristalni“ insulin i.v i s.c , dugodjelujući s.c.**
- **U hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji – intraperitonealno.**
- **Danas postoji INSULINSKA PUMPA, koja omogućuje kontinuiran monitoring i aplikacija insulina.**

Farmakokinetika insulina

- Kratko poluvrijeme eliminacije insulina (nekoliko minuta), ali efekti traju satima.
- Izazov u kinetici insulina je održati stabilnu koncentraciju i stabilnu glikemiju.
- Preparati insulina sa produženim djelovanjem nastaju taloženje insulina sa Zn i protamin sulfatom.

Poboljšanu farmakokinetiku imaju analozi insulina, primjeri:

Insulin lizpro (zamjena mjesta **lizina** i **prolina**) – brz i kratak efekat (prije obroka)

Insulin glargin imitira BAZALNU i sekreciju insulina poslije obroka (produžen efekat) .



T1DM -farmakoterapija (5)



Vrste insulina prema načinu primjene tokom dana (sljedeći slajdovi):

- **Prandijalni se uzimaju prije obroka** (kratkodjelujući insulin-regular ili brzodjelujući analozi-lispro i aspart)
- **Bazalni insulini se daju uveče** - obezbjeđuju bazalne količine inzulina u organizmu (insulini srednje dugog dejstva-NPH, lente, dugog dejstva-ultralente ili bazalni analog- glargin)
- **Premiks insulini** -fiksne kombinacije bazalnog i prandijalnog inzulina (manje fleksibilni u prilagođavanju doze)



T1DM-farmakoterapija (6)



- **Kratkodjelujući: insulin aspart, insulin lispro i insulin glulizin** (djeluju brže, ali kraće od prirodnog insulina, zbog čega se uzimaju neposredno pred obrok ili u toku obroka). Naziv - **prandijalni inzulini**, jer se njihovom primjenom „podmiruje“ potreba za inzulinom uz obrok, a mogu se kombinovati sa srednjedugodjelujućim ili dugodjelujućim inzulinom, odnosno oralnim hipoglikemicima.
- **Srednjedugodjelujući preparati** su netopive suspenzije insulina kombinovane sa proteinom protaminom i cinkovim jonima. Poznati su neutralni protaminski **Hagedornovi inzulini (NPH)**. Imaju mutan izgled, a početak djelovanja u roku od 1,5 sat nakon primjene. Primjenjuju se kao bazalni inzulini, najčešće u dvije dnevne doze. Ne oponaša potpuno fiziološki profil bazalnog insulina, te se time povećava rizik od noćnih hipoglikemija

T1DM-farmakoterapija (7)



Bazalni inzulinski analozi su dugodjelujući preparati.

- Primjena 1x dnevno (uveče u 22h). Nakon s.c injekcije stvaraju se mikroprecipitati iz kojih se otpuštaju male količine inzulina, što osigurava ravnomjernu i predvidivu koncentraciju lijeka kroz vrijeme, bez maksimalnih koncentracija i sa produženim djelovanjem. Dostupni **insulin glargin** (100 ij/mL, i noviji 300 ij/mL djeluje do 36 sati), **detemir i degludek** (do 42 sata).

Predmiješani inzulinski preparati

- su bifazične mješavine **brzodjelujućeg inzulina (humanog ili analoga) i istog inzulina kristaliziranog sa protaminom**, čime se dobije komponenta srednjedugodjelujućeg inzulina. Suspenzije su kombinovane u omjerima 25/75, 30/70 i 50/50. Predmiješani inzulinski analozi primjenjuju neposredno prije ili tokom obroka, dok se predmiješani humani inzulini primjenjuju pola sata prije obroka. Prednost liječenja predmješanim inzulinima je u tome što „pokrivaju“ potrebe za bazalnom količinom inzulina i prandijalnim potrebama.

Primjer predmješanog (premiks insulina): bifazni aspart insulin (70/30)



Ograničenje humanih insulina



SPOR POČETAK DEJSTVA

- Primjena 20 do 40 minuta prije jela
- Rizik od hipoglikemije ako je obrok odložen
- Pojava postprandijalnog hiperglikemičog peak-a-maksimalna koncentracija insulina je tek nakon što je većina hrane već apsorbovana

DUGOTRAJNOST DEJSTVA

- Djeluju do 12 h
- Povećava se trajanje dejstva pri korištenju viših doza
- Opasnost od pojave kasne postprandijalne hipoglikemije zbog produženog dejstva “*short-acting*” insulina



Prednosti i mane insulinskih analoga u odnosu na insulin



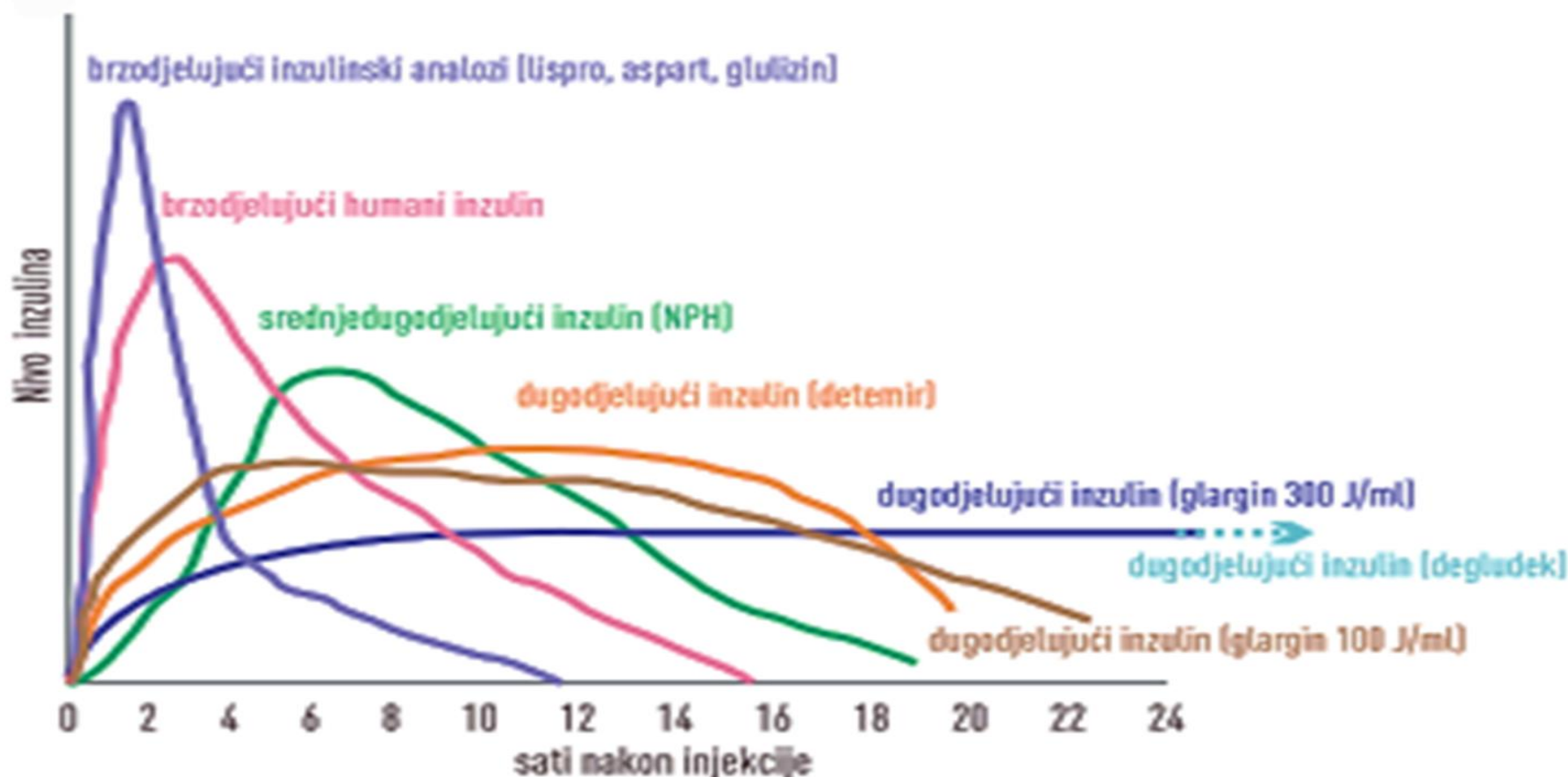
PREDNOSTI

- dugodjelujući –manje hipoglikemija tokom noći i manje dobijanje na tjelesnoj težini
- kratkodjelujući- brži početak dejstva te se uzima neposredno pred obrok
- Sličan fiziološkom profilu insulina-manje međuobroka!

MANE

- kratkodjelujući ne može da pokrije međuobrok-potreban dodatni bolus

Vrijeme djelovanja pojedinih insulinskih analoga u odnosu na humani insulin



T1DM-liječenje novootkrivenih pacijenata

- Pacijenti se obično prezentuju pod slikom ketoacidoze ili melitusnog sindroma
- U toj fazi je cilj terapije:
 1. eliminisati/spriječiti ketoacidozu,
 2. eliminisati/spriječiti poremećaj u metabolizmu vode i elektrolita
 3. regulisati glikemiju: početak 0,6-0,7 IJ/kg/TT , a po normalizaciji stanja, potreba za insulinom se značajno smanjuje

• Izbor vida terapije insulinom

Intenzivirana insulinska terapija u 4 dnevne doze (preporuke su analozi insulina): 1 doza bazalnog srednjedjelujućeg insulina naveče plus 3 doze brzodjelujućeg insulina pred obroke

T1DM -period remisije („medenog mjeseca“)

- U toku nekoliko sedmica , obično dolazi do oporavka β -ćelije i konsekventnog smanjenja potrebe za insulinom, u nekim slučajevima do 0,1 IJ/kg/TT, što može potrajati do nekoliko mjeseci, i do 1 godine. Preporuka nastaviti insulin.
- Ključna je edukacija pacijenta o načinu samokontrole, planiranju fizičke aktivnosti i obroka, uključujući pravilan način ishrane (brojanje ugljenohidratnih jedinica) uz česta mjerenja glikemija prije, i nakon obroka sa podešavanjima doze insulina prema rezultatima uz izbjegavanje hipoglikemije i dobijanje na tjelesnoj masi.
- Po iscrpljivanju β -ćelije, potrebe za insulinom su u prosjeku oko 0,6-0,9 IJ/kg/TT/dan.
- **Većinu oboljelih od T1DM treba liječiti analozima insulina i to višestrukim dnevnim injekcijama prandijalnog inzulina i bazalnog inzulina ili kontinuiranom subkutanom inzulinskom infuzijom.**

DM tip I-period remisije („medenog mjeseca“)

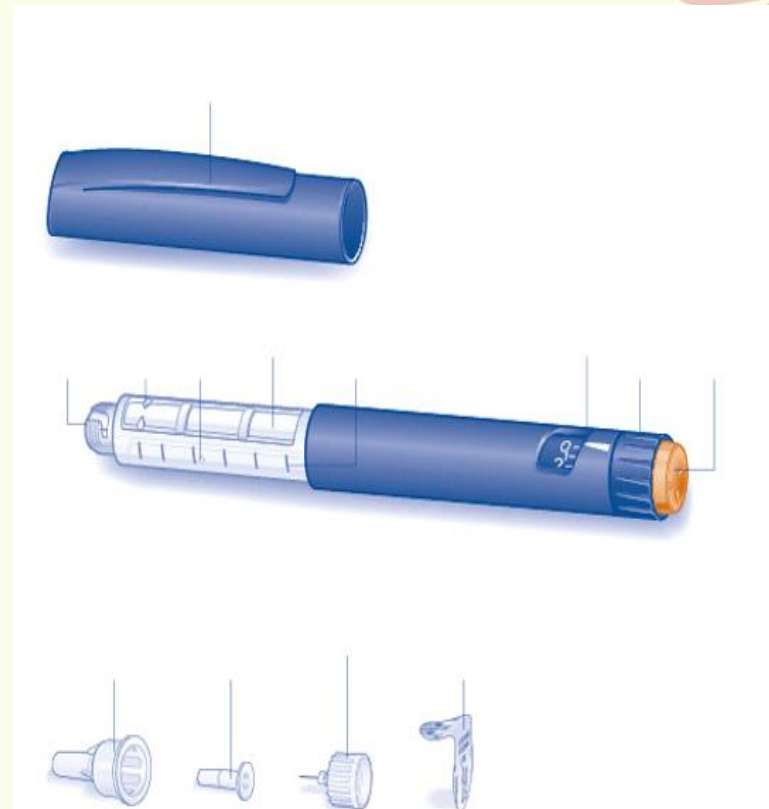
- **Intenzivirana konvencionalna insulinska terapija** (više od 2, po pravilu 4 doze insulina/dan) pomoću pen brizgalica je najoptimalniji vid terapije.
- **Dnevna doze insulina:**
 - 40-50% bazalni dugodjelujući insulin- oko 22 h se uzima, a podešava se prema ciljnim vrijednostima glikemija ujutro ili tokom noći, između 02-04h
 - prandijalni insulin (~20 % za doručak, ~10% za ručak i ~20 % za večeru)- se podešava prema vrijednostima glikemije 2h poslije obroka.

Načini samoprimjene insulina



- Za samoubrizgavanje insulina koriste insulinski penovi ili penkale. Penovi ili penkale su specijalno dizajnirane brizgalice, veličine i oblika olovke, sa rezervoarom koji sadrži insulin i veoma tankim iglama. Pomoću njih omogućeno je jednostavno i precizno doziranje insulina.
- Kod osoba koje su na intenziviranoj insulinskoj terapiji, koja podrazumijeva višekratnu primenu insulina, i kod kojih postoji veliko variranje glikemije tokom dana, moguća je primjena insulinske pumpe, koja omogućava kontinuiranu primjenu insulina u vidu spore infuzije tokom cijelog dana, kao i davanje veće koncentracije insulina pred obroke.

Pen brizgalice i upotreba



https://www.youtube.com/watch?v=_fCqEln7ccA

Potkožna primjena insulina zahtijeva edukaciju pacijenta u rukovanju sa „penom“ i redovne promjene mjesta aplikacije.



Lipodistrofija – posljedica neadekvatne aplikacije insulina (preporuka promjena mjesta aplikacije)



Neželjene reakcije insulina

- **HIPOGLIKEMIJA**

Često ako nema prilagođavanja doze fizičkoj aktivnosti, ishrani, stresu ili neadekvatna edukacija pacijenta

- **ALERGIJA NA INSULIN**

Imunoglobulinima posredovana reakcija, mogućnost stvaranja rezistencije.

Klinička slika urtikarije, eritema i svrbeži. Najčešće kod insulina animalnog porijekla ili kombinovanih. **Analози insulina rijetko izazivaju alergijske reakcije.**

- **REZISTENCIJA NA INSULIN** – usljed stvaranja antitijela.

- **LIPODISTROFIJA**

Razgradnja potkožnog masnog tkiva usljed česte primjene insulina na isto mjesto (estetski problem)

Potencijalni neželjeni događaji u toku primjene insulina

Samogyi (Samodži) efekat – kod Diabetes mellitus tip 1.

- Jutarnja, reaktivna hiperglikemija – nastala kao posljedica više doze insulina i posljedične skerecije kontraregulatornih hormona (glukagona i adrenalina). Ovi hormoni podstiču glikogenolizu kao odgovor na hipoglikemiju noću.
- Može dovesti do nedoumice u ispravnom liječenju Diabetes mellitusa.
- Preporuka sniziti dozu dugodjelujućeg insulina.

Dawn - fenomen zore

Slabljenje dejstva insulina pred zoru, moguće zbog povećanja koncentracije hormona rasta i drugi kontraregulatornih hormona u tom periodu.

- Preporuka – intenzivan monitoring glikemije noću i korekcija doze insulina.
- **Kontraindikacije** –neprepoznata adrenokortikalna insuficijencija. Male doze insulina mogu prouzrokovati komu.

Čuvanje i primjena insulina

- Neotvoreni insulin čuva se u originalnom pakovanju u režimu „hladnog lanca“, u temperaturnom opsegu 2-8°C (rashladna vitrina), bez izlaganja direktnoj sunčevoj svjetlosti. Ne smije se zamrzavati niti stavljati na led!
- Potrebno je dokumentovati obezbjeđenje hladnog lanca od proizvođača do krajnjeg korisnika (temperaturni logovi, evidencija temperature rashladne vitrine dva puta dnevno).
- Pacijente je potrebno edukovati o pravilnoj tehnici primjene i potrebi stalnog mijenjanja mjesta uboda.
- Prije prve primjene, uložak sa insulinom potrebno je izvaditi iz rashladne vitrine na sobnu temperaturu 1-2 sata prije primjene. Suspenzije insulina zahtijevaju blago miješanje između dlanova. Nakon prve primjene, uložak je potrebno čuvati na sobnoj temperaturi (do 30°C), na tamnom mjestu i primijeniti unutar 4-6 nedjelja, u zavisnosti od preporuka proizvođača (ograničen rok upotrebe).

T2DM

- Poremećaj glikoregulacije, metabolizma lipoproteina i povišen arterijski pritisak.
- Predisponirajući faktori:
 - Insulinska rezistencija
 - Opadanje funkcije beta ćelija
 - Kumulacija triglicerida
 - Receptori PPAR γ -manje aktivni
 - Oksidacioni enzimi mitohondrija manje efikasni
 - Manje ATP
 - Gojaznost, fizička neaktivnost
 - Starija životna dob

T2DM -upravljanje bolešću



- HbA1c-glikolizirani hemoglobin
- Glukoza se ireverzibilno veže za hemoglobin i stvara HbA1c. Pošto Er imaju vijek od 120 dana, nivo HbA1c reflektuje nivoe glikoliziranog hemoglobina tokom prethodnih 2-3 mjeseca
- Kontrola HbA1c svaka 3 mjeseca

	Nizak vaskularni rizik	Makrovaskularni rizik	Mikrovaskularni rizik
HbA1c (%)	<6,5	>6,5	>7,0
Glikemija preprandijalno (mmol/l)	<5,5	>5,5	>6,0
Glikemija postprandijalno (mmol/l)	<7,5	>7,5	>9,0

T2DM -farmakoterapija



- Nefarmakološke mjere: dijeta i fizička aktivnost.
- Oralni antidijabetici (OAD)+ dijeta
- OAD+ insulin-kombinovana ili OAD različitih mehanizama djelovanja
- Insulin

Kombinovana terapija –ako ni poslije 3 mjeseca OAD nije $HbA1C < 6.5\%$.

Kombinovana ili samo insulin za sve sa $HbA1C \geq 9.0\%$

T2DM-algoritam terapije (1)

Metformin je lijek prvog izbora u započinjanju terapije i kombinacije sa drugim OAD i/ili insulinom.

1. Ako je $Hb1Ac \geq 6.5\%$ poslije dijeta

Metformin +dijeta ili derivati sulfonilureje (SU) +dijeta (ako se metformin ne podnosi)

2. Ako je poslije 3 mjeseca monoterapije metforminom $Hb1Ac \geq 6.5\%$ prelazi se na dvojnu terapiju:

- Metformin+SU ili glitazon ili inhibitor dipeptil peptidaze DPP4 (sitagliptin, vidagliptin) ili analog GLP1 (stimulišu oslobađanje insulina, inhibiraju oslobađanje glukagona, smanjuju apsorpciju glukoze u cirkulaciji, liraglutid)
- Ili SU+glitazon ili inhibitor DPP4 ili analog GLP1

T2DM-algoritam terapije (2)

- Ako je poslije 2. Hb1Ac $\geq 7.5\%$

- 3. trojna th

metformin+SU+glitazon ili inhibitor DPP4 ili analog GLP1

- Ako je poslije 3. Hb1Ac $\geq 7.5\%$

- 4. Insulinska terapija

Trojnoj terapiji+insulin ili

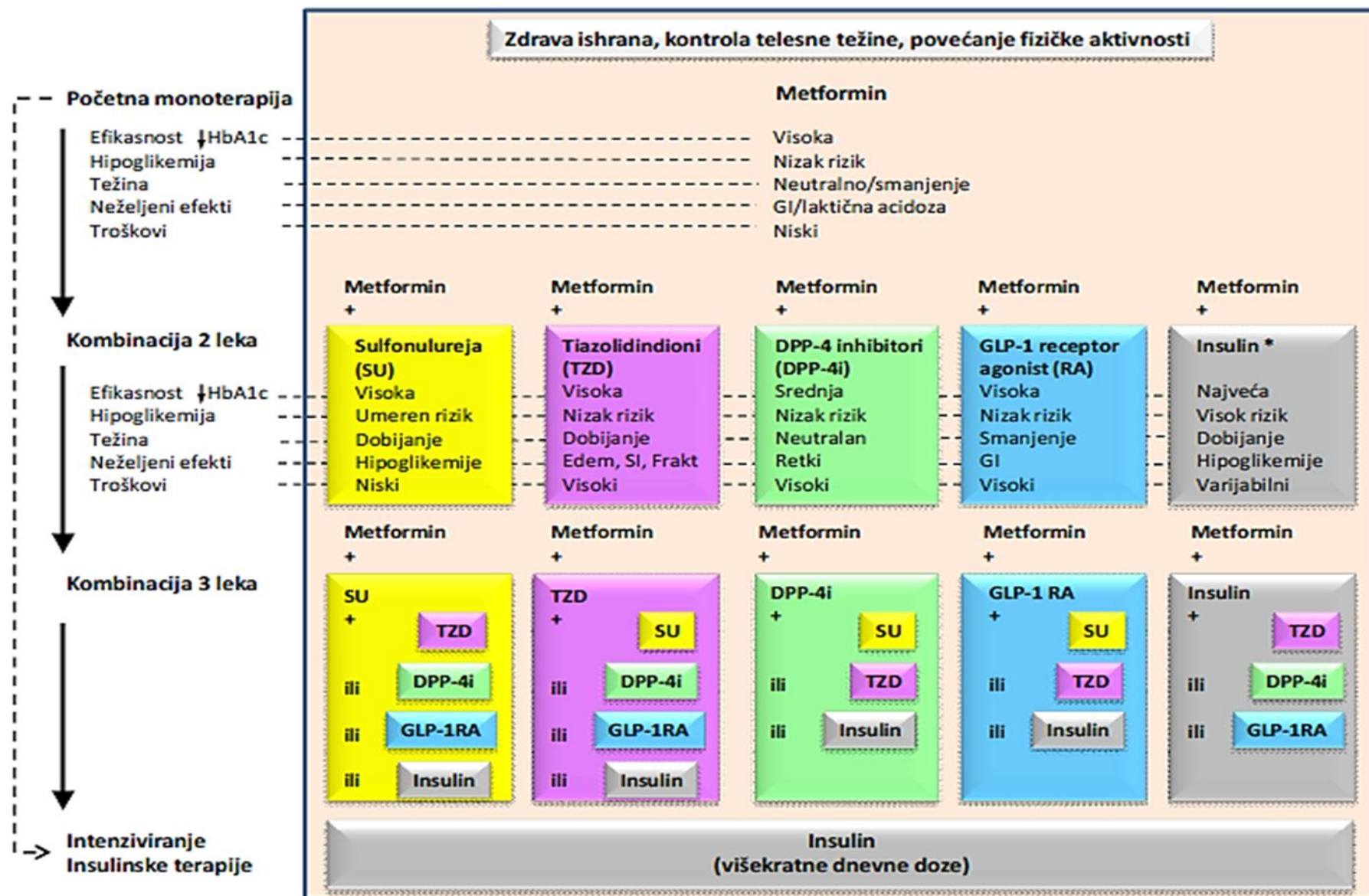
Dvojnoj terapiji sa SU+insulin

- Kombinacije submaksimalnih doza dvije različite klase OAD mogu biti djelotvornije, nego maksimalne doze monoterapije u cilju poboljšanja glikemijske kontrole, a uz manje neželjenih efekata.

T2DM-algoritam terapije (3)

- Ako je metformin kontraindikovano ili se ne podnosi, potrebno je odabrati bilo koji drugi oralni ili drugi neinzulinski hipoglikemik .
- Poželjno je već na početku liječenja kombinovati lijekove sa efektom na smanjenje tjelesne mase, a dokazano najpovoljniji efekat imaju metformin, agonisti GLP-1-receptora i SGLT-2-inhibitori (*vidjeti nastavak prezentacije*).
- Kod pacijenata koji imaju izrazito visoke koncentracije glukoze u plazmi (npr. $\geq 16.7 \text{ mmol/L}$) ili $\text{HbA1c} \geq 10.0\%$ uz izražene simptome hiperglikemije, **opravdano je započeti liječenje inzulinom.**

T2DM-primjeri algoritma terapije (4)



T2DM- liječenje oralnim antidijabeticima

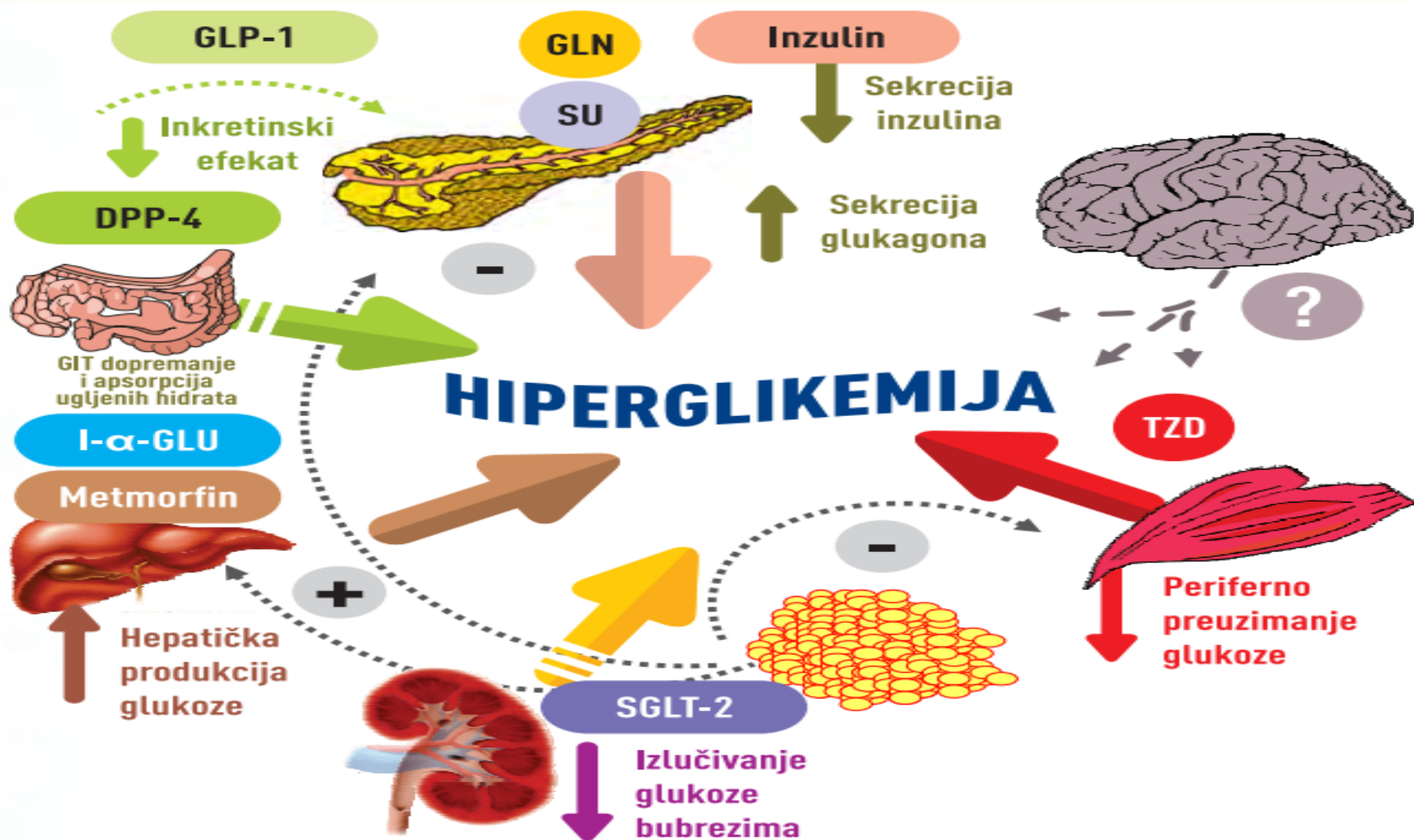


Grupe lijekova koje poslije oralne primjene snižavaju glikemiju:

- **Derivati sulfonilureje (SU)**
 - **Derivati bigvandina - METFORMIN**
 - **Inhibitori α -glukozidaze**
 - **Senzibilizatori na dejstvo insulina - TIAZOLIDINDIONI**
 - **Megulitnidi – insulinski sekretagogi**
 - **Inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze 4**
 - **Agonisti GLP-1 receptora**
 - **Inhibitori SGLT-2**
-
- **Najznačajnija INDIKACIJA – T2DM. Za novije antidijabetika indikacija je i srčana DM udružen sa srčanom insuficijencijom.**

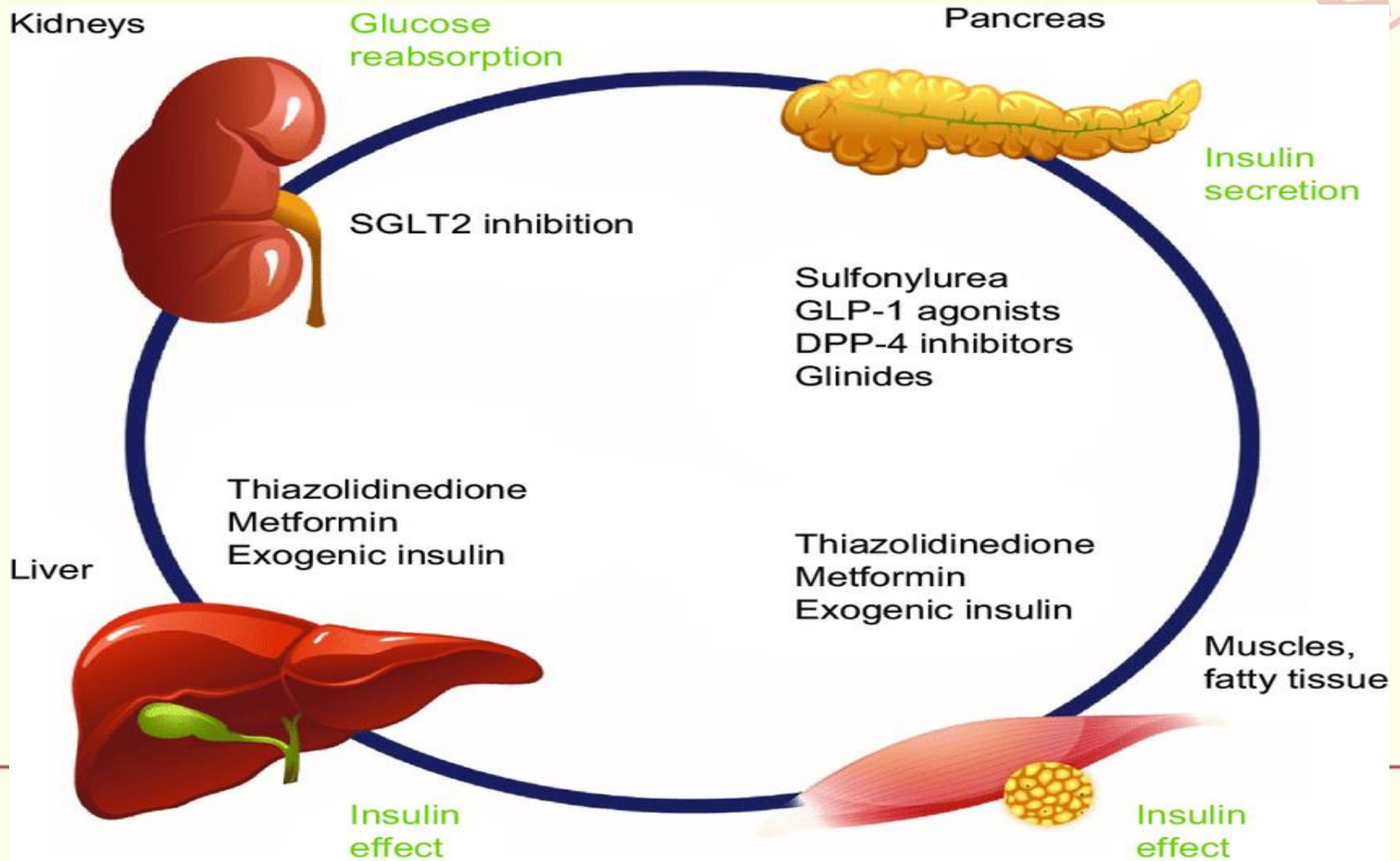


Šematski prikaz patofizioloških poremećaja u šećernoj bolesti tipa 2 i djelovanja pojedinih vrsta lijekova



SU: sulfonilureja; GLN: glinidi; TZD: tiazolidindioni; DPP-4: inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze-4; I-α-GLU: inhibitori α-glukozidaze; GLP-1: agonisti glukagonu sličnog peptida-1; SGLT-2: inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2. Prilagođeno iz: Inzucchi SE, Sherwin RS u Cecil Medicine 2011.

Ciljni organi na koje djeluju oralni antidijabetici



Metformin u liječenju T2DM



- Jedini iz grupe bigvanida koji se koristi za liječenje DM tip II, **euglikemik** (ne izaziva hipoglikemiju niti glad, povećava osjećaj sitosti).

Mehanizam djelovanja

- Terapijski efekat zavisi od povećavanja utilizacije glukoze na periferiji (u skeletnim mišićima i masnom tkivu) čime doprinosi snižavanju **insulinske rezistencije**, zatim dovodi do inhibicije glukoneogeneze u jetri, pa je efikasan samo kod onih koji imaju zalihe endogenog insulina.
- Usporeva resorpcije glukoze iz gastrointestinalnog trakta
- Snižavanje nivoa glukagona u plazmi
- Ima kardioprotektivno djelovanje u metaboličkom sindromu.
- **Farmakokinetika:** Izlučuje se preko bubrega u nepromijenjenom obliku (oprez bubrežna insuficijencija)



Metformin u liječenju T2DM

Indikacije

1. **T2D – lijek izbora** za sve nove slučajeve uz dijetu (ne stimuliše apetit!)
2. Refraktarna gojaznost kod kojih se **hiperglikemija održava zbog “ sindroma insulinske rezistencije”**.
3. Kada derivati sulfonilureje nisu efikasni.
4. Dodatna terapija u liječenju policističnih jajnika
 - Može se kombinovati sa ostalim oralnim antidijabeticima i insulinom.
 - Lijek izbora kod gojaznih dijabetičara.
 - Jedini OAD koji se smije davati djeci. Nije teratogen.
 - Doziranje: **500-2000 mg/dnevno**.

Neželjene reakcije – anoreksija, nauzeja, bolovi u stomaku. Dijarea (20% liječenjih bolesnika). Perzistentna dijareja uzrokuje prekid terapije.

Moguć i deficit vitamina B12.

Kontraindikacije – teža oboljenja bubrega i jetre, alkoholizam, i hronična kardiopulmonalna insuficijencija, odnosno, stanja koja povećavaju rizik od laktatne acidoze (rijetko).

Opasnost od laktatne acidoze kod renalne insuficijencije teškog stepena (**eGFR < 30 mL/min**). Potrebno je prije početka terapije evaluirati bubrežnu funkciju pacijenta.

Derivati sulfonilureje u liječenju T2DM



- I (tolbutamid, hlorpropamid), **II (glibenklamid, glipizid, gliklazid) i III generacija (glimepirid, najpotentniji)**

Mehanizam djelovanja

- Stimulišu beta ćelije na lučenje insulina-efikasno samo kod onih koji imaju zalihe insulina. Snižavaju glukagona u serumu i potenciraju dejstva insulina u njegovim ciljnim organima
 - Ovi lijekovi stimulišu oslabljeni pankreas na sekreciju insulina, odnosno, djeluju „centralno“ stimulišući pankreas.
 - **SVI predstavnici - snižavaju glikemiju i prouzrokuju porast apetita i posljedično tjelesne težine.**
 - npr. Glimepirid snižava glikemiju u dozi već od 1 mg.
- Iz tog razloga zahtijevaju postepeno povećavanje doze-oprez hipoglikemija!
- Mogu se kombinovati sa insulinom i drugim OAD.

Derivati sulfonilureje u liječenju T2DM



- U toku teških infekcija, AIM, CVI, operacija - obustavlja se primjena sulfonilureje i primjenjuje kratkotrajan dodatak insulina

Neželjene reakcije

- Sulfonamidska komponenta doprinosi nastanku kožnih promjena i krvnih diskrazija :
 - osip i crvenilo lica (i drugih dijelova kože)
 - prolazna leukopenija i trombocitopenija
- Najčešće NRL su protrahovana ili izražena hipoglikemija. Oprez kod pacijenata starije životne dobi.
- **REZISTENCIJA** – moguće slabljenje terapijskog efekta derivata sulfoniluree nakon dugotrajne primjene (iscrpljene β ćelije).
- Kontraindikacije oštećenje jetre i bubrega



Akarboza u liječenju T2DM



- Oligosaharid koji se veže za crijevne disaharidaze, npr. alfa-glukozidazu i inhibiše je. Smanjuje digestiju skroba. saharoze, maltoza, ali ne i laktoze.
- Koristi se kod pacijenata sa DM tip II koji nisu postigli odgovarajuću kontrolu glikemije samo dijetom ili kombinacijom dijetete i nekog drugog lijeka.
- Usporava apsorpciju ugljenih hidrata i smanjuje porast glikemije poslije obroka.
- Dokazano da kod predijabetičara sprečava pojavu tipa 2 bolesti.
- Primjenjuje se samostalno ili češće uz metformin ili derivate sulfonilureje ili insulin.
- NRL-flatulencija, dijareja.

Tiazolidindioni (glitazoni) u liječenju T2DM

- **Pioglitazon**-jedini glitazon u kliničkoj primjeni
- Djeluju na PPAR γ receptore smanjujući insulinsku rezistenciju. Smanjuju oslobađanje glukoze iz jetre i povećavaju preuzimanje glukoze u mišiće, jetru i masno tkivo potencirajući efekat endogenog insulina i smanjujući potrebu za insulinom za održavanje date glikemije za 30%. Snižava produkciju glukagona.
- Dijelom povećavaju i izlučivanje insulina; snižavaju nivo slobodnih masnih kiselina u plazmi-povećavaju tjelesnu težinu na početku terapije.
- Dejstvo na glikemiju nastupa sporo, maksimalan efekat postiže tek poslije 1-2 mjeseca liječenja.
- **Prije početka terapija kontrolisati transaminaze. Kontraindikacije: bolest jetre ili ALT > 2,5 od gorne granice.**
- Primjena: monoterapija ili sa metforminom, sulfonilurejom ili insulinom
- NRL: retencija tečnosti i pogoršanje srčane slabosti, povećan rizik od preloma;
- Prethodnici povučeni sa tržišta: kardiotoksični-rosiglitazon (u kombinaciji sa insulinom ili ne), hepatotoksični-troglitazon.

Meglitinidi u liječenju T2DM



- **Repaglinid, nateglinid**
- Djeluju slično derivatima sulfonilureje- stimulišu beta-ćelije pankreasa (insulinski sekretagogi)
- Djeluju brzo i kratko, te su dobri za regulaciju postprandijalne (1-30 min prije obroka) hiperglikemije u monoterapiji ili sa metforminom ili sa tiazolidindionima.
- Takođe, mali je rizik od hipoglikemije kod njihove primjene.
- Mogu se koristiti umjesto derivata sulfonilureje (ako postoji alergija na njih), jer ne sadrže sumpor.

Mimetici inkretina u liječenju T2DM (1)

Agonisti receptora sličnih glukagonu

- Mimetici inkretina djeluju kao fiziološki inkretini (hormoni crijeva) koji aktiviraju GLP-1 (*glucagon like receptor 1*, GLP-1 i *gastric inhibitory protein*, GIP) i stimulišu sintezu insulina zavisno od nivoa glukoze.
- Mogu djelovati i na resporpciju ugljenih hidrata iz digestivnog trakta.
- Otporni su na razgradnju DPP-4 enzimom i imaju dug poluživot (do 12h).
- **Primjenjuju se peroralno i supkutano.**
- Kratkodjelujući se primjenjuju prije obroka, a dugodjelujući 1xdnevno/sedmično bez obzira na obrok i u bilo koje doba dana.
- Predstavnici GLP-1 agonista – kratkodjelujućih - **eksenatid**
dugodjelujući - **liraglutid, dulaglutid.**

Mimetici inkretina imaju kompleksan mehanizam djelovanja

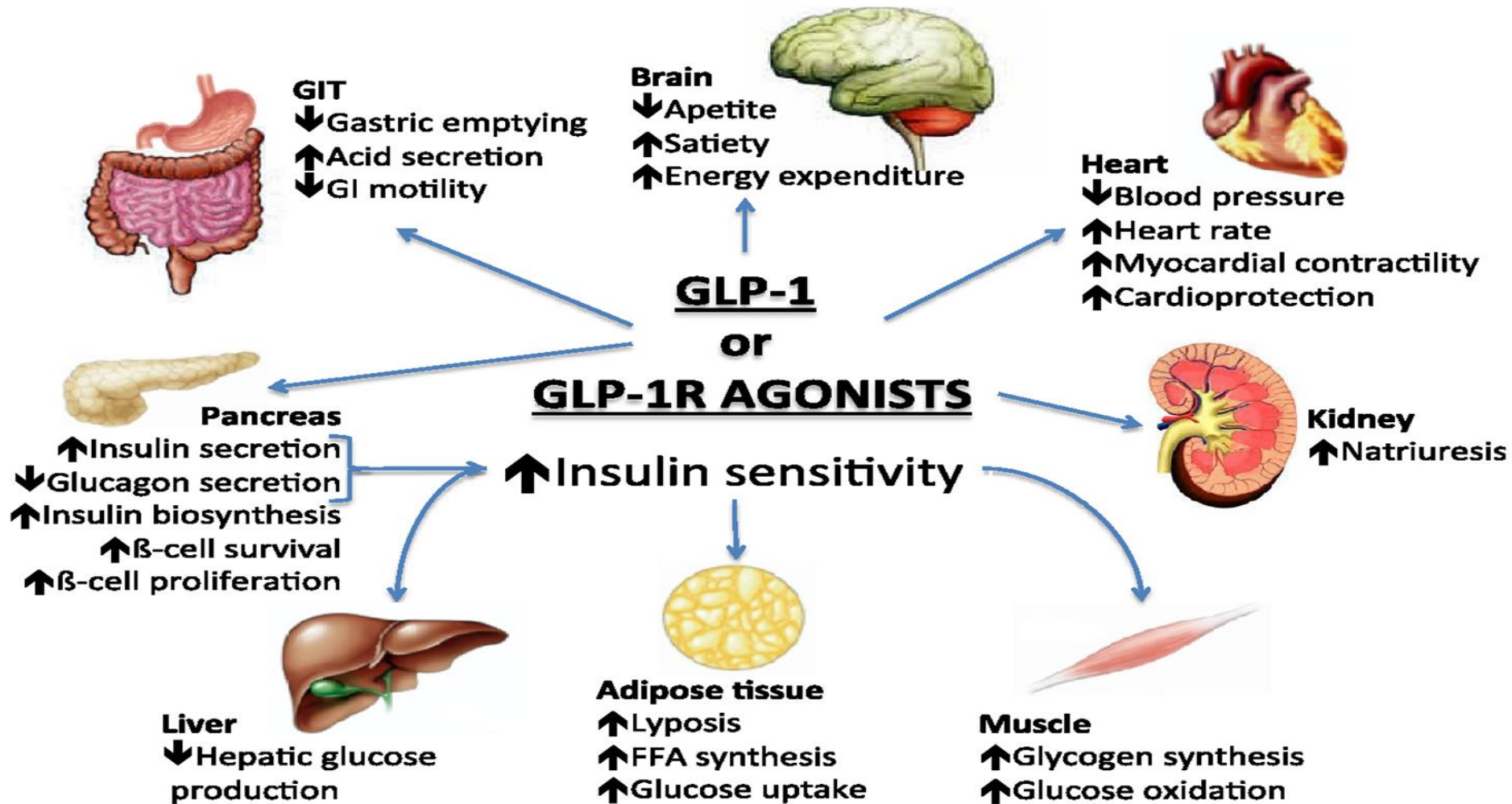


Figure 2 Pleiotropic effects of GLP-1 or GLP-1R agonists (Adapted from references [24]).



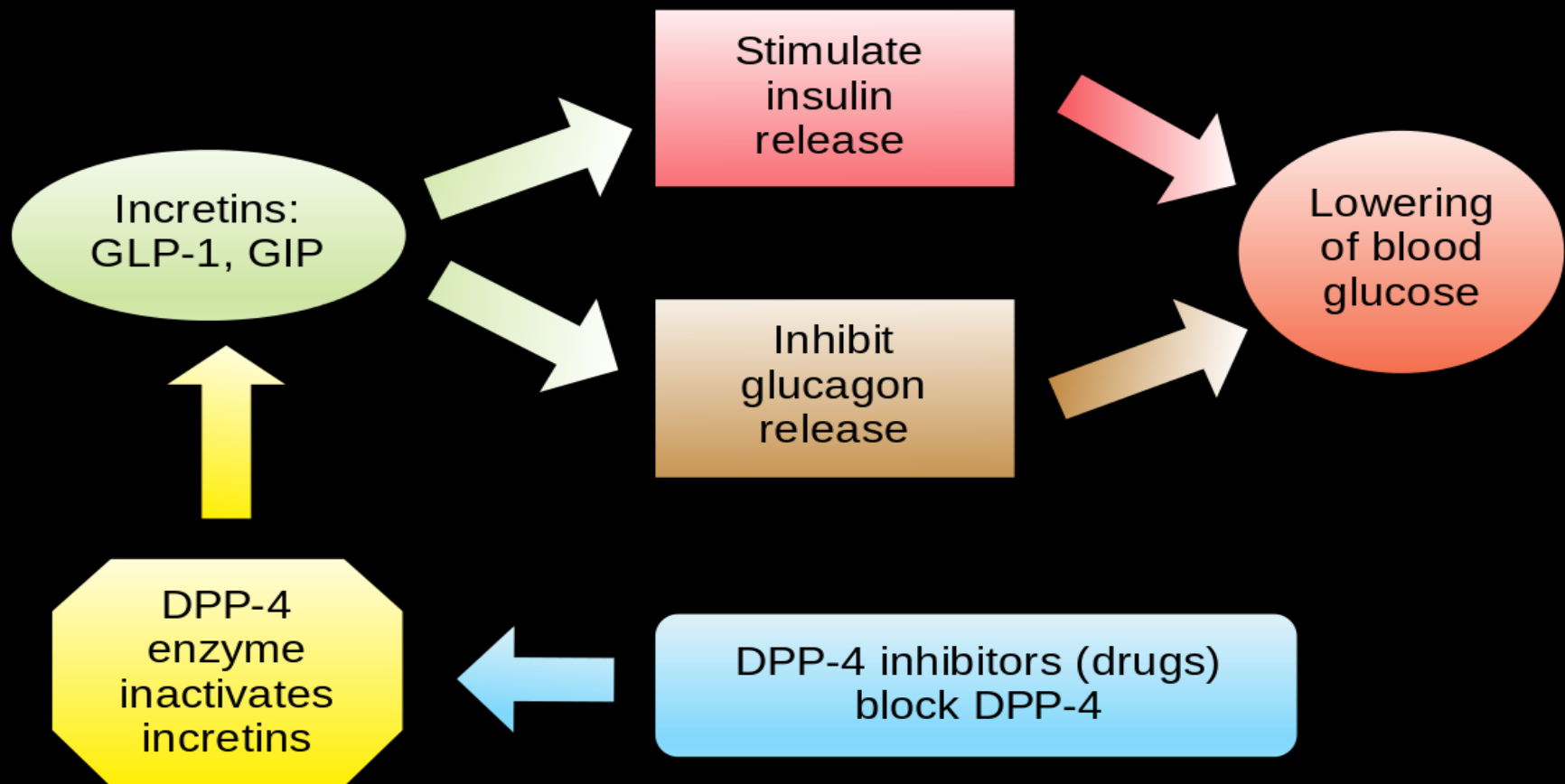
Mimetici inkretina u liječenju T2DM (2)

- Koriste se u kombinaciji sa metforminom sa ili bez sulfonilureje, pioglitazonom, insulinom, kod gojaznih pacijenata kod kojih nije postignut uspjeh dvojnomo terapijom, uz uslov da nakon 6 mjeseci izazovu pad HbA1c od najmanje 1% i tjelesne mase za bar 3%, kako bi se nastavila terapija ovim lijekovima.
- Ne povećavaju rizik od hipoglikemije te smanjuje tjelesnu težinu.
- Sigurni kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.

Inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze 4 u liječenju T2DM

- Gliptini su inhibitori dipeptidilpeptidaze-4 (DPP4), koji inhibiše enzime koji razlažu GLP1 i GIP i stimulišu sekreciju inzulina, snižavaju glukagonu zavisno od glikemije.
- **Predstavnici su: sitagliptin, vildagliptin, saksagliptin, linagliptin**
- Primjena: monoterapija ili u kombinaciji sa metforminom, pioglitazonom ili sulfonilurejom. **Ne kombinuju se sa mimeticima inkretina (agonisti GLP-1).**
- Ne utiču na tjelesnu težinu, obično se dobro podnose.
- Uglavnom se primjenjuju jednom dnevno per os.
- NRL: od strane GIT-a, povremena oboljenja jetre, pankreatitis

Mehanizam djelovanja inhibitora enzima DPP-4



Inhibitori kotransportera natrijuma i glukoze 2 u liječenju T2DM



- **Inhibitori kotransportera natrijuma i glukoze 2** (*sodium-glucose cotransporter 2 – SGLT2*).
- Inhibicija SGLT-2-kotransportera smanjuje reapsorpciju filtrirane glukoze, te smanjuje bubrežni prag za glukozu i povećavaju izlučivanje glukoze urinom, snižavajući povišene koncentracije glukoze u plazmi.
- Diuretski efekat dovodi do snižavanja sistolnog i dijastolnog arterijskog pritiska, a povećano izlučivanje glukoze urinom dovodi do gubitka energije i smanjenje tjelesne mase.
- Primjenjuju se u obliku tableta. 1xdan.
- Predstavници su **empagliflozin, kanagliflozin, dapagliflozin**.
- Siguran kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom.
- NRL: polakisurija, osmotska diureza, hipotenzija. **Rijetka NRL: euglikemijska ketoacidoza usljed primjene kod T1DM.**

T2DM -principi uvođenja insulinske terapije

Inzulinska terapija kod T2DM potrebna je

- Kad se kombinacijom OAD ne postiže zadovoljavajuća regulacija glikemije;
- kod oboljelih koji uz simptome imaju prisutne visoke vrijednosti glikoziranog hemoglobina ($HbA1c > 10.0\%$, GUK više od 16.7 mmol/L);
- kod oštećenja jetrene i bubrežne funkcije koja sprječava primjenu OAD
- Kod hospitalizovanih i akutno interkurentno oboljelih osoba sa šećernom bolešću.
- Liječenje inzulinom uobičajeno se započinje niskim dozama (npr. $0,1 - 0,2 \text{ j kg/dan}$), ali u visokoj hiperglikemije i kod gojaznih mogu i veće doze inzulina.
- Liječenje sa OAD se može kombinovati sa jednom dozom bazalnog inzulina (**tzv. bazal-oral šema**), zatim sa bifazičnim inzulinima ili u krajnjem slučaju primjenom intenzivirane insulinske terapije (**tzv. bazal-bolus šema**).
- Intenziviranje terapije može postepeno preko tzv. **bazal-plus šeme** - dodavanje 1-2 injekcije brzodjelujućeg inzulina, na prethodno postojeću bazal-oral šemu .

T2DM -principi uvođenja insulinske terapije

- Kao opcija, postoji i uvođenje samo prandijalnih inzulina kada se daju brzodjelujući preparati 2–4 puta na dan, neposredno prije glavnih obroka uz dnevnu dozu metformina.
- Nova mogućnost pojavila se dostupnošću SGLT-2-inhibitora u liječenju. Dodavanje SGLT-2-inhibitora u bazal-bolus terapijsku šemu uspješno poboljšava regulaciju glikemije i snižava potrebnu dozu inzulina uz dokazano veću sigurnost.

T2DM -principi uvođenja insulinske terapije

- Neki primjeri:
 1. Uz OAD uvesti bazalni insulin pred spavanje (obično u 22h) - u slučajevima kada je dominantna hiperglikemija pred obrok: započeti sa NPH ili insulinskim analogom/manje hipoglikemija/u dozi od 10 IJ.
 2. Premiks insulin/bifazni insulin/- 2x/dan uz obustavljanje OAD izuzev metformina.
- Kod humanih insulina, započeti terapiju u dozi od 0,3-0,7 IJ/kg/TT/dan, uz odnos srednjedjelujući/kratkodjelujući 2:1 – 4:1 i sa odnosom jutarnja doza/večernja doza 2:1 – 4:1,
- Kod insulinskih analoga, odnos jutarnje i večernje doze je približno 50:50, uz početnu dozu od 0,4- 0,6 IJ/kg/TT/dan

T2DM –primjer preporuka za uvođenja insulinske terapije

Vrsta terapijskog režima	Broj injekcija		Složenost pristupa	OPIS TERAPIJE
BOT bazal-oral terapija bazalni inzulin + 1 ili 2 hipoglikemika	1	METFORMIN (i/ili TZD, DPP-4I, GLP-1RA, SGLT-2) + BAZALNI INZULIN	niska	POČETAK TERAPIJE: 10 j/dan ili 0,1-0,2 j/kg/dan PRILAGOĐAVANJE DOZE: 10-15% ili 2-4 j 1-2x sedmično do ciljnih vrijednosti glukoze HIPOGLIKEMIJE: utvrditi uzrok, smanjiti dozu za 4 j (10-20%)
bazal-plus terapija bazalni inzulin + 1 ili 2 hipoglikemika + brzodjelujući inzulin 1x dnevno	2	METFORMIN + BAZALNI INZULIN + BRZODJELUJUĆI INZULIN (1 injekcija prije najjačeg obroka) ili GLP-1	umjerena	POČETAK TERAPIJE: 4 j/dan ili 10% doze bazalnog inzulina. Ako je HbA1c <8% proporcionalno smanjiti dozu. PRILAGOĐAVANJE DOZE: 10-15% ili 1-2 j 1-2x sedmično do ciljnih vrijednosti glukoze HIPOGLIKEMIJE: utvrditi uzrok, smanjiti dozu za 2-4 j (10-20%)
predmješani inzulin (fiksne kombinacije inzulina)	2	Predmješani inzulin (2x dnevno)		POČETAK TERAPIJE: Podijeliti postojeću dozu bazalnog inzulina na 2/3 ujutro i 1/3 uveče ili na ½ ujutro i ½ naveče. PRILAGOĐAVANJE DOZE: 10-15% ili 1-2 j 1-2x sedmično do ciljnih vrijednosti glukoze HIPOGLIKEMIJE: utvrditi uzrok, smanjiti dozu za 2-4 j (10-20%)
BBT bazal-bolus terapija bazalni inzulin + BBT brzodjelujući 2-3x dnevno	3	BAZALNI INZULIN + BRZODJELUJUĆI INZULIN (≥2 injekcije prije obroka)	visoka	POČETAK TERAPIJE: 4 j/dan ili 10% doze bazalnog inzulina/obroka. Ako je HbA1c <8% proporcionalno smanjiti dozu. PRILAGOĐAVANJE DOZE: 10-15% ili 1-2 j. 1-2 x sedmično do ciljnih vrijednosti glukoze HIPOGLIKEMIJE: utvrditi uzrok, smanjiti dozu za 2-4 j (10-20%)

Djelovanje antidijabetika na tjelesnu težinu, arterijski krvni pritisak, dislipidemiju i rizik od hipoglikemije.

Lijek	Tjelesna masa	Krvni pritisak	Dislipidemija	Rizik od hipoglikemije
Inhibitori α -glukozidaze	neutralno	poboljšava	neutralno/ poboljšava	nizak
DPP-4 inhibitori	opadanje/ neutralno	neutralno	poboljšava	nizak
GLP-1 agonisti	opadanje	poboljšava	poboljšava	nizak
Inzulin	povećanje	neutralno*	poboljšava	visok
Meglitinidi	povećanje	neutralno	neutralno	umjeren
Metformin	opadanje/ neutralno	neutralno	poboljšava	nizak
SGLT2 inhibitori	opadanje	poboljšava	?	nizak
Sulfonilurea-	povećanje	neutralno	varijabilno	umjeren
TZD	povećanje	poboljšava	miješano	nizak

Terapijski ciljevi kod oboljelih od DM i KVB

KRVNI PRITISAK (mmHg)	140/85, u slučaju nefropatije 130/85
HbA1c (%)	Generalno 7%. Na individualnoj bazi 6,5-6,9%
LDL HOLESTEROL (mmol/l)	Pacijenti sa veoma visokim rizikom: <1,8 mmol/l ili smanjen za najmanje 50%. Pacijenti sa visokim rizikom: <2,5 mmol/l
STABILIZACIJA TROMBOCITA	Acetilsalicilna kiselina 75-160 mg/dan
PUŠENJE	Prestanak pušenja obavezan, izbjegavati pasivno pušenje
FIZIČKA AKTIVNOST	Umjerena do izražena ≥ 150 min/sedmično
TEŽINA	Ciljati stabilizaciju težine kod prekomjerno teških i gojaznih pacijenata
NAVIKE U ISHRANI-UNOS MASTI (%)	Ukupno <35%, saturisane <10%, monosaturisane >10%, unos vlakana >40 g/dan

Kontrola krvnog pritiska kod oboljelih od DM (1)

- **Lijekovi izbora za hipertenziju kod oboljelih od DM su ACE inhibitori ili antagonisti receptora angiotenzina II-ARB.**
- Mikroalbuminurija je indikacija za farmakološku terapiju bez obzira na vrijednosti TA-smanjuju mikro- i makrovaskularni morbiditet.
- ACE inhibitori: snižavanje intraglomerulskog pritiska, sprečavanje remodelovanja lijeve komore, sprečavanje nefropatije i srčane insuficijencije (metabolički neutralni!)
- Diuretici Henleove petlje: efikasni, naročito u kombinaciji sa ACE inhibitorima (metabolički neutralni!)
- Blokatori beta-adrenergijskih receptora: preporučuju se samo kardioselektivni oblici, korisni su u liječenju i prevenciji ishemijske bolesti srca, neki od ovih preparata pogoršavaju glikoregulaciju i smanjuju kontraregulatorni odgovor.

Kontrola krvnog pritiska kod oboljelih od DM (2)

- Blokatori alfa-adrenergijskih receptora: pored antihipertenzivnog, najizraženiji povoljan efekat na toleranciju glukoze i lipoproteine.
- Antagonisti kalcijumskih kanala: efikasni naročito u kombinaciji sa ACE inhibitorima, metabolički neutralni, izbjegavati u sindromu dijabetesnog stopala.
- Tiazidni diuretici: indikovani u niskim dozama, pogoršavaju glikoregulaciju u kombinaciji sa blokatorima adrenergijskih receptora.
- Pristup doziranju:

U monoterapiji povećati dozu lijeka do postizanja terapijskog cilja
Kombinovana terapija, ukoliko terapijski cilj nije postignut maksimalnom dozom jednog lijeka

Koristiti po pravilu lijekove koji se uzimaju jednom dnevno

Kontrola dislipidemije

- Skrining-kod pacijenata sa DM određivati nivo LDL najmanje jednom godišnje.
- Terapija statinima se preporučuje kod pacijenata sa DM tip 1 i 2 sa veoma visokim rizikom (u kombinaciji sa dokazanom KVB ili sa jednim ili više KV rizika i/ili oštećenja ciljnih organa), sa ciljnom vrijednosti LDL $<1,8$ mmol/l ili smanjen za najmanje 50%.
- Terapija statinima se preporučuje kod pacijenata sa DM tip 2 sa visokim rizikom (bez drugih KV rizika i bez oštećenja ciljnih organa), sa ciljnom vrijednosti LDL $<2,5$ mmol/l (**vidjeti Dislipidemije**).
- Razmotriti terapiju statinima kod osoba sa DM tip 1 sa visokim rizikom, bez obzira na vrijednost bazalnog LDL.
- Intenzivirati statinsku terapiju prije uvođenja kombinovane terapije sa dodatkom ezetimiba.

Antiagregaciona terapija

- Acetilsalicilna kiselina u dozi 75-160 mg/dan preporučuje se kao sekundarna prevencija.
- Ukoliko se aspirin ne podnosi, preporučuje se primjena klopidoğrela u dozi 75 mg/dan.
- Blokator P2Y12 receptora (prasugrel, tikagrelol) je preporučen kod pacijenata sa DM i akutnim koronarnim sindromom tokom prve godine, kao i kod pacijenata podvrgnutih PCI zbog akutnog koronarnog sindroma.

Komplikacije DM

AKUTNE

- **dijabetesna ketoacidoza**
- **hiperosmolarno hiperglikemično stanje**
- laktatna acidoza
- **hipoglikemija**

HRONIČNE

- vaskularne
mikroangiopatije
makroangiopatije
- nevaskularne
(GIT, koža, vezivo, infekcije)

Liječenje dijabetesne ketoacidoze



- **Zahtijeva hospitalizaciju!**

- Dijagnostički kriteriji: glikemija >14 mmol/l, pH krvi <7.3 , nivo bikarbonata <15 mEq/l, ketonurija ili ketonemija.
- Terapijski pristup u dijabetičkoj ketoacidozi podrazumjeva: dobru intravensku rehidraciju; nadoknadu elektrolita; aplikaciju inzulina.
- Adekvatna rehidracija i nadoknada elektrolita je vitalni terapijski pristup u dijabetičkoj ketoacidozi.
- U toku terapije dijabetičke ketoacidoze obavezno je pratiti EKG ako je kalij < 3 ili > 6 mmol/L.
- U terapiji dijabetičke ketoacidoze treba obavezno primjeniti kontinuiranu intravensku infuziju kratkodjelujućeg inzulina.
- U liječenju dijabetičke ketoacidoze nadoknada bikarbonata se primjenjuje samo ako je nivo standardnih bikarbonata < 8 mmol/l ili je pH < 7.0 .

Liječenje dijabetesne ketoacidoze



- **Rehidracija** - nadoknada tečnosti (oprez kod srčane insuficijencije)

1) Rehidracija:

- Glikemija > 16,0mmol/l ----NaCl 0.9%
- Glikemija 11-16 mmol/l ----NaCl 0.9% + 5 % glukoza
- Glikemija < 11 mmol/l ----NaCl 0.9% + 10 % glukoza

- **Insulin** (kontinuirana infuzija i bolus)

2) Inzulin

- Glikemija > 16,0mmol/l --- 0.1 i.j. / kg / h u infuziji
- Glikemija < 16,0mmol/l --- 0.05 i.j. / kg / h u infuziji
- pH > 7,3 --- 0.25 i.j. / kg s.c.

- **Kalijum**

3) Kalij

nakon uspostavljanja diureze dati:

- I – XII sat 4 mmol/l KCl / 100 ml infuzije
- XIII – XXIV sat 6 mmol/l KCl / 100 ml infuzije

- **Bikarbonati**

4) Bikarbonati

- samo kada je pH < 6,9, sa znacima teškog šoka
- 8,4% NaHCO₃ po formuli: $0,3 \times t.m. (kg) \times ekces\ bazu/2$ уци

Napomene:

- Brzina davanja:
0.9% NaCl 1000 ml/h, nastaviti sa 200-500 ml/h (gubitak 4-9 l)
- ako je glikemija <14 mmol/l uz NaCl se daje 5% glukozu radi prevencije hipoglikemije
- Nadoknada insulina
-i.v. bolus 0,1 IJ/kg, a potom
-0,1 IJ/kg/h (6-8 IJ/h i.v.) u kontinuiranoj infuziji

Liječenje hiperosmolarne hiperglikemije



- **Nadoknada tečnosti**

- 0.9% ili 0.45% NaCl 1000 ml/h, nastaviti sa 200-500 ml/h (gubitak i preko 10l)

- po potrebi koloidne rastvore zbog hipotenzije i hipovolemije**

- ako je GUK <14 mmol/l uz NaCl dati i 5% glukozu

- **Nadoknada insulina**

- i.v. bolus 0,1 IJ/kg, a potom -0,1 IJ/kg/h (6-8 IJ/h i.v.) u kontinuiranoj infuziji

Hipoglikemija



1. stepen- laboratorijska potvrda bez subjektivnih tegoba
2. stepen umjerena simptomatologija –sam pacijent rješava
3. ozbiljna hipoglikemija, nužna tuđa pomoć
4. težak poremećaj sa gubitkom svijesti, konvulzijama ili smrću



Liječenje hipoglikemije



1. $GUK \leq 3,9$ mmol/L uz simptome (1. ili 2.stepen)

- pola čaše (1 dcl) slatkog soka (15 g UH) ili 2 kockice šećera (15 g UH) ili 1 kašičica meda (15 g UH) ili 1 narandža (15 g UH)

za 15 min. ponoviti GUK. Ako je $GUK \leq 3,9$ mmol/l ponoviti proceduru.

2. 3. i 4. stepen

- 30-50 mL 50% glukoze i.v. bolus ili glukagon 1 mg i.m. Ili s.c. Ili i.v. (ne kod liječenja preparatima sulfonilureje)
- 10% glukoza i.v. uz kontrolu glikemije na 15-20 min do normalizacije
- **Obavezna hospitalizacija u svim težim slučajevima i ako je hipoglikemija zbog OAD ($t_{1/2}$ 72 h) ili dugodjelujućih insulina.**



Hvala na pažnji



УНИВЕРЗИТЕТ У БАЊОЈ ЛУЦИ
UNIVERSITY OF BANJA LUKA
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
FACULTY OF MEDICINE

