

Družbeno breme sladkorne bolezni tipa 2

Burden of type 2 diabetes

Julija Jelić, Jože Drinovec, Aleš Mrhar

Povzetek Sladkorna bolezen tip 2 (SB2) je najbolj razširjena neinfektivna bolezen v svetu, za katero je značilna kronična hiperglikemija. Sladkornega bolnika (SB) ogrožajo številni kronični zapleti.

Metode: Zbrani so bili podatki o zdravljenju in epidemioloških značilnostih v Sloveniji in v svetu, podatki o letni porabi zdravil za zdravljenje SB2 in spremljajočih dejavnikov tveganja. Ocenjeni so bili deleži posameznih skupin zdravil, ki jih porabijo SB, ter letni stroški optimalne obravnave bolnikov v Sloveniji, če bi bili vsi odkriti.

Rezultati: Prevalenca vseh bolnikov v Sloveniji je 170000, kar predstavlja 8,6 % prebivalstva. Incidenca v Sloveniji je 4000 do 5000 letno, kar predstavlja 0,47 % porasta incidence v Evropi.

Optimalna obravnava vseh odkritih bolnikov, zdravljenih s peroralnimi antidiabetiki, stane približno 5 milijard SIT, bolnikov, zdravljenih z inzulini, 3,8 milijarde in pri bolnikih brez antihiperglikemične farmakoterapije okrog 2,2 milijarde SIT. Optimalno zdravljenje SB, ki se zdravijo le z dieto, stane 37.495,00 SIT/bolnika/leto, zdravljenje s peroralnimi antidiabetiki 75.000,00 SIT/bolnika/leto in zdravljenje z inzulini 90.148,00 SIT/bolnika/leto. Optimalna obravnava vseh 170000 bolnikov v Sloveniji bi zahtevala 11.161.643.790,00 SIT, kar predstavlja 0,79 % BDP in 2,26 % javnih sredstev za zdravstvo. Največji strošek predstavlja hospitalizacija zaradi zapletov s pripadajočimi kirurškimi posegi, ki zavzema 51 % vseh stroškov zdravljenja.

Ključne besede: sladkorna bolezen tip 2, zdravljenje, epidemiološka analiza, farmakoepidemiološka analiza, stroški zdravljenja

Abstract Type 2 diabetes is the most spread non-infectious disease worldwide, characterised by chronic hyperglycaemia. Patients with type 2 diabetes are threatened by numerous chronic disorders.

Methods: Data on treatment, epidemiological characteristics and annual consumption of the drugs for treatment of type 2 diabetes and other risk factors for cardiovascular disease in Slovenia and worldwide were collected. Part of total drug consumption for need of diabetic patients in Slovenia for selected groups of drugs were calculated. The costs of optimal treatment of all patients in Slovenia, if they were all diagnosed, were estimated.

Results: Prevalence of type 2 diabetes is 170000, thus presenting 8,6 % of population in Slovenia. The incidence is 4000 to 5000 per year, that is 0,47 % of incidence growth in Europe.

Optimal therapy of all diagnosed patients treated with oral antidiabetic agents would require about 5 billion SIT, treatment of those who consume various insulin drugs would cost 3,8 billion SIT and therapy of patients treated only with diet about 2,2 billion SIT. If calculated as annual costs per patient, it amounts 37.495,00 SIT per patient on oral antidiabetic agents, 75.000,00 SIT per patient on insulin drugs and 90.148,00 SIT per patient on diet. The costs of optimal treatment of all 170000 patients in Slovenia would require 11,2 billion SIT, that is 0,79% of the gross national product and 2,26 % of total public health care expenditures. The greatest expense present the costs of hospitalization, which take 51 % of all expenditures.

Key words: type 2 diabetes, therapy, epidemiological analysis, pharmacoepidemiological analysis

1 Seznam okrajšav

AARII: antagonisti angiotenzinskih receptorjev II;

ACEi: zaviralci angiotenzinske konvertaze

ADA: Ameriško združenje za diabetes (*ang.* American Diabetes Association)

AHA: Ameriško združenje za srce (*ang.* American Heart Association)

AMI: akutni infarkt miokarda

βB: zaviralci adrenergičnih receptorjev α

CVI: cerebrovaskularni inzult

DAHS: diabetični aketotični hiperosmolarni sindrom

DKS: diabetični ketoacidozni sindrom

EASD: Evropsko združenje za proučevanje diabetesa (*ang.* European Association for Study of Diabetes); **EASD-DNG:** EASD-Diabetična prehrabena skupina (*ang.* Diabetes Nutrition Group)

HT: hipertenzija

JNC-7: Poročilo sedmega srečanja nacionalnega komiteja za preprečevanje, odkrivanje, vrednotenje in zdravljenje povišanega krvnega tlaka (*ang.* Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure)

MBG: motena bazalna glikemija

MTG: motena toleranca za glukozo

NCEP-ATP III: Nacionalni edukacijski program za zdravljenje odraslih s povišanim holesterolom (*ang.* National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III); **NTG:** normalna toleranca za glukozo

PAD: peroralni antidiabetiki

RAS: renin-angiotenzinski sistem

RT: relativno tveganje;

SB: sladkorni bolniki

SB2: sladkorna bolezen tip 2

SZO: Svetovna zdravstvena organizacija

SŽ: srčnožilni; **SŽB:** srčnožilna bolezen

TG: trigliceridi

2. Uvod

Sladkorna bolezen je bolezen, za katero je značilna kronično povečana koncentracija glukoze v krvi in je heterogena tako po kliničnih značilnostih kot po etiopatogenezi. Vzroki še niso povsem razjasnjeni. Trajna hiperglikemija je lahko posledica motnje na treh ravneh: v trebušni slinavki, v perifernih tkivih in v jetrih. Motnje na ravni zmanjšane odzivnosti tarčnih celic za inzulin lahko spodbujajo nastanek motenj v njegovem izločanju in obratno (1). Verjetno igra hipertenzija, ki je prisotna pri približno 60 % sladkornih bolnikov, pomembno vlogo v nastanku bolezni, saj je v nekaterih primerih zaporedje pojava hipertenzije in diabetesa obratno - najprej nastopi povišanje krvnega tlaka, ki mu sledijo občasne hiperglikemije (motena toleranca za glukozo - MTG) in nato kronično stanje hiperglikemije, ki sovпада s sočasno zmanjšano odzivnostjo za inzulin. Incidenca diabetesa se je izkazala za višjo pri hipertenzivnih bolnikih kot pri ljudeh normalnimi vrednostmi krvnega tlaka (2). Pri zmanjšani odzivnosti za inzulin, ki je najpomembnejši napovedni dejavnik tveganja za kasnejši razvoj sladkorne bolezni, je dedni dejavnik izredno močan, vendar so v razvoj vpleteni tudi dejavniki iz okolja. Nosečnostna oblika diabetesa se pojavi pri 2 do 5 % nosečnic ter praviloma izzveni po porodu, vendar imajo takšne ženske 30 % večje tveganje za ponovni pojav bolezni v poznejših letih kot ženske z normalno potekajočo nosečnostjo (3).

Veliko bolj kot akutni zapleti, ki so posledica nenormalnih nihanj koncentracije glukoze, pa ogrožajo sladkornega bolnika kronični zapleti, ki se pojavijo v povprečju pri osem do deset let trajajoči bolezni in se kažejo kot srčnožilna (SŽB), ledvična in nevropatska obolenja ter bistveno povečajo stroške zdravljenja. Sladkorna bolezen je sama po sebi enakovredna dvem ali trem običajnim dejavnikom tveganja (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10), vendar je najmočnejši dejavnik tveganja LDL-holesterol, na drugem mestu je sistolični tlak ter šele na tretjem mestu glikirani hemoglobin HbA1c, ki je parameter jakosti in trajanja hiperglikemije (4, 11). Poleg tega močno zvečajo tveganje za zaplete tudi debelost, kajenje, telesna neaktivnost, trombotični zapleti ter

dejavniki, na katere ni mogoče vplivati, tj. starost, spol, rasa ter etnična in kulturna pripadnost.

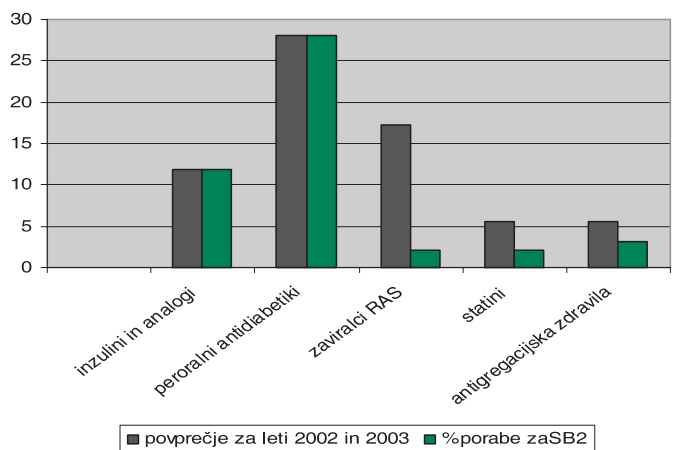
SŽB so vodilni vzrok smrtnosti v evropskih in ostalih industrializiranih državah in prizadenejo približno 80 % sladkornih bolnikov. Ocenjeno je, da so v letu 2003 povročile 1,9 milijona smrti v 25 evropskih držav (4).

SB2 ima trenutno 10 do 15 milijonov ljudi v Evropi in to število bo predvidoma do leta 2025 naraslo na 60 milijonov. Okrog 50 milijonov ljudi v Evropi ima eno od oblik motenj presnove, ki so povezane s kasnejšim nastankom SB2. Od tega števila 19 milijonov živi v Zahodni Evropi, približno 7 milijonov pa se svoje bolezni ne zaveda. Vsako leto registrirajo 850000 novih primerov (10, 12).

Ugotovili so, da se tveganje za to bolezen zvečuje, in sicer v ekonomsko ter socialno razvitejših državah, predvsem zaradi staranja prebivalstva. Povprečna starost za SB2 je ob odkritju 55 let, razmerje med moškimi in ženskami je 45 : 55 % (13). V večini evropskih držav namreč značilno narašča dejavnik tveganja za to bolezen – debelost, ki se je povečala na 10 – 50 % v zadnjem desetletju (14).

T.i. diabetična epidemija se širi. Po izračunih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je imelo leta 1985 okoli 30 milijonov ljudi v svetu eno od oblik sladkorne bolezni; leta 2000 je število naraslo na 177 milijonov. SZO napoveduje, da bo to število v letu 2010 naraslo na 221 milijonov, v letu 2025 na 300 milijonov in v letu 2030 na 370 milijonov (3, 14). Od tega bo ena tretjina bolnikov živela na Kitajskem in v Indiji. V Evropi je prevalenca najvišja v Nemčiji (10,6 %) ter v skandinavskih državah (4, 15).

Preventivni kontrolni pregledi so priporočljivi pri osebah, starejših od 45 let vsaka 3 leta, če je izvid normalen; pri mlajših od 45 let pa vsaki dve leti v primeru debelosti (indeks telesne mase > 27 kg/m² ali 20 % nad idealno telesno maso; pri visceralni debelosti pa z obsegom pasu nad 96 cm pri moških in nad 84 cm pri ženskah), SB2 v ožjem sorodstvu, dislipidemije (trigliceridi >2,8 mmol/L, HDL – holesterol



Slika 1: Poraba posameznih skupin zdravil, izraženih v ATC/DDD enotah št. DDD/1000preb/dan in delež porabe med SB2

Picture 1: Consumption of drug groups expressed in ATC/DDD/inhabitant/day units and part of consumption for need of diabetic patients

< 40 mg/dL), arterijske hipertenzije (krvni tlak > 140/90 mm Hg), že znane MTG ali motene bazalne glikemije (MBG), pri ženskah z nosečnostno sladkorno boleznijo ali če so rodile težke otroke, tj. več kot 4,5 kg (5).

Namen našega dela je bil prikazati družbeno breme sladkorne bolezni tipa 2 v Sloveniji. Kot prvo nas je zanimal pristop k zdravljenju tako sladkorne bolezni kot tudi njenih kroničnih zapletov. V skladu s smernicami obstaja namreč več različnih pristopov k zdravljenju, odvisno od oblike, trajanja in spremljajočih zapletov, ne nazadnje pa tudi od starosti in motivacije bolnikov. Ob tem smo morali najprej ugotoviti pogostost in pojavnost v Sloveniji ter v nekaterih državah Evrope in ZDA, saj je skoraj v vseh državah moč opaziti drastičen trend naraščanja obolelih, kar neposredno vpliva na farmakoepidemiološke značilnosti in stroške zdravljenja v teh populacijah. V nadaljevanju smo ocenili, koliko v Sloveniji stane letno zdravljenje povprečnega bolnika, ki je podvržen optimalnemu zdravljenju z dieto, peroralnimi antidiabetiki ali z inzulinom. Hkrati smo ocenili tudi letne stroške, do katerih bi prišlo, če bi bili odkriti in optimalno zdravljeni vsi sladkorni bolniki v Sloveniji.

3. Metode

V okviru zdravljenja SB2 smo se osredotočili na farmakoterapijo SB2 in spremljajočih dejavnikov tveganja z namenom preprečevanja kroničnih zapletov. Osnovna priporočila za zdravljenje SB2 so smernice American Diabetes Association, za preprečevanje srčnožilnih zapletov pa smernice Evropskega komiteja za preventivo SŽB 2003, upoštevali pa smo tudi ostala priporočila, tj. American Heart Association (AHA), Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of

Tabela 1: Primerjava prevalence odkrite SB2 in dejavnikov tveganja v tujih državah in Sloveniji (v % prebivalstva)

Table 2: Comparison of prevalence of diagnosed type 2 diabetes and risk factors in Slovenia and worldwide (in % of population)

Dejavniki tveganja	ZDA	Švedska	Slovenija
SB2	6,3	3,3	4,3
Hipertenzija	73,0	50	50,9
Dislipidemija	52,0	55,0	
Metabolni sindrom	81,0	81,0	
Dislipidemija in hipertenzija	66,3	50,0	
Debelost	87,6	85,0	82,2
Kajenje	19,5	22,0	19,5
Čezmerno pitje alkoholnih pijač			16,6
Koronarna arterijska bolezen	31,1		
Angina pectoris	11,9	21,0	14,1
Srčno popuščanje	8,0		
Periferna arterijska bolezen	6,4	22,0	
Možganska kap	8,3	11,0	4,3
Srčna kap		12,0	3,8
Diabetična nefropatija	10-21	16,0	
Diabetične razjede na stopalu	15,0		
Retinopatije	12,0	39,0	
Blažje nevropatije	10,0	30,0	
Amputacije	0,45	1,8	

High Blood Pressure (JNC-7), European Association for Study of Diabetes (EASD), EASD - Diabetes Nutrition Group (EASD-DNG), National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III NCEP-ATPIII (5, 16).

Epidemiološke podatke za Slovenijo smo našli v raziskavi, ki jo je objavila Katedra za javno zdravje Medicinske fakultete v Ljubljani (17).

V tej raziskavi je podana ocena tako prevalence SB2 kot tudi nekaterih pomembnih dejavnikov tveganja. Za izračun optimalne obravnave vseh bolnikov v Sloveniji smo potrebovali tudi oceno prevalence neodkrite bolezni, ki so nam jo podali diabetologi iz Kliničnega oddelka za žilne bolezni bolnišnice Maribor. Slovenijo smo primerjali z dvema državama - ZDA in Švedsko. ZDA smo izbrali zaradi njihove velikosti in heterogenosti ameriške populacije, Švedsko pa zaradi socialne in ekonomske stabilnosti tako v evropskem kot tudi v svetovnem merilu. Podatke za Švedsko smo dobili iz objave Medicines Consumption in the Nordic Countries 1999-2003 (18), za ZDA v nacionalnem registru (19).

Oceno o deležu SB, ki se zdravijo s posameznimi skupinami zdravil, smo ravno tako dobili od diabetologov Kliničnega oddelka za žilne bolezni bolnišnice Maribor. Podatke o letni porabi posameznih zdravil v Sloveniji smo dobili iz Statistične pisarne Inštituta za varovanje zdravja (IVZ).

Izračun deleža posamezne skupine zdravil, ki ga porabijo SB, je prikazan na primeru enalapila. Iz razmerja med številom receptov enalapila, ki smo ga dobili iz statistične pisarne IVZ in pripadajoče skupine zdravil, tj. zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACEi) smo izračunali, kolikšen delež porabe ACEi zavzema enalapril, ki je npr. v letu 2002 znašal 71,23 %. Iz podatkov o porabi zdravil (IVZ) smo izračunali število DDD enalapila/1000 prebivalcev/dan ter ga pretvorili v odstotni delež prebivalstva, ki se zdravi z enalaprilom. V letu 2002 se je z enalaprilom zdravilo 9,82 % vseh prebivalcev v Sloveniji. Ker zavzema poraba enalapila 71,23 % porabe vseh ACEi, se zdravi z ACEi 13,79 % prebivalstva, med njimi tudi 47,5 % vseh odkritih SB (ocena diabetologov), ki predstavljajo 4,3 % prebivalstva, tj. 2,04 %. Razmerje med 2,04 in 13,79 znaša 14,79 %, kar predstavlja delež vseh ACEi, ki se porabi za SB. Enak postopek smo uporabili tudi za izračun deleža porabe antagonistov angiotenzinskih receptorjev II - AARI (losartan), statinov (simvastatin) in antiagregacijskih zdravil (acetilsalicilna kislina, klopidogrel). Poleg tega smo izračunali porabo vseh inzulinov in vseh peroralnih antidiabetikov (PAD). Pri končnem izračunu smo upoštevali povprečje zadnjih dveh let, za katere smo iz IVZ dobili podatke o porabi zdravil (2002, 2003).

V okviru farmakoekonomske analize smo izračunali neposredne medicinske in posredne stroške za obravnavo vseh sladkornih bolnikov v Sloveniji. Ob tem smo poleg cene zdravil potrebovali tudi podatke o ostalih zdravstvenih storitvah, ki jih potrebujejo sladkorni bolniki. Cene zdravil in zdravstvenih storitev smo dobili iz Zavoda za zdravstveno zavarovanje RS (ZZZS), cene laboratorijskih preiskav pa iz Kliničnega laboratorija Zdravstvenega doma Ljubljana - Bežigrad. Podatke o bruto družbenem produktu (BDP), javnih sredstvih za zdravstvo in ceni enega dne odsotnosti z dela smo dobili na spletnih straneh Urada za statistiko RS (20), oceno smrtnosti po srčni kapi (AMI) in možganski kapi (CVI) na spletni strani Zavoda Med. Over. net

Tabela 2: Izračun deleža zdravil, ki se porabi za sladkorne bolnike tipa 2
 Table 2: Estimated parts of drug consumption for need of diabetic patients

2002				
zdravilo	število izdanih receptov	delež zdravljenega prebivalstva (v %)	delež zdravljenih sladkornih bolnikov (v %)	delež porabe za sladkorne bolnike (v %)
enalapril monokom.	611 032	7,33		
enalapril + kombin.	164 022	2,49		
enalapril skupni	775 054	9,82		
Vsi ACE inhibitorji	775 054	13,79	47,5	14,80
losartan monokom.	126 344	0,91		
losartan + kombin.	45 761	0,59		
losartan skupni	172 127	1,5		
antag. angiotenzina II	172 127	2,17	2,5	4,95
zaviralci RAS skupaj	947 159	15,96	50	13,47
aspirin	328 441	3,45	70	
klopidogrel	328 441	0,37	5	
aspirin in klop. skupno	328 441	3,82	75	
antitrombotiki skupaj	328 441	4,2	75	76,79
simvastatin	337 984	3,75		
statini	337 984	5,12	50	42

2003				
zdravilo	število izdanih receptov	delež zdravljenega prebivalstva	delež zdravljenih sladkornih bolnikov	delež porabe za sladkorne bolnike
enalapril monokom.	695 838	7,79		
enalapril + kombin.	186 905	2,64		
enalapril skupni	882 743	10,43		
Vsi ACE inhibitorji	882 743	15,82	47,5	12,91
losartan monokom.	152 829	1,01		
losartan + kombin.	57 385	0,65		
losartan skupni	210 214	1,66		
antag. angiotenzina	210 214	2,53	2,5	4,25
zaviralci RAS skupaj	1092 957	18,35	50	11,72
aspirin	472 685	4,53	70	
klopidogrel	472 685	0,45	5	
aspirin in klop. skupno	472 685	4,98	75	
antitrombotiki skupaj	472 685	6,73	75	47,92
simvastatin	397 372	3,75		
statini	397 372	5,82	50	36,94

(21). Kot osnovno orodje za izračun smo uporabili odločitveno drevo, s katerim smo bolnike razdelili glede na način zdravljenja v tri skupine, tj. z dieto, s PAD ali z inzulini, vsi bolniki pa prejemajo tudi ustrezno preventivno zdravljenje za razvoj SŽB (ACE-inhibitorji oz. AARI, statini, antiagregacijska zdravila), v vsaki od teh pa kljub optimalnemu zdravljenju obstajajo verjetnosti za nadaljne kronične zaplete in smrt. Izračunali smo, kakšni so stroški zdravniških pregledov, vključujoč tudi laboratorijske teste, zdravila, bolniško oskrbo ter bolniški stalež za 1000 bolnikov v Sloveniji, nato pa smo to vrednost preračunali na vseh 170000 bolnikov, kolikor naj bi jih po naših ocenah pri nas bilo.

4. Rezultati in razprava

Preventiva in zdravljenje SB2

Pet obsežnejših kliničnih raziskav (7, 9,16) je proučevalo preventivo SB2, vendar do sedaj še nobena ni potrdila upravičenosti farmakoterapije v ta namen. Danes po smernicah ADA in ostalih priporočilih velja, da so ukrepi za preprečevanje nastanka SB2 pri ljudeh z normalno toleranco za glukozo (NTG) in z MTG le nefarmakološki, tj. kontrolirana dieta in povečana telesna aktivnost. Uporaba zdravil z namenom znižanja telesne teže pri debelih bolnikih

Tabela 3: Razvrstitev 1000 sladkornih bolnikov glede na optimalno terapijo in verjetnost posameznih kliničnih izidov, izražena kot število bolnikov

Table 3: Division of 1000 diabetic patients in regard with optimal treatment and possibility of clinical outcomes expressed in number of patients

NAČIN ZDRAVLJENJA		dieta	PAD	inzulini	vsi
ŠTEVILO ZDRAVLJENIH BOLNIKOV OD 1000 BOLNIKOV		350	400	250	1000
ZDRAVILA	Inzulini			250	
	peroralni antidiabetiki		400		
	antihipertenzivi	280	340	225	845
	statini	245	340	225	810
	antiagregacijska zdravila	245	340	225	810
HOSPITALIZACIJA	koronarna dilatacija vstav. stenta	16	29	19	64
	ostale operacije	7	11	7	25
	intenzivna nega v bolnišnici po AMI	14	22	14	50
	intenzivna nega v bolnišnici po CVI	7	16	10	33
	navadna nega v bolnišnici	46	79	49	174
	zdravljenje na internističnem oddelku	7	11	7	25
	rehabilitacija v zdravilišču	7	16	10	33
ZDRAVNIŠKI	pregled pri zdravniku splošne prakse	350	4x400	4x250	2950
PREGLEDI	pregled pri specialistu diabetologu	53	3x 32	4.5x250	1274
	pregled pri specialistu kardiologu	350	200	3x 7	571
	odvzem venske krvi	350	4x400	4.5x250	3075
	merjenje konc. glukoze v krvi	350	4x400	4.5x250	3075
	merjenje koncentracije HbA1c	350	4x400	4.5x250	3075
	izdelava lipidograma	350	4x400	4.5x250	3075
BOLNIŠKI STALEŽ	odsotnost z dela	350	400	250	1000

nima podpore v zadostnem številu kontroliranih kliničnih raziskav in je tako evropske kot tudi ameriške smernice ne priporočajo (7, 16).

Sâmo uravnavanje glukoze ni zadosten pogoj za preprečevanje makrovaskularnih zapletov, medtem ko ima na mikrovaskularne izide večji učinek.

tlak je povišan pri 60 % do 75 % SB. Vse smernice priporočajo agresivno zdravljenje povišanega krvnega tlaka z ACEi kot zdravili prvega izbora, saj so najtemeljiteje in najpogosteje preiskovana zdravila. So dokazano učinkoviti pri srčnem popuščanju, sekundarni preventivi srčne kapi, imajo preventivni učinek na ledvice ter domnevno upočasnjujejo razvoj SB2 (22, 23, 24, 25). Previdnost pri predpisovanju je potrebna pri bolnikih z bilateralno arterijsko stenozo ledvic, saj je ta zaplet pri SB dokaj pogost. AARII so dokazano učinkoviti kot primarna preventiva SŽB in ledvičnih zapletov. So zdravila izbora pri sekundarni preventivi napredovale ledvične bolezni starejših sladkornih bolnikov. Še nobena raziskava ni potrdila prednosti AARII pred ACEi, razen v primeru kontraindikacij (22, 28, 27, 28). Podatki o uporabi zaviralcev adrenergičnih receptorjev α (α B) za znižanje krvnega tlaka pri SB2 so si še vedno nasprotujoči. Karvedilol, α -adrenergični zaviralec s kombiniranim neselektivnim α -in α 1- adrenergičnim antagonističnim delovanjem, je boljša izbira od ostalih α B pri diabetični populaciji, ker zveča izkoristek glukoze za 20 %, znižuje koncentracijo plazemskega inzulina za 8 %, povečuje koncentracijo HDL-holesterola za 8 %, znižuje raven serumskih trigliceridov za 20 % in ima ugodnejše učinke na srčno tkivo v primerjavi z ostalimi α B, npr. z atenololom (22). Zaviralci Ca-

kanalčkov so zdravila drugega izbora, ki se uporabljajo kot dodatna terapija k ostalim zdravilom (22, 25, 29). Kombinacija zaviralcev Ca-kanalčkov in ACEi se je izkazala za učinkovito v zmanjšanju proteinurije. Diuretiki, ki so sicer učinkovita in poceni zdravila za uravnavanje krvnega tlaka, so pri SB zdravila drugega izbora, saj je bilo dokazano, da poslabšajo hiperglikemijo z zvečanjem odpornosti tkiv za inzulin in zmanjšanjem izločanja inzulina (4, 23). Zaviralci α -adrenergičnih receptorjev nimajo preventivnega srčnožilnega delovanja in niso zdravilo izbora pri SB.

Statini so dokazano učinkoviti pri preprečevanju srčnožilnih (SŽ) dogodkov. Možno je znižanje koncentracije LDL-holesterola za 50 % in TG za 30 % ter povečanje koncentracije HDL-holesterola za do 15 %. Dokazano je, da tudi fibrati upočasnijo napredovanje koronarne arterijske bolezni pri SB ter izboljšajo endotelijsko funkcijo v kombinaciji z ubidekarenonom (3). V klinični praksi se redkeje uporablja tudi nikotinska kislina, ki je dokazano učinkovita v sekundarni preventivi srčne kapi (3, 4, 15, 22).

Epidemiološka analiza

V Sloveniji je bilo leta 2000 registriranih 90000 (4,5 %) sladkornih bolnikov in je tako primerljiva z drugimi evropskimi državami.

Leta 2004 je bila ocenjena prevalenca odkrite sladkorne bolezni 4,3 %, in sicer v zahodnem delu Slovenije 3,5 %, v osrednjem delu 4,5 % in v vzhodnem 4,6 %. Po oceni diabetologov je delež neodkritih bolnikov približno 50 %. Med moškimi je prevalenca 5,5 %, med ženskami pa 3,4 %. Najvišja je v starostni skupini 55 do 59 let (10 %),

Tabela IV: Ocena stroškov optimalne obravnave vseh SB2 v Sloveniji (v SIT)

Table IV: Cost estimation of optimal treatment for all diabetic patients in Slovenia (v SIT)

		NAČIN ZDRAVLJENJA			
		dieta	peroralni antidiabetiki	inzulini	SKUPAJ
število bolnikov s SB2		35%	40%	25%	
		59500	68000	42500	170000
št. smrtnih primerov	AMI	4	6	4	
	CVI	2	4	3	
neposredni medicinski	zdravila	681.712.325,00	1.179.818.700,00	922.838.625,00	2.784.369.650,00
	hospitalizacija	1.462.422.875,00	2.582.987.409,00	1.636.523.304,00	5.681.933.588,00
	zdravniški pregledi	31.201.800,00	161.275.328,00	169.171.828,00	361.648.956,00
neposredni nemedicinski	bolniški stalež	55.627.400,00	1.176.291.200,00	1.102.773.000,00	2.334.691.600,00
SKUPAJ		2.230.964.400,00	5.100.372.637,00	3.831.306.757,00	11.162.643.790,00

najnižja pa v skupini 30 do 34 let (0,3 %). Približno 90 % SB je SB2. Incidenca SB2 je približno 4000 do 5000 novo odkritih bolnikov letno. Če k temu prištejemo še enkrat tolikšno incidenco neodkritih primerov, je bilo v letu 2005 več kot 150000 SB, točneje 8,6 % celokupnega prebivalstva, kar predstavlja 170000 bolnikov (podatek o številu prebivalstva je iz leta 2002, tj. 1.964.306, ker smo za to leto dobili podatke o letni porabi zdravil) (20).

Sladkorna bolezen je prisotna pri 11,7 % ljudi s povišanim krvnim tlakom, pri 10,8 % debelih ljudi in pri 4,9 % prekomerno prehranjenih (17).

Po podatkih iz leta 2003 prevalenca na Švedskem variira po posameznih regijah od 2,3 % do 5,8 %, najvišja pa je na podeželju s pretežno ostarelim prebivalstvom. Povprečna starost bolnika za SB2 je 68 let, delež žensk je 46 %. Trajanje bolezni ob odkritju je od 1 tedna do več kot 60 let, povprečna doba trajanja je ob ugotovitvi 10 let. SB2, ki traja več kot 30 let, ima na Švedskem 1 % SB. Večina SB (92 %) obiskuje zdravnika splošne prakse. V kliničnih ustanovah se zdravi 15 % bolnikov, 7,5 % bolnikov pa redno obiskuje endokrinologa (30). Tveganje za možgansko kapjo je na severnem Švedskem 18 % pri moških in 22 % pri ženskah ter za srčno kapjo 11 % pri moških in 17 % pri ženskah (31). Prevalenca mikrovaskularnih zapletov je višja pri moških (2,8 % vs 1,7 %). Diabetična nefropatija se pojavi pri približno 16 % SB tipa 2 v povprečem obdobju 9 let trajanja SB2, od tega 77 % zbolijo za mikroalbuminurijo in 23 % za makroalbuminurijo. 71 % preiskovancev SB2 z diabetično nefropatijo ima hkrati tudi retinopatijo (32).

V letu 2002 je po ocenah približno 18,2 milijonov Američanov imelo sladkorno bolezen v obliki inzulinske rezistence (~ 6,3 % prebivalstva), od tega je bilo okoli 13 milijonov diagnosticiranih in 5,2 milijona nediagnosticiranih. Klinične raziskave so pokazale, da incidenca narašča zlasti med otroci in mladostniki nativnih in ne-belih ameriških skupnosti (ameriški Indijanci, Afroameričani, Hispanomeričani in ostali Latinoameričani) Tveganje za SB2 je tudi pri odraslih različno pri posameznih etničnih skupinah znotraj heterogene ameriške populacije. Raziskava iz leta 2000 je pokazala, da je tveganje pri Afroameričanih večje kot pri belcih, in sicer 1,5 krat večje pri moških in 2 krat večje pri ženskah. Pri plemenu Pima v Arizoni je incidenca SB2 19 krat večja kot pri beli populaciji, zvečana pa je tudi pri ostalih nativnih plemenih v Severni Ameriki in mehiških priseljencih

(33). Skupno je po ocenah v ZDA 8,7 milijonov moških in 9,3 milijonov žensk, ki trpijo za SB2 (34). Prevalenca MTG v ZDA je 13,4 milijone (15).

Epidemiološke značilnosti sladkorne bolezni in njenih zapletov v ZDA ter na Švedskem in v Sloveniji so prikazane v tabeli I.

Ker v Sloveniji nimamo nacionalnega registra SB, je točneje spremljanje in vrednotenje števila vseh bolnikov praktično nemogoče. Podatki o prevalenci dejavnikov tveganja temeljijo na osnovi vprašalnika in niso rezultat kliničnega ugotavljanja prisotnosti teh dejavnikov (17). Če je incidenca v Sloveniji 4000 do 5000 letno in incidenca v Evropi 850000 letno, predstavlja porast v naši državi 0,47 % porasta v Evropi. Naraščanje števila obolelih je deloma odraz staranja prebivalstva, ki se kaže ne le pri nas temveč tudi v ostalih razvitih državah, deloma pa je povezan z načinom življenja, kot so slaba prehrana z veliko vsebnostjo enostavnih sladkorjev in maščob, pomanjkanje ustrezne telesne aktivnosti in prisotnost ostalih razvad, tj. kajenja in čezmerne uživanja alkoholnih pijač. Vidimo, da je debelost prisotna kar pri 82,2 % sladkornih bolnikov, ta številka pa je primerljiva z deležem debelih SB v ZDA in na Švedskem. Več kot polovica bolnikov ima povečan krvni tlak.

Farmakoepidemiološka analiza

Poraba zdravil za zdravljenje SB2 in njenih zapletov narašča praktično v vseh državah. V ZDA so v obdobju 1990-2001 opazili močan trend naraščanja predpisovanja PAD. Leta 1990 so zabeležili 23,4 milijonov zdravniških receptov, do leta 2001 pa je to število naraslo za 3,9 krat, tj. 91,8 milijonov receptov. Derivata sulfonilsečnine glipizid in glibenklamid zavzemata 35 % vseh predpisanih PAD, metformin 33 %, tiazolidindioni (rosiglitazon in pioglitazon), ki so v ZDA v rabi od leta 1999, pa 17 %. Med odraslimi z odkrito SB2 približno 12 % jemlje inzulin in PAD hkrati, 19 % inzulin, 53 % PAD, 15 % bolnikov pa ne uporablja nobene farmakoterapije. Od vseh bolnikov, ki se zdravijo za hipertenzijo, 22,4 % jemlje le eno zdravilo, 22,3 % dve zdravili, in 16,6 % tri ali več zdravil (34). Pri SB z monoterapijo je delež posameznih skupin zdravil naslednji: ACEi 39 %, zaviralci Ca-kanalčkov 27 %, diuretiki 18 % in α zaviralci (α B) 9 %. Ocenjujejo, da 5 do 10 % diagnosticiranih SB v ZDA ne hodi na zdravniške preglede ter ne prejema nikakršne terapije (34, 35).

Na Švedskem se 19 % SB2 zdravi le z dieto, 60 % s PAD, 20 % z inzulinom, 12 % pa s kombinacijami insulina in PAD, med katerimi prevladujejo sulfonilsečnine (72 %), bigvanidi (22 %) in alfa glukozidazni inhibitorji (6 %). Dobro metabolično kontrolo so ugotovili pri 93 % bolnikov, ki se zdravijo le z dieto, pri 59 % bolnikov, zdravljenih s PAD, pri 50 % zdravljenih z inzulinom in pri 38 % tistih, ki jemljejo kombinacijo insulina in PAD (30).

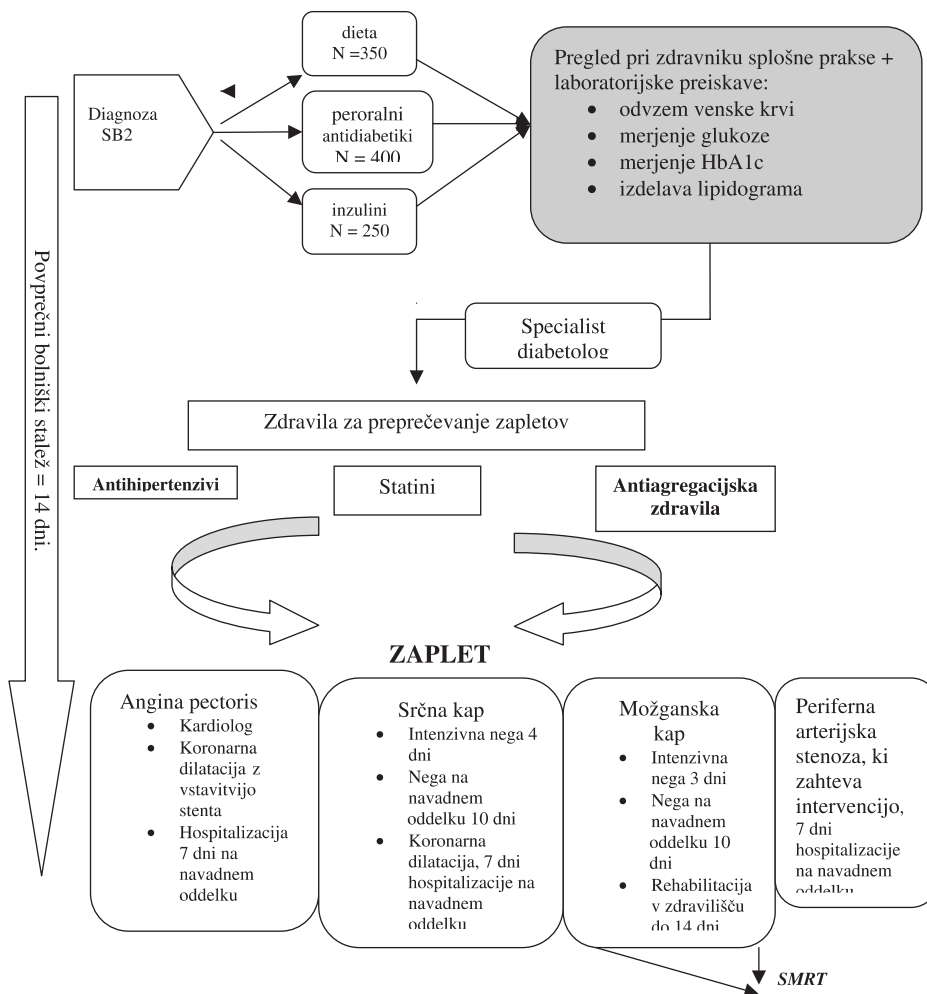
Rezultati porabe zdravil v Sloveniji so povprečje med letoma 2002 in 2003. Po našem izračunu se z inzulini zdravi 1,2 % prebivalstva, kar pomeni 14 % SB. S PAD se zdravi 2,8 % prebivalstva, tj. 33 % SB, od tega se največji delež zdravi s sulfonilsečninami. Skupno torej le 47 % bolnikov prejema farmakoterapijo. Z ACEi ali AARII se zdravi 50 % odkritih SB, kar predstavlja 12,5 % celotne porabe teh zdravil. Z antiagregacijskimi zdravili se zdravi približno 75% odkritih SB, 58 % antiagregacijskih zdravil se porabi za te bolnike. 39 % zdravljenih s statini je SB.

Poraba zdravil je prikazana v tabeli II. Prvi stolpec prikazuje število vseh izdanih receptov v letu 2002 oz. 2003. V drugem stolpcu je podan delež prebivalstva, ki se zdravi z dano skupino oz. z izbranim

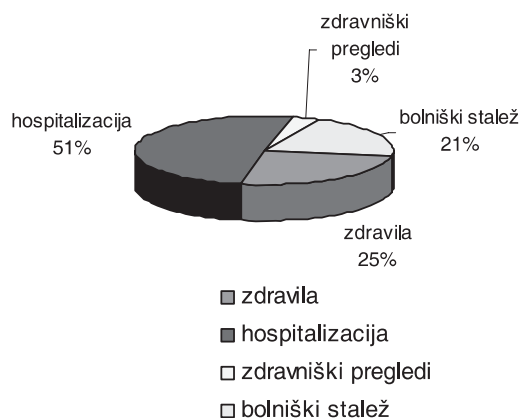
zdravilom, ki se najpogosteje predpisuje. V tretjem stolpcu so podane ocene diabetologov o deležu SB, ki se z dano skupino zdravi, npr. z zaviralci renin-angiotenzinskega sistema (RAS) naj bi se zdravilo 50 % odkritih SB2, kar predstavlja 2,15 % prebivalstva. Četrty stolpec prikazuje, kolikšen delež posameznih skupin zdravil porabijo SB.

Slika 1 prikazuje porabo posameznih skupin zdravil, izraženih z ATC/DDD metodologijo ter delež zdravil, ki jih porabijo SB v Sloveniji.

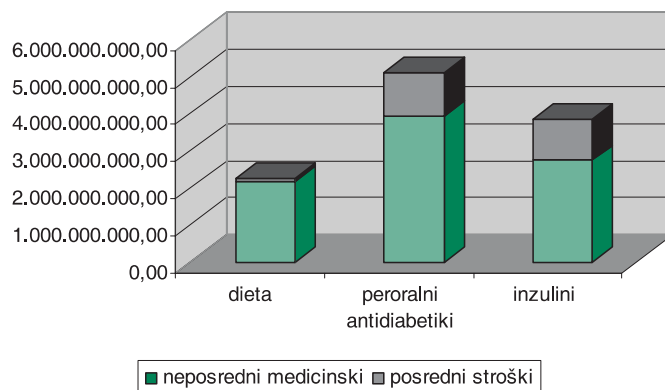
V Sloveniji bi vsi odkriti SB morali prejemati vsaj eno od oblik terapije. Po ocenah diabetologov bi se moralo 40 % SB s SB2 zdraviti s kontrolirano dieto, 35 % s PAD in 25 % z inzulini, v odvisnosti od stopnje tveganja za srčnožilne zaplete pa bi morali prejemati tudi ostala zdravila. Če v Sloveniji le 47 % SB prejema farmakoterapijo in predpostavimo, da se z dieto optimalno zdravi 35 % bolnikov, kolikor bi se jih po ocenah diabetologov dejansko moralo, je v Sloveniji 18 % bolnikov, ki ne prejema nikakršne terapije. Ob tem je treba upoštevati, da je redna zdravniška kontrola osnovni pogoj za odkrivanje ne le SB, temveč tudi tistih ljudi z MTG, pri katerih je z ustreznimi ukrepi še možno preprečiti razvoj sladkorne bolezni.



Slika 2: Odločitveno drevo za 1000 sladkornih bolnikov
 Picture 2: Decision tree for 1000 diabetic patients



Slika 3: Prikaz deleža posameznih stroškov pri optimalni obravnavi vseh sladkornih bolnikov v Sloveniji
 Picture 3: Distribution of costs for optimal treatment in all diabetic patients of Slovenia



Slika 4: Prikaz vrednosti posameznih stroškov v obravnavanih skupinah bolnikov (v SIT)
 Picture 4: Values of optimal treatment costs in three groups of patients (in SIT)

Farmakoeekonomska analiza

Tabela III prikazuje razvrstitev 1000 SB po načinu zdravljenja, tj. z dieto, s peroralnimi antidiabetiki in z inzulinom ter število bolnikov, ki ob optimalni terapiji potrebuje tudi druge zdravstvene storitve in zdravila, v odvisnosti od kliničnih izidov. Pregled pri zdravniku splošne prakse in zdravnikih specialistih potrebujejo enkrat letno le bolniki v začetnih fazah razvoja bolezni, tj. zdravljeni z dieto, pri vseh ostalih pa so pogostejši pregledi nujni, in sicer 4 do v povprečju 4,5 krat letno. Optimalna terapija vključuje tudi odvzem venske krvi, merjenje koncentracije glukoze, glikiranega HbA1c in izdelavo lipidograma ob vsakem pregledu specialista.

Odločitveno drevo nam prikazuje optimalno obravnavo SB z možnimi kliničnimi izidi (slika 2). V tabeli IV so zbrani stroški obravnave SB. Sliki 3 in 4 prikazujeta porazdelitev posameznih vrst stroškov.

Če opredelimo celotne stroške iz treh skupin bolnikov, ki smo jih razdelili glede na način zdravljenja, vidimo, da je najdražja obravnava tistih, ki se zdravijo s PAD, saj je takšnih bolnikov največ. Optimalna obravnava vseh odkritih bolnikov, zdravljenih s PAD, stane približno 5 milijard SIT, bolnikov, zdravljenih z inzulinom, 3,8 milijarde SIT in pri bolnikih brez antihiperglikemične farmakoterapije okrog 2,2 milijarde SIT. Optimalno zdravljenje SB, ki se zdravijo le z dieto, stane 37.495,00 SIT/bolnika/leto, zdravljenje s PAD 75.000,00 SIT/bolnika/leto in zdravljenje z inzulinom 90.148,00 SIT/bolnika/leto.

Delež stroškov za zdravila je 25 %, za hospitalizacijo s pripadajočimi kirurškimi posegi 51 %, za zdravniške preglede 3 % ter za bolniški stalež 21 %. Delež stroškov za bolniški stalež in obiske pri zdravniku s pripadajočimi laboratorijskimi preiskavami je najmanjši v skupini, ki ne prejema farmakoterapevtske podpore k zdravljenju z dieto (skupno 3 %), največji pa je v skupini, zdravljeni z inzulinom (skupno 33 %). Zapleti sladkorne bolezni predstavljajo največji strošek zdravljenja, saj največji delež stroškov zavzema hospitalizacija zaradi zapletov. Optimalna obravnava vseh 170000 bolnikov v Sloveniji bi zahtevala 11,2 milijarde SIT, kar predstavlja 0,79 % BDP in 2,26 % javnih sredstev za zdravstvo. Letna optimalna obravnava povprečnega SB

stane 65.663,00 SIT. Ob tem je treba upoštevati dejstvo, da so zaradi zapletov, ki so pogosto posledica neustrezne obravnave SB, dejanski stroški zdravljenja zapletov pri le-teh še višji.

V okviru farmakoeekonomske analize smo vrednotili neposredne medicinske in posredne stroške, ne pa tudi ostalih stroškov, npr. zaradi invalidnosti ali prezgodnje smrti. SB2 pa je povezana tudi z velikim trpljenjem bolnika zaradi prizadetosti ali trpljenjem družine zaradi izgube bližnjega, zato je preventiva SB2 in njenih zapletov izrednega pomena za celotno družbo.

6. Sklepi

Prevalenca sladkorne bolezni tipa 2 narašča tako pri nas kakor tudi drugod v svetu, vendar problem preprečevanja zapletov sladkorne bolezni predstavlja pravočasno odkrivanje.

Najdražja je optimalna obravnava sladkornih bolnikov, ki se zdravijo s peroralnimi antidiabetiki.

Največji strošek zdravljenja predstavlja hospitalizacija zaradi kroničnih zapletov.

7. Viri

1. L Niskanen, T Hedner: Reduced Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hypertensive Diabetic Patients on First-line therapy With an ACE Inhibitor Compared With a Diuretic/Beta-blocker Based Treatment Regimen: A Subanalysis of the Captopril Prevention Project Diabetes, 2001; 24(12): 2091-2096
2. P Hildebrandt: Diabetic Patients and Acute Coronary Syndromes. European Heart Journal, Vol. 22, issue 11, 2001 Jun: 887-888
3. R J Woodman, G T Chew, G T Watts: Mechanisms, Significance and Treatment of Vascular Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. Drugs, 2005; 65(1): 31-74
4. E Ragucci, J Zonszein, W H Frishman: Pharmacotherapy of Diabetes Mellitus: Implication for Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease. Heart Dis, 2003; 5(1): 18-33

5. ESC Committee for Practice Guidelines: European Guidelines on CVD Prevention, Executive Summary. Third Joint European Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice; 2003
6. M Medvešček, F Mrevlje, M Koselj: Sladkorna bolezen tipa 2: Priročnik za zdravnike. Ljubljana-samozaložba, 2005; 616.379-008.64(035)
7. P Zimmet, J Shaw: Preventing Type 2 Diabetes and the Dysmetabolic Syndrome in the Real World: a Realistic View. *Medscape Diabetes & Endocrinology*, 2003 (20): 693-702 (2003)
8. C J Pepine, R M Cooper-DeHoff: Cardiovascular Therapies and Risk for Development of Diabetes. *Journalism Assn of Community College* Vol. 44, No. 3, 2004, August 4, 2004: 509-12
9. A M Wägner, A Martinez-Rubio: Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease, *European Journal of Internal Medicine*, 2002 (13): 15-30
10. B V Howard: Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease, Writing Group VI: Epidemiology. American Heart Association, 2002: 105:e132-e137
11. D J Betteridge: The Interplay of Cardiovascular Risk Factors in The Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *European Heart Journal Supplements*, 2004 (6) (Supplement G) G3-G7
12. R Gadsby: Epidemiology of Diabetes. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2002 (54): 1165-1172
13. L E Egdege, D Zheng: Modifiable Cardiovascular Risk Factors Common in Diabetic Adults. *Archives of Internal Medicine*, 2002 (162): 427-433
14. S M Grundy: Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease, Executive Summary. American Heart Association, 2002 (105): 2231-2239
15. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, Volume 28, Supplement, January 2005
16. National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III NCEP-ATPIII; American heart Association, 2003
17. L Zaletel-Kragelj, Z Fras, J Maučec-Zakotnik: Tveganja vedenja, povezana z zdravjem in nekatera zdravstvena stanja pri odraslih prebivalcih Slovenije-I. Značilnosti in povzetek rezultatov raziskave. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za javno zdravje, 2004
18. Medicines Consumption in the Nordic Countries 1999 – 2003, Nordic Medico Statistical Committee 2004 - NOMESCO (<http://www.nom-nos.dk/>)(17.7.2005)
19. <http://www.diabetes.org/diabetes-statistics.jsp> (19.7. 2005)
20. <http://www.stat.si> (9.avg., 2005)
21. www.med.over.net/ (19. avg.,2005)
22. M M C Hovens, J T Tamsma: Pharmacological Strategies to Reduce Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs*, 2005; 65(4):433-445
23. S L Konzem: Controlling Hypertension in Patients with Diabetes. *American Family Physician*, Oct 1, 2002/Vol. 66, No 7: 1209-1214
24. B Weaber, F Fiehl, L Ruilope: Diabetes and Hypertension. *Blood pressure*, 2001 (10): 311-321
25. L Niskanen, T Hedner: Reduced Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hipertensive Diabetic Patients on First-line therapy With an ACE Inhibitor Compared With a Diuretic/Beta-blocker Based Treatment Regimen: A Subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes*, 2001; 24(12): 2091-2096
26. G L Barkis: Role for â-blockers in the Management of Diabetic Kidney Disease. *American Journal for Hypertension*, 2003; 16:7S-12S
27. C J Pepine, R M Cooper-DeHoff: Cardiovascular Therapies and Risk for Development of Diabetes. *Journalism Assn of Community College*. Vol. 44, No. 3,2004, August 4, 2004; 509-512
28. S Vijan, R A Hayward: Treatment of Hypertension in Type 2 Diabetes Mellitus: Blood Pressure Goals, Choice of Agents and Setting Priorities in Diabetes Care. *Annals of Internal Medicine*, 2003; 138: 593-602
29. L M Fornkvist, M Lundman: Outcomes od Diabetes care: A Population Based Study. *International Journal of Quality in health Care*, 2003, Volume 15, Number 4: 301-307
30. M Eliason, V Lindahl, V Lundverg, B Stegmayr: Diabetes and obesity in Northern Sweden: occurrence and risk factors for stroke and myocardial infarction. *Scandinavian Journal for Public Health Supplementation*, 2003 (61): 70-77
31. M Svensson.: Signs of Nephropathy May Occur Early in Young Adults With Diabetes Despite Modern Diabetes Management. *Diabetes Care*, 2003 (26): 2903-2909
32. Epidemiology and Disease Pathology of Type 2 Diabetes <http://www.caringfordiabetes.com> (Aug., 2005)
33. E Wändell and C Gófvéls: Patients with Type 2 Diabetes Aged 35-64 Years at Four Primary Health Centres in Stockholm County, Sweden- Prevalence and complications in relation to gender and socio-economic status. *Training Centre for Diabetes (LUCD)*, 2003
34. D K Wysowski, G Armstrong: Rapid Increase in the Use of Oral Antidiabetic Drugs in the United States, 1990-2001. *Diabetes Care*, Jun 2003; 26(6): 1852-1855
35. G L. Barkis: Role for â-blockers in the Management of Diabetic Kidney Disease. *American Journal for Hypertension*, 2003; 16:7S-12S