

**УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**

Немања К. Исајев

**Испитивање клиничке инертности у терапији
дијабетес мелитуса тип 2 међу лекарима
примарне здравствене заштите у Београду**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Београд, 2022

**UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE**

Nemanja K. Isajev

**ASSESSMENT OF CLINICAL INERTIA IN
TREATMENT OF PATIENTS WITH TYPE 2
DIABETES MELLITUS AMONG PHYSICIANS
OF PRIMARY HEALTH CARE IN BELGRADE**

DOCTORAL DISSERTATION

Belgrade, 2022.

ПОДАЦИ О МЕНТОРИМА И ЧЛАНОВИМА КОМИСИЈЕ

Ментор: Проф. др Весна Бјеговић-Микановић, Медицински факултет Универзитета у Београду, Институт за социјалну медицину

Коментор: Академик проф. др Небојша М. Лалић, Медицински факултет Универзитета у Београду, Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Српска академија наука и уметности

Чланови комисије:

Проф. др Сандра Шипетић Грујичић, Медицински факултет Универзитета у Београду, Институт за епидемиологију

Доц. др Зоран Букумирић, Медицински факултет Универзитета у Београду, Институт за статистику и информатику

Проф. др Зоран Хајдуковић, Медицински факултет Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду

Датум одбране:

Захваљујем се:

Ментору Проф. др Весни Бјеговић-Микановић на указаном поверењу, континуираној и несебичној подршци током израде дисертације, на изузетној едукацији у истраживању и писању научног рада, мотивацији за учењем и трагањем за новим сазнањима из области јавног здравља.

Коментору Академику Проф. др Небојши Лалићу, на мотивацији да се бавим истраживањем феномена инерције у терапији дијабетеса и последично докторском дисертацијом, на несебичној подршци и помоћи у њеној изради, на разумевању током целог процеса.

Велику захвалност дугујем свим члановима комисије на драгоценим саветима, времену и израженој вољи да учествују у стручној процени дисертације.

Захваљујем се свим истраживачима из установа у којима смо прикупљали податке на великом, савесном и одговорном ангажману.

Захваљујем се својој породици и пријатељима који су имали стрпљења за мене током свих фаза израде рада и дисертације.

АПСТРАКТ

Са преваленцијом која континуирано показује тренд раста, као и комплексном патофизиологијом, контрола дијабетес мелитуса тип 2 и одржавање доброг здравственог стања пацијената оболелих од ове болести, постаје све већи изазов у свакодневној клиничкој пракси. Упркос чињеници да су сада доступне нове терапијске опције и могућности за индивидуални приступ лечењу сваког појединачног пацијента, велики број оболелих од дијабетес мелитуса тип 2 не успева да оствари постављене терапијске циљеве. Као један од разлога за изостанак остваривања терапијских циљева идентификован је феномен клиничке инертности. Истраживање које се налази у основи ове дисертације, имало је за циљ да пружи детаљнији осврт на ову појаву, идентификује групе пацијената које су најподложније појави клиничке инертности, као и да предложи потенцијалне путеве за превазилажење овог проблема. Истраживање, које ће у даљем тексту бити детаљно образложено, постављено је као студија пресека и спроведено током 2020. и 2021. године. У истраживању је учествовало 52 лекара, запослених у 8 здравствених установа примарне здравствене заштите на територији града Београда и прикупљени су подаци за 543 пацијента, који су дали пристанак за учешће у овом истраживању. Као инструменти истраживања коришћени су упитници за лекаре и пацијенте, специјално осмишљени за ову намену на основу постојеће литературе, са циљем прикупљања информација о факторима који могу допринети развоју клиничке инертности. За анализу података коришћени су, *t*-тест, *Mann-Whitney*-ев тест, *Fisher*-ов тест, хи-квадрат тест, као и логистичка регресија. Статистичке хипотезе су тестиране на нивоу статистичке значајности од 0,05.

Након обраде добијених података, клиничка инерција идентификована је кад је у питању и терапијски поступак за 224 пацијента, што чини 41,3% укупног испитиваног узорка. Најзначајнија клиничка инерција идентификована је у терапији за пацијенте лошег општег здравственог стања, пацијенте који дуго живе са дијабетесом, као и за пацијенте који уз дијабетес имају и придружене коморбидитете. Један од занимљивих резултата овог истраживања говори да је значајна клиничка инерција показана према пацијентима који у својој терапији користе модерне инсулинске аналоге, док, са друге стране, упућивање

пацијената у здравствене установе секундарног нивоа здравствене заштите може имати позитиван утицај на смањење инциденције клиничке инертности.

Потенцијални помак у овој, још увек недовољно истраженој, али веома значајној области, може се направити побољшањем знања о контроли болести, како лекара, тако и самих пацијената. У вези са поменутиим, фундаменталне промене у систему здравствене заштите, као што су увођење нових лекова за лечење дијабетес мелитуса тип 2 на позитивну листу и последично проширење терапијских опција које су доступне лекарима и пацијентима, може допринети смањењу учесталости појаве феномена клиничке инерције у свакодневној лекарској пракси.

Кључне речи: Дијабетес мелитус тип 2; Клиничка инерција; Терапија дијабетеса; Лекари опште медицине; Гликемијска контрола.

Научна област: Медицина.

Ужа научна област: Јавно здравље.

УДК број: 616.379-008.64-08:614.2(043.3)

Abstract

With the prevalence showing trend of continuous growth, as well as the complex pathophysiology, management of type 2 diabetes mellitus and maintenance of the good general health of patients suffering from this disease is becoming more challenging in routine clinical practice. Despite the fact that new therapy options and possibilities for therapy individualization for each patient are now available, big number of type 2 diabetes patients fail in achieving therapy goals. One of the identified root causes for this failure to achieve set goals is phenomenon of clinical inertia. Research on which this dissertation is based on, had an aim to provide more detailed insight on this occurrence, identify groups of patients who are the most susceptible for clinical inertia, as well as to propose possible paths for overcoming this problem. Research, that will be explained in detail in the following text, has been set as a cross-sectional study conducted during 2020 and 2021. Research involved 52 physicians from 8 primary healthcare institutions in the territory of Belgrade and data were collected for 543 patients, who consented to take part in this research. Questionnaires for physicians and patients were used as research instrument, specially created for this purpose based on the existing literature, with the goal of collecting information on factors that can contribute to the development of the clinical inertia. Methods used for data analysis include descriptive statistical methods, T-test, *Mann-Whitney* test, *Fisher* test, *Chi-squared* test, and logistic regression. Statistical hypotheses were tested at the level of statistical significance of 0.05.

After processing of the collected data, clinical inertia, in scope of the therapeutic procedure, was identified in 224 patients, who represent 41.3% of the research sample. Most significant inertia was shown in the treatment of patients with poor overall health condition, long diabetes duration and patients suffering from comorbidities. Interestingly, significant inertia was shown to patients using modern insulin analogues in their therapy, while, on the other hand, patient referral to the secondary healthcare institutions may have a positive effect on reducing the incidence of clinical inertia. Potential progress in this, still low-explored, but highly significant field, could be made by improving both physician and patient knowledge about the disease itself. Along with already mentioned, fundamental changes to the healthcare system, such as

introducing new therapy options on the reimbursement list and expanding therapy possibilities available to the physicians and patients, may contribute to lowering the emergence of this phenomenon in routine practice.

Keywords: Diabetes type 2; Clinical inertia; Diabetes care; Physician inertia; Primary care physicians; Glycemic control.

Scientific field: Medicine.

Scientific subfield: Public health

UDK no.: 616.379-008.64-08:614.2(043.3)

Садржај

1. УВОД.....	12
1.1. Дијабетес мелитус тип 2 – од фактора ризика до компликација.....	12
1.1.1. Фактори ризика за развој дијабетес мелитуса тип 2.....	13
1.1.2. Патофизиологија дијабетес мелитуса тип 2.....	14
1.1.3. Постављање дијагнозе дијабетес мелитуса тип 2.....	15
1.1.4. Компликације дијабетес мелитуса тип 2.....	15
1.2. Преваленција дијабетес мелитуса тип 2.....	17
1.2.1. Преваленција дијабетес мелитуса тип 2 у свету.....	17
1.2.2. Преваленција дијабетес мелитуса тип 2 у Републици Србији.....	17
1.3. Лечење дијабетес мелитуса тип 2.....	19
1.3.1. Препоруке за лечење дијабетес мелитуса тип 2 у свету.....	19
1.3.2. Препоруке за лечење дијабетес мелитуса тип 2 у Републици Србији.....	22
1.4. Клиничка инерција.....	23
1.4.1. Феномен клиничке инерције.....	23
1.4.2. Фактори који доприносе појави клиничке инерције.....	25
1.5. Значај и изазови истраживања клиничке инерције.....	27
2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА.....	28
3. МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА.....	29
3.1. Дизајн истраживања и одобрења етичких одбора.....	29
3.2. Испитивана популација, величина узорка и процедуре истраживања.....	29
3.3. Инструмент истраживања.....	31
3.4. Статистичка анализа добијених података.....	33
4. РЕЗУЛТАТИ.....	35
4.1. Карактеристике пацијената и клиничка инерција – здравствено стање и начин живота пацијената.....	38

4.2. Корелација општег здравственог стања, стила живота и клиничке инерције....	41
4.3. Терапија дијабетес мелитуса тип 2 и клиничка инерција.....	43
4.4. Дескриптори здравственог система и клиничка инерција.....	51
4.5. Предиктори феномена клиничке инерције – Мултиваријантни модел.....	56
5. ДИСКУСИЈА.....	60
6. ЗАКЉУЧЦИ.....	73
7. ЛИТЕРАТУРА.....	76

1. УВОД

Дијабетес мелитус представља хронично не заразно обољење, вишеструке етиологије, које карактерише хронична хипергликемија уз поремећај метаболизма угљених хидрата, масти и протеина као и дефекта инсулинске секреције, дејства инсулина или оба ова поремећаја. Глобално, преваленција дијабетеса је у сталном порасту. Нажалост, свака нова пројекција са своје стране доноси све песимистичније прогнозе. Оно што дијабетес заправо чини веома озбиљним социо-економско-здравственим проблемом се огледа у последицама пролонгиране хипергликемије која доводи до микро и макро васкуларних компликација дијабетеса (кардио-васкуларне болести, ретинопатије, неуропатије и нефропатије). Са своје стране, компликације су кључни покретач морбидитета, морталитета као и трошкова болести.

Нажалост и подаци из Србије указују на сличне трендове. Услед већ поменутих фактора број оболелих у нашој земљи бележи драматичан пораст.

Упоредо са увећањем спознаје о проблемима које дијабетес носи са собом увећавала су се и сазнања о могућностима његовог лечења. Оно што је заједничко свим препорукама јесте неопходност брзе корекције терапије уколико пацијенти одступају од циљних вредност.

Нажалост, у редовној клиничкој пракси, упркос могућности индивидуализације терапије као и јасним препорукама јако се тешко остварују зацртани циљеви. Бројни су разлози за то, а један од њих је обухваћен термином „клиничка инертност“.

Многи фактори доводе до појаве клиничке инертности која данас представља подручје интензивних студија. У Србији још није било истраживања овог феномена.

1.1. Дијабетес мелитус тип 2 – од фактора ризика до компликација

Дијабетес мелитус представља хронично не заразно обољење, вишеструке етиологије, које карактерише хронична хипергликемија уз поремећај метаболизма угљених хидрата, масти и протеина, као и дефект инсулинске секреције, дејства инсулина или оба ова поремећаја (1). Ово је комплексно и прогресивно обољење, код кога је ризик од смртног исхода у популацији између 20 и 59 година минимум два пута већи, него у популацији исте старосне групе без дијабетеса (2).

Постоје два основна тип дијабетес мелитуса: дијабетес мелитус тип 1 и дијабетес мелитус тип 2.

Дијабетес мелитус тип 1 примарно карактерише деструкција бета ћелија панкреаса, одговорних за продукцију инсулина у организму, при чему је обољење најчешће аутоимуне природе (3, 4). Дијагноза тип 1 дијабетеса може се поставити у било ком старосном добу, али се сматра једним од најчешћих обољења дечијег узраста. (5) Најчешће се јавља између пете и седме године живота и у пубертету, или око тог периода (6). Овај тип дијабетеса карактерише нагла појава, при чему су метаболички процеси пре клиничке манифестације обољења нормални (3, 4). С обзиром на саму природу и патофизиологију болести, услед недостатка инсулина, пацијенти оболели од дијабетес мелитуса тип 1, зависни су од инсулинске терапије (3, 4).

Дијабетес мелитус тип 2 је најчешћи вид овог обољења, где око 90% свих случајева дијабетеса отпада на овај тип (7). Болест се најчешће јавља између 40. и 60. године живота и развија се постепено (7). Нажалост, последњих година, примећен је тренд појаве дијабетес мелитуса тип 2 и код млађих особа (7), при чему је овај пораст повезан са повећањем преваленције гојазности, која је уједно и најважнији фактор ризика за појаву дијабетеса тип 2.

1.1.1. Фактори ризика за развој дијабетес мелитуса тип 2

Као најважнији фактори који могу допринети развоју овог обољења идентификовани су гојазност, резистенција на инсулин и метаболички синдром (4). Они својим међусобним деловањем и преплитањем утицаја на патофизиолошки развој поремећаја метаболизма, повећавају ризик за појаву дијабетес мелитуса тип 2.

Комплексност патофизиологије дијабетес мелитуса тип 2 веома илустративно приказује Де Фронзов октет (*DeFronzo*). Овај октет говори о истовременој укључености панкреаса, јетре, мозга, мишића, бубрега, масног ткива и инкретини и њиховом доприносу развоју овог обољења. Ослабљена секреција инсулина и повећана секреција глукагона на нивоу панкреаса, повећана продукција глукозе у јетри, ослабљена регулација апетита, смањено преузимање глукозе у мишићима, повећана реасорпција глукозе у бубрезима, повећана липолиза и смањен инкретински ефекат, заједно чине патофизиолошки процес који води ка настанку дијабетес мелитуса тип 2 (8, 9). Метаболички синдром представља скуп фактора као што су абдоминална гојазност, дислипидемија, повишен крвни притисак, проинфламаторно и протромботично стање, резистенција на инсулин, као и повећан ниво глукозе у крви, који заједно представљају значајан фактор ризика за развој многих хроничних обољења, међу којима је и дијабетес мелитус тип 2 (10-15).

Поред наведених, велики број фактора повезаних са стилем живота, такође, могу допринети развоју овог обољења. Ови фактори ризика укључују седентарни начин живота, неправилну исхрану, пушење и конзумирање алкохола (16). Са растом преваленције гојазности, расла су и сазнања о њеном утицају на патофизиолошке механизме којима доводи до повећања ризика од настанка многих обољења, међу којима је и дијабетес мелитус тип 2. Тим сазнањима, дошло се до чињенице да је индекс телесне масе (ИТМ) од преко $35\text{кг}/\text{м}^2$ повезан са порастом ризика за настанак дијабетеса и то преко 40 пута код мушкараца, и чак 70 пута код жена (17). Повећан индекс телесне масе доводи до развоја инсулинске резистенције, повећава ниво глукозе у крви и поспешује запаљенске процесе (18). Када се сагледају патолошке промене у основи дијабетес мелитуса тип 2, корелација између гојазности и развоја дијабетеса тип 2 веома је јасна. Даљом прогресијом ових процеса, долази до развоја кардиоваскуларних компликација дијабетеса, о којима ће бити више речи у даљем тексту (19-21). Треба узети у обзир и да се преваленција гојазности готово удвостручила од 1980. године, тако да је 11% мушкараца и 15% жена 2014. године класификовано као гојазно, а чак 38% мушкараца и 40% жена као особе са прекомерном телесном масом (22). Истовремено, око 80% особа са дијабетесом има прекомерну телесну масу или је гојазно (23).

1.1.2. Патофизиологија дијабетес мелитуса тип 2

Поремећај метаболичких процеса глукозе и последични развој инсулинске резистенције настају постепено, при чему је у основи развоја ових поремећаја најчешће гојазност. Клиничка слика метаболичког синдрома, у коме је резистенција на инсулин важна манифестација, укључује и гојазност, са карактеристичним нагомилавањем масти у абдомену, хипергликемију наше, поремећаје метаболизма липида и повишен крвни притисак. Поред наведених, додатни фактори који могу допринети развоју инсулинске резистенције, а самим тим и развоју дијабетес мелитуса тип 2, су повишен ниво глукокортикоида, повишен ниво хормона раста, синдром полицистичних оваријума, као и други метаболички поремећаји (4).

1.1.3. Постављање дијагнозе дијабетес мелитуса тип 2

Дијагноза дијабетес мелитуса тип 2, према актуелном Националном водичу Добре клиничке праксе, из 2021. године (7), поставља се на основу:

- Вредности гликемије наше ≥ 7 mmol/L;
- Вредности гликемије у току ОГТТ са 75 грама глукозе, у 120. минути, $\geq 11,1$ mmol/L;
- Вредности гликемије у било ком случајном узорку у крви, без обзира на оброк, $\geq 11,1$ mmol/L, уз присуство типичних симптома дијабетеса (полиурија, полидипсија, губитак у телесној тежини);
- Вредности HbA1c $\geq 6,5\%$.

1.1.4. Компликације дијабетес мелитуса тип 2

Компликације дијабетеса могу се поделити у две главне групе (3, 4, 7):

- Акутне компликације
- Хроничне компликације.

Акутне компликације чине (7):

- Дијабетесна кетоацидоза

- Лактатна ацидоза
- Дијабетесно некетогено хиперосмолално стање
- Хипогликемија

Најчешћу, а уједно и најтежу акутну компликацију дијабетеса, представља дијабетесна кетоацидоза. Карактерише је појава је хипергликемије, хиперкетонемије и метаболичке ацидозе, при чему долази до развоја карактеристичне клиничке слике и високог ризика од настанка смртног исхода (7).

Лактатну ацидозу карактерише нагомилавање лактата у крви, услед неравнотеже између продукције и коришћења лактата у организму. Овај тип ацидозе, такође, може довести до леталног исхода, при чему стопа смртности достиже до 30% (7).

Дијабетесно некетогено хиперосмолално стање је стање које се често јавља код пацијената код којих још увек није постављена дијагноза болести. Иако је хипергликемија присутна, не долази до производње кетона и последичне кетозе и ацидозе, већ је карактерише дехидратација, периренална уремија, депресија централног нервног система, а може доћи и до коме (7).

Хипогликемија представља један од главних проблема са којим се суочавају пацијенти оболели од дијабетес мелитуса, као и важан ограничавајући фактор у контроли обољења. До њене појаве могу довести бројни фактори, а неке од њих чине терапија инсулином, терапија дериватима сулфонилурее, пропуштен оброк, физичка активност, конзумација алкохола и многи други (3). Хипогликемијом се сматра вредност глукозе у крви након мерења $\leq 3,9$ mmol/L, која може, али и не мора, бити праћена симптомима, док се вредност $\leq 3,0$ mmol/L сматра тешком хипогликемијом, у којој пацијент најчешће није у стању да помогне самом себи (24).

Оно што дијабетес чини веома озбиљним социо-економско-здравственим проблемом се заправо огледа у последицама пролонгиране хипергликемије, која доводи до микро- и макро- васкуларних хроничних компликација дијабетеса (кардиоваскуларне болести, ретинопатије, неуропатије и нефропатије) (25, 26). Са своје стране, ове компликације су кључни покретач морбидитета, морталитета, као и трошкова болести (27).

Неадекватна контрола дијабетеса, и последично високе вредности гликозилираног хемоглобина (HbA1c), повећавају ризик од појаве хроничних компликација. Међусобна

повезаност контроле гликемије и хроничних компликација дијабетеса показана је у великом броју радова, при чему се дошло до сазнања да је, на пример, ризик од шлога четири пута већи (28), а ризик од кардиоваскуларних обољења 3 пута већи (29), уколико гликорегулација није на задовољавајућем нивоу. Са друге стране, смањење HbA1c има позитиван утицај на смањење ризика од појаве поменутих компликација (28).

1.2. Преваленција дијабетес мелитуса тип 2

За сагледавање димензија дијабетес мелитуса тип 2, незаобилазно је разматрање његове преваленције.

1.2.1. Преваленција дијабетес мелитуса тип 2 у свету

Глобално, 2015. године, преваленција дијабетеса износила је око 415 милиона, а очекује се да ће ова цифра 2040. године достићи број од 642 милиона људи (30). Према 10. издању Атласа Међународне федерације за дијабетес, из 2021. године, глобално оптерећење дијабетесом повећава се за 1,86% година живота коригованих у односу на неспособност – DALY-ја (DALY – *Disability Adjusted Life Years*) (31) и процењује се да ће достићи 783 милиона људи оболелих од дијабетеса до 2045. године (32).

Такође, забрињава чињеница да већина особа са дијабетесом у раним стадијумима болести не „осећа“ никакве симптоме (30). Процењује се да око 193 милиона људи широм света има недијагностиковану болест, тако да је преваленција дијабетеса чак и већа него што то показују постојећи подаци (30).

1.2.2. Преваленција дијабетес мелитуса тип 2 у Републици Србији

Нажалост, подаци из Србије, такође, указују на сличне трендове. Услед већ поменутих фактора, број оболелих у нашој земљи бележи драматичан пораст. Према подацима из 2009. године, број оболелих износио је око 613 хиљада, уз преваленцију од 8,6% (33). Већ 2017. године, овај број се увећао на преко 850 хиљада оболелих, уз преваленцију од 13,3% (34). Према најновијим доступним подацима из 2020. године,

објављеним од стране Института за јавно здравље Србије, процена је да од дијабетеса болује око 770 хиљада људи, са преваленцијом од 9%. Другим речима, 12% укупне одрасле популације Србије погођено је дијабетесом. Као што је и очекивано, преваленција се повећава са старашћу и процењује се да је готово половина пацијената старости преко 65 година (35). Да се овакав тренд и могао очекивати, указивали су и присутни фактори ризика према подацима из истраживања здравља становника Србије које је спровео Институт за јавно здравље Србије у 2013. години. Према резултатима који су тада прикупљени, подаци о физичкој активности, као једном од директних предиктора ризика од настанка дијабетеса тип 2, забрињавајући су. Показано је да је око 90% становништва физички активно мање од 90 минута недељно (36). Истраживање из 2019. године показало је да је свега 9,7% становништва Србије провело бар 30 минута дневно у ходању или вожњи бицикла (37). Поред физичке активности, и други предиктори од значаја за настанак дијабетеса тип 2 испитани у овом истраживању указали су на неповољну ситуацију. Показана је незнатна разлика у проценту гојазних особа у Србији у односу на 2013. годину, али значајно повећање ове популације у поређењу са 2006. годином (37). Додатно, освртом на навике у исхрани, показано је да је у 2019. години 39,4% становништва свакодневно конзумирало воће, док је 50,2% уврстило поврће у своју свакодневну исхрану (37). Такође, повећање броја оболелих праћено је и увећањем трошкова за лечење дијабетеса у Србији. Према подацима из 2009. године, просечни годишњи трошкови по особи износили су 240 долара (33). Непуних десет година касније, овај износ је већи од 750 долара по пацијенту са дијагнозом дијабетес мелитуса тип 2 (34).

Према подацима истраживања здравља становништва Србије, објављеном 2019. године, учесталост обољевања од дијабетес мелитуса у популацији одраслих становника је значајна, као што је показано и подацима истраживања спроведених 2006. и 2013. године (37). Подаци овог истраживања показују да је у односу на претходне године када је истраживање спроведено, учесталост превентивних мерења нивоа шећера у крви у одраслој популацији значајно већа. Интересантно, и у вези истраживањем које је предмет ове дисертације, с обзиром да је спроведено на територији града Београда, је и чињеница да је преваленција дијабетеса значајно виша у популацији градског становништва (20,1%, у односу на 16,7% у осталим насељима) (37). Још један важан податак из овог истраживања говори да је у Србији 2019. године, 57,1% становништва старости преко 15

година било прекомерно ухрањено, на основу вредности индекса телесне масе (37). Када се узме у обзир чињеница да је гојазност један од најзначајнијих фактора ризика за настанак дијабетес мелитуса тип 2, овај податак изазива велику забринутост и ургенцију за решавање овог проблема. Као још један битан аспект за ову дисертацију, посматрана је и физичка активност. Према поменутом истраживању Батута, 54,9% становништва са територије града Београда је током радног рада седело или стајало. Аеробну физичку активност од минимално 150 минута недељно, практиковало је 11,0% становника Србије, док за Београд тај број износи 19,7% (37).

1.3. Лечење дијабетес мелитуса тип 2

1.3.1. Препоруке за лечење дијабетес мелитуса тип 2 у свету

Упоредо са повећањем спознаја о проблемима које дијабетес носи са собом, увећавала су се и сазнања о могућностима његовог лечења. Камен темељац савременом приступу можемо пронаћи у две студије UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) и DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) (28, 38). DCCT је студија која је спроведена међу пацијентима са дијабетес мелитусом тип 1, у периоду од 1982. до 1993. године. Циљ студије био је поређење конвенционалног (инсулинска терапија 1-2 пута дневно) и интензивираниог (инсулин ≥ 3 пута дневно или пумпа) терапијског режима, у време спровођења студије. Студија је доказала да је интензивирани терапија повезана са бољом гликорегулацијом и редукцијом ризика за настанак касних компликација дијабетеса. Показано је смањење ризика од настанка дијабетесне ретинопатије од 76%, код пацијената без претходно постављене дијагнозе (38). По завршетку студије, приступило се додатном праћењу пацијента у оквиру EDIC студије (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) (39). Можда и највећи допринос овог истраживања лежи у спознаји да, и после десет година праћења, позитивни ефекти ране интензивирани терапије могли су да се виде кроз редукцију ризика за настанак дијабетесне ретинопатије од 53% ($p < 0,0001$) (40).

UKPDS је студија која је спроведена међу пацијентима са дијабетесом тип 2, а која је трајала од 1977. до 1997. године. Ова студија је поредила два приступа у терапији

дијабетеса, конвенционални и интензивирани. Занимљиво је истакнути да се конвенционална терапија у време спровођења студије сводила само на дијететски режим, док је интензивирана обухватала медикаментозну терапију. Резултати овог истраживања су у много чему променили схватања дијабетеса и усмерили дијабетологију у правцу у којем се она и данас креће. Основни закључак студије је да интензивнија терапија доприноси бољој гликорегулацији, али да она са собом доноси и извесну цену која се мора платити. Она се пре свега огледа у повећаној учесталости хипогликемија и повећању телесне масе (25). Поменуте студије ће у великој мери обележити борбу против дијабетеса у наредним деценијама и даће свој допринос развоју нових терапијских опција, са циљем проналаска што оптималнијег баланса између регулације обољења и негативних аспеката по пацијенте, који би могли имати супротни утицај. Као последица оваквог приступа, још 2001. године у раду *Stratton*-а и сарадника, указано је на чињеницу у којој мери добра гликорегулација може утицати на исходе дијабетеса. Редукција HbA1c-а за 1%, смањивала је ризик од смртог исхода за 21% (28). Оно што ово истраживање чини додатно значајним, јесте и чињеница да је по завршетку студије спроведено и десетогодишње праћење пацијената. Добијени резултати били су помало неочекивани, али су са своје стране додатно ојачали схватања да је неопходно спровести адекватну и рану интервенцију у терапији типа 2 дијабетеса. Наиме, десет година након престанка терапије примењиване у оквиру студије, сачувани су позитивни ефекти које је интензивирана терапије остварила на краткорочну гликорегулацију, изражено кроз очувану редукцију било ког исхода у вези са дијабетесом од 9% ($p=0,004$) (41).

Најновије анализе проистекле из ове две студије додатно подржавају значај, не само добре гликемијске контроле, већ и значај постизања добре метаболичке контроле, што је раније могуће. Рад *Lachin*-а и сарадника је, упоредивши временски период од десет година, показао да је ситуација у којој је HbA1c иницијално износио 7%, након чега је вредност била 9%, носила са собом >50% редукције ризика од кардиоваскуларног догађаја, током 20 година праћења, у поређењу са само > 12% уколико је иницијална вредност HbA1c била 9%, а праћена је била са вредношћу од 7% (42). Такође, слични резултати могу се видети и у раду који је публиковао *Lind* и сарадници, ослањајући се на UKPDS студију, рад показује значај раног отпочињања терапије, као и њене корелације са снижавањем ризика од настанка касних компликација. Другим речима, снижавање

вредности HbA1c за 1% у моменту постављања дијагнозе, резултира редукијом ризика за укупну смртност од 18,8% у периоду од 10-15 година, док је закашњење у снижавању ове вредности од 10 година повезано са редукијом од свега 2,7%. Слична је веза и у случају инфаркта миокарда, где снижавање вредности HbA1c за 1% у моменту постављања дијагнозе доводи до редукије ризика од настанка инфаркта миокарда од 19,7%, а кашњење од 10 година у постизању снижавања вредности HbA1c повезано је са редукијом ризика од свега 6,5% (43).

Још један од радова који је у фокусу имао утицај интензивирања терапије на гликемијску контролу, показао је да је интензивирање терапије код пацијената са неадекватном гликемијском контролом, додавањем оралног антидијабетика, повезано са 107% већом вероватноћом за постизање жељене контроле. Додатно, увођење инсулина, као вид интензивирања, са собом је носио повећање шанси за постизање гликемијске контроле за 152% (44).

Поменуте студије, као и радови који су произашли из њих, заправо су показали да је строжа контрола гликемије повезана са бољим исходом лечења и мањим бројем компликација. На базама овог сазнања, низале су се бројне препоруке за лечење дијабетеса тип 2. Признати светски водичи угледних организација, као што су „*International Diabetes Federation*“ (IDF), „*American Association of Diabetes*“ (ADA) и „*European Association for the Study of Diabetes*“ (EASD) (45, 24), сагласни су да циљне вредности гликозилираног хемоглобина (HbA1c) којима тежимо у терапији код највећег броја пацијента, треба да буду мање или једнаке 7%. Такође, оно што је заједничко свим овим препорукама, јесте неопходност брзе корекције терапије уколико пацијенти одступају од циљних вредности. Ове корекције подразумевају чешће измене терапије, али и веће могућности комбиновања различитих антихипергликемијских агенса, него што је то раније било могуће. Такође, последње корекције ADA водича, уносе још једну битну новину, која се односи на узимање у обзир и постојеће кардиоваскуларне болести, а самим тим и приликом избора одговарајућег лека у терапији, који потенцијално може смањити ризик од даље прогресије болести (45).

Према препорукама *ADA Standards of Care*, из 2021. године, метформин остаје терапијска опција прве линије за лечење пацијената са дијабетес мелитусом тип 2. Додатни лекови, укључујући инсулин, могу бити додати терапији метформиним, ради

постизања адекватне контроле гликемије. Према препорукама, рано увођење инсулина у терапију може бити размотрено, уколико су вредности HbA1c >10%, вредности гликемије $\geq 16,7$ mmol/L, уколико су присутни симптоми хипергликемије, или је приметан катаболизам, манифестован као губитак телесне тежине. Код пацијената са атеросклеротским кардиоваскуларним обољењем или високим ризиком за његов развој, срчаном инсуфицијенцијом или болешћу бубрега, као део антидијабетесне терапије, препоручују се инхибитори натријум-глукозног котранспортера 2 - СГЛТ-2 инхибитори (*Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, SGLT-2 inhibitors*) или агонисти рецептора за глукагону сличан пептид-1 - ГЛП-1 рецептор агонисти (*Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1 receptor agonists*), са доказаним кардиоваскуларним бенефитом, независно од вредности гликозилираног хемоглобина. Такође, према овим смерницама, код пацијената оболелих од дијабетес мелитуса тип 2 препоручљиво је увођење ГЛП-1 рецептор агонисте. Поред наведеног, ADA *Standards of Care* 2021. указују и на важност редовне провере примене прописане терапије и комплијансе пацијента у периодима од 3 до 6 месеци, а истичу и неопходност правовременог интензивирања терапије, у случају када постављени циљеви терапије нису постигнути (46).

1.3.2. Препоруке за лечење дијабетес мелитуса тип 2 у Републици Србији

У нашој земљи се, такође, радило на изради националних препорука за терапију дијабетеса, које су сабране у Националном водичу из 2012. године. И овај водич, као и претходни, наглашава значај успостављања добре метаболичке контроле, исказане кроз вредност гликозилираног хемоглобина (HbA1c) испод или једнако 7%, уз индивидуални приступ пацијенту и неопходне брзе корекције терапије, како би се што пре успоставила добра контрола болести (7).

Национални водич, као и претходно поменуте ADA *Standards of Care* смернице, наводе метформин као иницијални избор за терапију дијабетеса тип 2, док се комбинација оралних антидијабетика препоручује у случају високих вредности HbA1c (>9%). Према водичу, уколико се нефармаколошким мерама (исхрана и физичка активност), као ни терапијом метформином, не постигне адекватна контрола у периоду од 3 до 6 месеци,

потребно је увести орални или инјектабилни антидијабетесни лек, а терапију правовремено кориговати, до постизања циљних вредности (7).

Здравствена нега и здравствени систем у целости за потребе свих нивоа превенције дијабетес мелитуса тип 2, дефинисани су Законом о Здравственој заштити Републике Србије и спроводе се према Националном водичу. Према регулативи, лекар опште праксе представља прву линију за преглед пацијената и успостављање дијагнозе. Лекар опште праксе може да уведе орални антидијабетесни лек и упути пацијента на преглед специјалисте у установи примарне или секундарне здравствене заштите. Лекар опште праксе спроводи контролне прегледе пацијената, врши корекције оралне антидијабетесне терапије, док се за увођење и прилагођавање инјектабилне терапије, као што је инсулин, пацијент упућује код специјалисте. Трошкови лечења, укључујући метформин, деривате сулфониуреа и инсулин, покривени су од стране Републичког фонда за здравствено осигурање, док трошкове терапије агонистима рецептора за глукагону-сличан пептид-1 (ГЛП-1 рецептор агонисти), инхибиторима натријум-глукозног котранспортера 2 (СГЛТ-2 инхибитори) и инхибиторима дипептидил пептидазе 4 (ДПП-4 инхибитори) су до скоро покривали сами пацијенти, тако што су их куповали на основу рецепта лекара (47, 48).

1.4. Клиничка инерција

Увидом у преваленцију дијабетес мелитуса тип 2 и континуираним порастом броја особа са дијабетесом, јасно је да ово обољење са собом носи бројне изазове, како за пацијенте, тако и за пружаоце здравствене неге и систем здравствене заштите у целости. Иако су могућности за лечење сада далеко веће него у прошлости, постизање добре контроле и жељених циљева и даље остаје недостижно за значајан број пацијената. Многи су разлози за то, а као један од узрочника наводи се клиничка инерција у терапији.

1.4.1. Феномен клиничке инерције

Нажалост, у редовној клиничкој пракси, упркос могућности индивидуализације терапије, као и јасним препорукама, веома тешко се остварују зацртани циљеви из

поменутих водича. Бројни су разлози за то, а један од њих обухваћен је термином „клиничка инертност“.

Термин клиничка инертност први пут се појављује у раду *Phillips-a* и сарадника из 2001. године, под називом „*Clinical Inertia*“. Овај рад, са своје стране, донео је и прву дефиницију клиничке инертности, које је обухватала „одсуство примене новог лека или промене дозе постојећег лека када је то неопходно“ (49).

У раду *Reach-a* и сарадника из 2017, отишло се корак даље у дефинисању клиничке инертности. Аутори су, заправо, указали на комплексност проблема тиме што су услове, за које се сматра да су предуслови да бисмо могли да говоримо о клиничкој инертности, повезали са појединачним пацијентом и његовим потребама. Дакле, поставила су се питања који су циљеви терапије, да ли постоји терапија која може омогућити достизање жељених циљева, као и који је временски оквир за промену терапије повезан са конкретним пацијентом (50). Управо стога, предложена је и свеобухватнија дефиниција клиничке инертности, која објашњава да се ради о клиничкој инертности у случају када постоји водич кога је лекар свестан, када су препоруке из водича применљиве за пацијента и када постоје могућности да се препоруке примене, али их се лекар не придржава (50).

У терапији дијабетеса, феномен клиничке инертности је од изузетног значаја. Још је UKPDS студија указала на значај добре метаболичке контроле, нарочито са становишта смањења компликација дијабетеса. Смањење вредности HbA1c-а доводило је до смањења микроваскуларних компликација за 37% и ризика од смртог исхода за 21% (28).

Бројни радови указују на чињеницу да корекција терапије дијабетеса изостаје у случају када је она неопходна. У раду *Marrett-a* и сарадника, показано је да трећина старијих пацијента са дијабетес мелитусом тип 2, која не прима фармаколошку терапију шест месеци након постављања дијагнозе, има лошу контролу болести, са вредностима гликозилираног хемоглобина, од преко 8% (51). На сличне закључке упућује и велика мултинационална студија SOLVE (Study of Once daily LeVEmir), која је укључила преко 17.000 испитаника код којих је просечна вредност гликозилираног хемоглобина у моменту укључивања у студију била 8,9%, упркос терапији комбинацијом оралних антидијабетика (52). Такође, у овом светлу, занимљив је и рад који је објавио *Khunti* са сарадницима. Радило се о ретроспективном испитивању кохорте, од преко 80.000 људи са дијабетесом тип 2, спроведеном у Великој Британији. Испитивање је показало да је код пацијента који

су се налазили на терапији са једним, два или три орална антидијабетика, просечно време до интензивирања терапије уз помоћ додатног оралног агенса или инсулина износило 7,2 године (53).

Из наведених студија примећује се да клиничка инертност може значајно допринети лошој метаболичкој контроли која, са своје стране, даље води ка развоју компликација (50). *Brown* и сарадници предложили су концепт „оптерећења гликемијом које је могуће избећи“ (54), уз придржавање препорука за лечење. Оваква препорука има важне импликације на успех лечења и избегавање клиничке инертности запажене у пракси. Према једном раду, 22% новооткривених пацијената има лошу метаболичку контролу током претходне две године, а 26% пацијената није имало интензивирање терапије током тог периода (55).

1.4.2. Фактори који доприносе појави клиничке инерције

Многи фактори доводе до појаве клиничке инертности. Још од првог спомињања у раду *O'Connor*-а и сарадника из 2005. године, ови фактори могу се поделити у 3 групе. Прва група обухвата факторе који зависе од лекара: одсуство јасних циљева терапије, неуспех у отпочињању терапије, неуспех титрације и други. Другу групу чине фактори који зависе од пацијента, као на пример, ниска здравствена писменост или одсуство поверења у лекара. Последња група односи се на здравствени систем и обухвата факторе као што су постојање регистра, постојање терапијских водича и одговарајућу организацију здравствене службе (56).

Фактори који доприносе појави клиничке инерције, а зависе од лекара, истражени су и дискутовани у великом броју радова. У првом раду који је указао на постојање и дефинисао појам клиничке инерције, *Phillips* и сарадници истичу неколико разлога који могу бити у основи инертности која потиче од самог пружаоца здравствене неге. У поменутом раду се као један од главних узрочника наводи недостатак одговарајуће едукације лекара као и здравствених алата које могу употребити у лечењу пацијената (49). Склоност лекара да умање потребу пацијената за интензивирањем терапије, идентификован је као потенцијални фактор који доприноси појави овог феномена (49). Поред овога, неколико радова је као потенцијални узрок идентификовало то да лекари,

вођени претпоставком да се пацијент неће придржавати прописане терапије, избегавају неопходне измене исте (49, 57). Такође, недостатак времена често може бити разлог који лекари наводе као одговоран за изостанак интензивирања терапије (57). *O'Connor* и сарадници у свом раду детаљније испитују и дискутују узроке који могу потицати од лекара и истичу да је у контроли хроничних обољења, какво је и дијабетес мелитус, потребно доносити одлуке које ће утицати на оне донете у будућности, али уједно зависе и проистичу из оних које су донете у прошлости. Према ауторима овог рада, лекар треба да постави терапијске циљеве, започне одговарајућу терапију и временом врши њене измене и прилагођавање, како би се постављени циљеви испунили (57).

Поред фактора који се тичу лекара, фактори везани за пацијенте имају значајан утицај на појаву клиничке инерције. *Polonsky* у раду који је истраживао проблем такозваног „психолошког отпора према инсулину“ наводи неколико фактора који утичу на негативан став пацијената према инсулинској терапији. Као неке од тих фактора, овај рад наводи осећај губитка контроле над својим животом, забринутост око комплексности терапије, перцепција о тежини болести и многе друге (58). Још један рад истиче удео менталног утицаја и прихватања чињенице да је болест присутна, од стране самог пацијента. Рад наводи да ће пацијенти који нису прихватили болест или немају свест о озбиљности њене природе, бити мање мотивисани да начине и спроведу потребне промене животног стила, као и да ће бити мање вољни да прихвате интензивирање терапије (57). Нежељени ефекти терапије, међу којима се као најзаступљенији истиче хипогликемија, у великој мери доприносе негативном ставу пацијената о интензивирању терапије. Многи радови су показали да је хипогликемија један од најчешћих узрочника одбијања инсулинске терапије (58, 59). Са друге стране, резултати једног истраживања сугерисали су да би се лекари осећали сигурније приликом интензивирања терапије, да ризик од хипогликемијских епизода није присутан (59).

Иако су фактори повезани са лекаром и пацијентом у највећој мери одговорни за развој клиничке инерције, не треба занемарити ни факторе који произилазе из здравственог система и могу имати значајан утицај на појаву овог феномена. Неколико радова је идентификовало организацију здравственог система и здравствене заштите као потенцијални узрок због којег изостаје неопходна измена терапије у случају када терапијски циљеви нису постигнути. *O'Connor* и сарадници су као један од разлога

предложили чињеницу да, у највећем броју случајева, здравствену негу пружају лекари опште праксе, који имају ограничена знања и вештине у контроли и вођењу пацијената са хроничним обољењима (57). Још неколико радова идентификовало је недостатак одговарајуће едукације и обуке као један од разлога појаве клиничке инерције (49, 50). Као једно од потенцијалних решења, поједини радови предлажу сарадњу између различитих профила здравствених радника (60, 61).

Такође, иако терапијски водичи са своје стране имају за циљ да униформишу препоруке за лечење и контролу обољења, ограничавање на препоруке може довести до изостанка индивидуалног приступа сваком појединачном пацијенту (57).

1.5. Значај и изазови истраживања клиничке инерције

Поред директног ефекта болести на пацијента, не треба занемарити ни индиректне економске ефекте које дијабетес проузрокује. Растућа преваленција дијабетеса типа 2 доводи до повећања трошкова превенције, дијагностиковања и лечења (32). Значајан део средстава који се намењује здравственом систему, користи се за збрињавање особа са дијабетесом. Још је UKPDS 41 студија указала да су трошкови интензивираниог третмана повољни, с обзиром на чињеницу да на дуже стазе смањују трошкове који проистичу из компликација дијабетеса (62). Према подацима из VII издања Међународне федерације за дијабетес, 11,6% укупних светских здравствених трошкова, што чини 678 милијарди долара годишње, одлази на лечење дијабетеса (30). Постоји велика диспропорција у годишњим трошковима лечења по пацијенту између развијених и неразвијених земаља; од више хиљада долара по особи годишње у развијеним земљама, до мање од 20 долара у неразвијеним земљама (30, 33, 34). Процењује се да ће се глобални трошкови лечења особа оболелих од дијабетеса увећати са 1,3 трилиона долара, колико су износили у 2015. години, на 2,2 трилиона у сценарију предвиђеном за 2030. годину. Посматрано кроз бруто друштвени доходак, трошкови ће се увећати са 1,8% (директно и индиректно усмерених на лечење дијабетеса), на чак 2,2% учешћа (63). Стога, истраживања која обезбеђују доказе за унапређивање дијабетолошке здравствене заштите, примарне, секундарне и терцијарне превенције дијабетеса имају посебан значај.

У Србији тренутно не располажемо истраживањима која би могла да укажу на обим и степен распрострањености клиничке инерције у свакодневној пракси. Стога,

истраживање у оквиру ове докторске дисертације има за циљ да истражи феномен клиничке инертности, одреди могуће предикторе и групе пацијената који су најподложнији њеном настанку, као и да понуди потенцијалне путеве за решавање ове појаве.

2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

Основни циљ истраживања представљало је одређивање предиктора квалитетне дијабетолошке заштите одраслих становника на примарном нивоу здравствене заштите на територији града Београда, који су од значаја за процену постојања феномена клиничке инертности. Ради остваривања наведеног циља, специфични циљеви су:

- Испитивање постојања и учесталости феномена клиничке инертности међу лекарима који пружају услуге дијабетолошке здравствене заштите на примарном нивоу, уз анализирање повезаности демографских, социјално-економских и професионалних особина лекара са степеном клиничке инертности.
- Одређивање повезаности различитих терапијских опција (исхрана и физичка активност, орални антидијабетици, инсулин) са клиничком инертношћу, уз испитивање постојања различитих терапијских приступа између домова здравља и њихове евентуалне повезаности са клиничком инертношћу.
- Анализирање повезаности демографских и социјално-економских особина пацијената, као и стадијума њихове болести (укључујући и придружене болести) са испољавањем клиничке инертности.

3. МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА

3.1. Дизајн истраживања и одобрења етичких одбора

Испитивање је дизајнирано као студија пресека, која је спроведена на територији града Београда, на примарном нивоу здравствене заштите. Почетак прикупљања података био је планиран за март 2020. године, али је услед пандемије COVID-19 било одложено. Стога је попуњавање упитника спроведено у периоду од септембра 2020. године до јула 2021. године, у установама које су прихватиле учешће, уз напомену да је процес привремено паузиран током зимских месеци услед неповољне епидемиолошке ситуације.

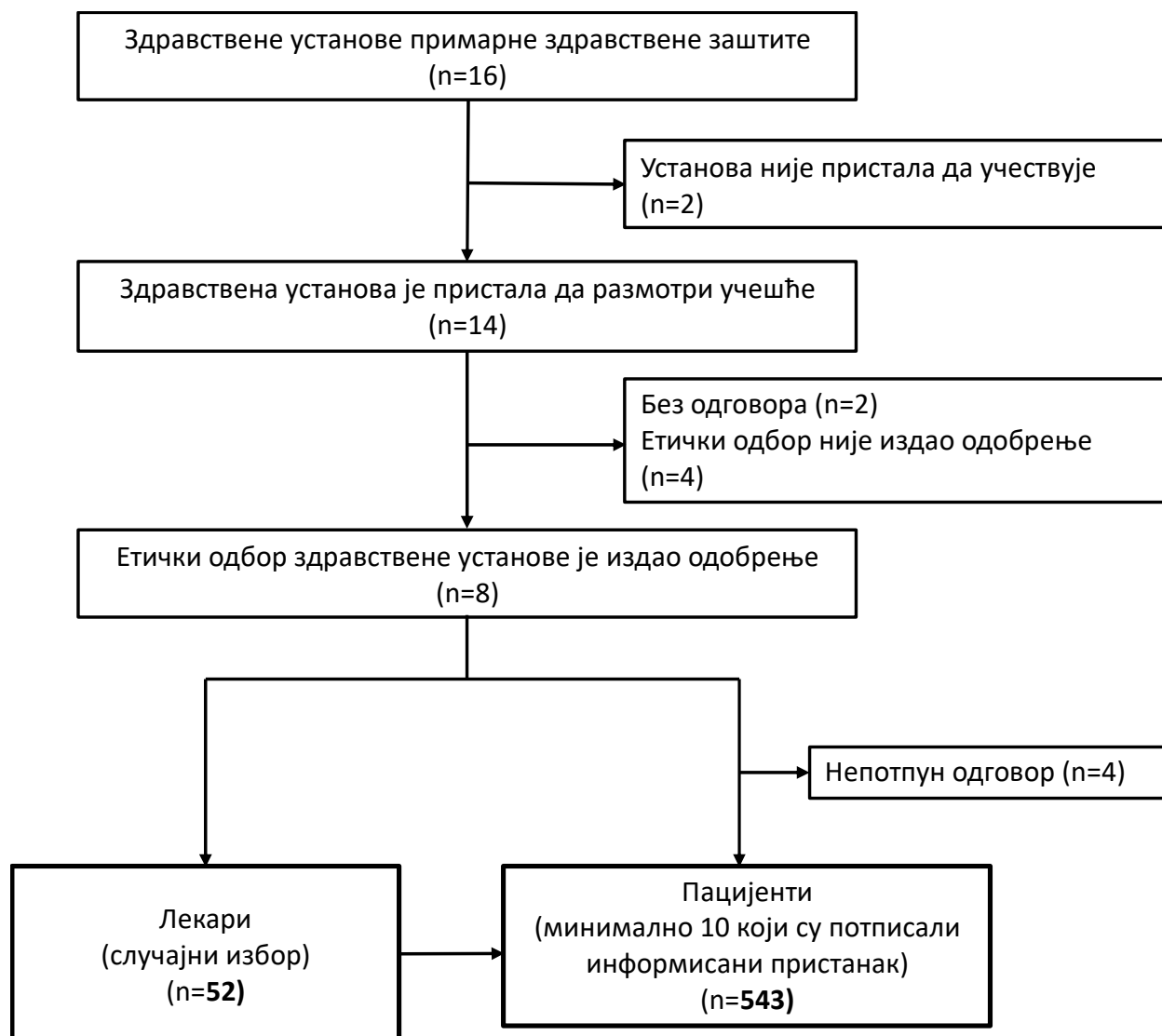
Истраживање је отпочело после добијања одобрења Етичког одбора Медицинског факултета, Универзитета у Београду (одобрење број: 1550/IX-10, датум: 25. септембра 2019. године) као и свих Домова здравља који су узели учешће у испитивању: “Дом здравља Земун” (одлука број: 3840, датум: 30. децембар 2019.), “Дом здравља Чукарица” (одлука број: 9713/1, датум: 24. децембар 2019.), “Дом здравља Лазаревац” (одлука број: 4445/2, датум: 11. октобар 2019.), “Дом здравља Раковица” (одлука број: 9466, датум: 9. септембар 2019.), “Дом здравља Савски Венац” (одлука број: 4619, датум: 12. септембар 2019.), “Дом здравља Вождовац” (одлука број: 4873, датум: 10. јул 2019.), “Дом здравља Звездара” (одлука број: 2194/3, датум: 26. јун 2019.) и “Дом здравља Стари град” (одлука број: 1730/4, датум: 5. август 2019.).

Испитаници су били регрутовани и укључени у студију након упознавања са испитивањем и циљевима (прилог 1), као и потписивања информисаног пристанка (прилог 2).

3.2. Испитивана популација, величина узорка и процедуре истраживања

Јединице испитивања били су пацијенти као и ординирајући лекари домова здравља који су узели учешће у испитивању. Иницијалним планом било је предвиђено да се испитивање спроведе у свих 16 домова здравља на територији града Београда. Од предвиђеног броја, два дома здравља одбила су да учествују у истраживању због великог обима свакодневног посла (графикон 1). Из преосталих 14 домова здравља, добијено је

позитивно решење Етичких одбора у 8 установа, у којима се приступило попуњавању упитника.



Графикон 1. Ток укључивања здравствених установа, лекара и пацијената у истраживање.

Величина узорка одређена је на основу претпостављене учесталости инерције, сходно резултатима из других испитивања (53, 55, 56, 64, 65). Минимални број учесника, са прецизношћу од 0,15, коефицијентом поверења од 0,95 и претпостављеном учесталосту феномена инерције (22,1 % до 55,7%), за град Београд износи 42 лекара. У центрима примарне здравствена заштите, где су добијена одобрења Етичких одбора, прво се на основу броја запослених лекара одређивао опсег доступних јединица узорачке

популације, након чега су на основу табеле случајних бројева одабрани лекари који ће учествовати у испитивању. Сви одабрани лекари су пристали да учествују у испитивању, у које је укупно укључено 52 лекара. Сваки укључени лекар је преузео на себе обавезу да прикупи податке од минимално 10 својих пацијената са дијабетес мелитусом тип 2 (првих десет који испуне укључујуће критеријуме и прихвате да учествују у испитивању потписивањем информисаног пристанка). Укључујући критеријуми за учешће обухватили су да су пацијенти имају ≥ 18 година у тренутку потписивања информисаног пристанка, као и да имају дијагностикован дијабетес мелитус тип 2. Пацијенти су укључени у студију тек пошто су упознати са истраживањем, циљевима и пошто су имали довољно времена да размисле о учешћу, пре потписивања информисаног пристанка. На овај начин, број оних који су задовољили укључујуће критеријуме и прихватили да учествују у испитивању је достигао број од 543 пацијента (Графикон 1.).

За потребе овог испитивања, клиничка инерција је била идентификована уколико је:

- последња промена терапије била пре више од 6 месеци и HbA1c је већи од 7%, на два узастопна мерења, и/или
- вредност HbA1c се увећала у односу на претходну посету, и/или
- не постоји вредност HbA1c, али је вредност јутарње гликемије већа од 7,2 mmol/L на два мерења, и/или
- бар једно мерење јутарње гликемије показује вредност преко 7,2 mmol/L, и/или
- пацијент нема информацију о последњој промени терапије, уз вредност HbA1c преко 7%, и/или
- не постоје подаци о вредностима ни јутарње гликемије, ни HbA1c.

3.3. Инструмент истраживања

Инструменти истраживања у овој студији били су (прилог 3):

- Упитник за лекара, и
- Упитник за пацијента.

Упитник за лекаре био је конструисан на основу сличних публикованих истраживања (47, 55, 56), док је упитник за пацијенте осмишљен на основу истраживања која су се бавила здравственом заштитом оболелих од дијабетеса, придржавањем терапије, као и задовољством пацијента (64, 65).

Упитник за лекара прикупљао је податке који могу да укажу на постојање инертности, али и на то који од три фактора који доводе до инертности је преобладајући у њеном настајању. Дакле, упитник за лекара састоји се од следећих целина:

- Основни подаци:
 - Основни социјално-демографски подаци (године живота, брачно стање, стандард живота, висина примања)
 - Антропометријски подаци (висина, тежина, обим струка)
 - Процена здравља пацијента
- Подаци о обољењу:
 - Трајање дијабетеса
 - Лабораторијске анализе – тренутна и претходна (вредност јутарње гликемије, липида, HbA1c)
 - Редовност мерења параметара гликорегулације
 - Тренутна терапија (ОАД, инсулин и типови терапије)
 - Последња промена терапије
 - Појава хипогликемија (и када)
 - Коморбидитети (очи, бубрези, кардиоваскуларна обољења)
- Подаци о организацији дијабетолошке службе:
 - Просечно време трајања прегледа
 - Да ли је успостављен и договорен циљ терапије са пацијентом
 - Постојање саветовалишта у установи
 - Упућивање пацијената на даље лечење (секундарни или терцијарни ниво) и када
 - Постојање едукативног рада са пацијентима
 - Дефинисан план посета пацијента
 - Евиденција пацијената – постојање посебне картотеке особа са дијабетесом
 - Доступност лабораторије

Упитник за пацијенте, који се попуњавао паралелно са упитником за лекаре, са своје стране, фокусирао се на део фактора који доприносе настанку клиничке инертности, а потичу од пацијента. Овај део упитника састоји се од:

- Дела који се односи на болест:
 - Тренутна терапија
 - Хипогликемије (и врста – ноћне, тешке, верификоване)
 - Коморбидитети:
 - Промене на очном дну
 - Дијабетесно стопало
 - Промене на бубрезима
 - Кардиоваскуларна обољења
- Дела који се односи на прихватање болести – терапије и стила живота:
 - Редовност мерења параметара квалитетне гликорегулације
 - Стил живота (исхрана и физичка активност)
 - Свест о тежини болести
 - Тренутна терапија (способност да правилно наведе своју терапију)

3.4. Статистичка анализа добијених података

За анализу примарних података коришћене су дескриптивне статистичке методе, методе за тестирање статистичких хипотеза, методе за анализу повезаности и методе за моделовање односа исхода и потенцијалних предиктора. Зависно од типа варијабли и нормалности расподеле, дескрипција је приказана као n (%), аритметичка средина \pm стандардна девијације или медијана (min-max).

Од метода за тестирање статистичких хипотеза користили смо: Студентов t -тест, *Mann–Whitney* тест, Хи-квадрат тест и Фишиеров тест тачне вероватноће. Од метода за анализу повезаности применили смо Персонов коефицијент линеарне корелације. За моделовање односа зависне варијабле (клиничка инерција) са потенцијалним предикторима коришћена је логистичка регресија. У мултиваријантне регресионе моделе укључени су предиктори из униваријантних анализа који су били статистички значајни на нивоу значајности од 0,05.

Статистичке хипотезе су тестиране на нивоу статистичке значајности (алфа ниво) од 0,05. Резултати су приказани табеларно и графички.

Сви подаци су обрађени у *IBM SPSS Statistics 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)* софтверском пакету или R програмском окружењу (*R Core Team, 2019*).

4. РЕЗУЛТАТИ

У истраживању је учествовало 543 пацијента, при чему је дистрибуција полова међу пацијентима приближно равномерна – 50,3% учесника је женског пола, док је 49,7%, мушког пола. Медијана година старости пацијената у испитиваној популацији износи 67 година. Према прикупљеним подацима, више од половине пацијената живи са партнером (69,1%). Питања из упитника, која се тичу социо-економског статуса испитаника, показала су да 51,7% испитаника има завршен средњи ниво образовања, а да додатних 10,3% има нижи ниво образовања, који подразумева само основну школску спрему. Већина испитаника, тачније 63,5% испитаног узорка, је пензионисано. Детаљне карактеристике приказане су у табели 1.

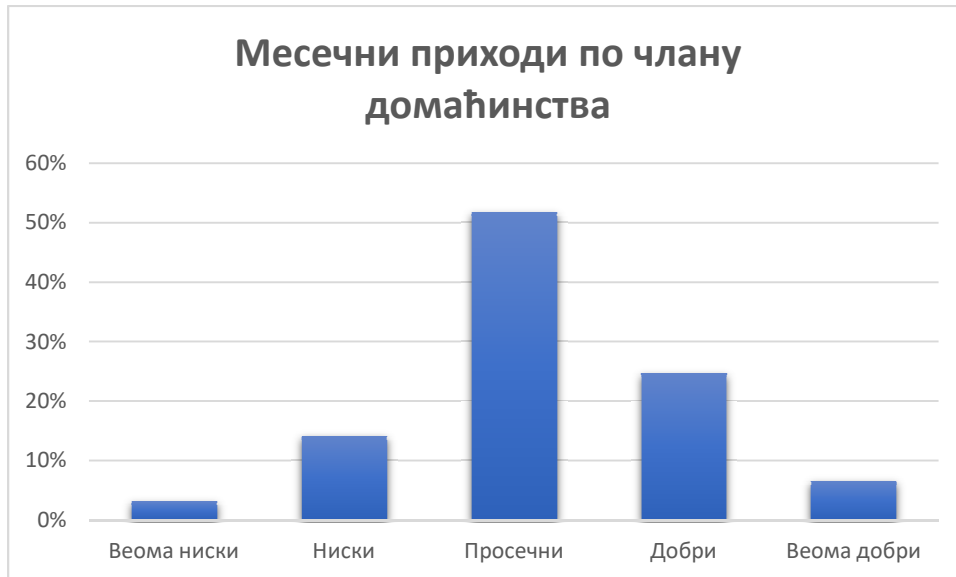
Табела 1. Основне карактеристике пацијената.

Варијабле	Укупно (n = 543)
Пол, n (%)	
Женски	268 (49,7)
Мушки	271 (50,3)
Старост (године), ас±сд	64,8±11,2
ИТМ, ас±сд	28,2±4,5
Брачни статус, n (%)	
У браку, живи са неким	354 (69,1)
Живи сам/а	50 (9,8)
Разведен/а	31 (6,1)
Удовац/удовица	77 (15,0)
Радни статус, n (%)	
Запослен/а на одређено	130 (25,3)
Запослен/а на одређено	23 (4,5)
Незапослен/а	34 (6,6)
Пензионер/ка	326 (63,5)
Образовање, n (%)	
Основна школа	52 (10,3)
Средња школа	277 (54,6)
Виша школа	86 (17,0)
Факултет	92 (18,1)

ас, аритметичка средина; сд, стандардна девијација; ИТМ, индекс телесне масе.

Такође, подаци о месечним примањима, која су била саставни део упитника, показују да 51,7% пацијента пријављује месечна примања као просечна (Графикон 1).

Графикон 1. Месечни приходи по члану домаћинства.



У 51,4% пацијената, опште здравствено стање процењено је од стране лекара као просечно, са медијаном дужине боловања од дијабетес мелитуса тип 2 од десет година. Додатно, 372 пацијента, односно 68,8% испитиваног узорка, уз дијабетес као основну болест, има и придружене коморбидитете. Основне карактеристике пацијената у вези са обољењем могу се видети у табели 2.

Табела 2. Основне карактеристике пацијената у вези са обољењем.

Варијабле	Укупно (n = 543)
Како процењујете здравствено стање пацијента у целини (процена лекара), n (%)	
Веома лоше	3 (0,6)
Лоше	80 (14,8)
Просечно	277 (51,4)
Добро	169 (31,4)
Веома добро	10 (1,9)
Трајање дијабетеса, медијана (опсег)	10 (1–46)
Присуство коморбидитета, n (%)	372 (68,6)

Са друге стране, анализиране су и карактеристике лекара који су учествовали у истраживању. Већина, коју чини 73,9% лекара, представља лекаре опште медицине. Преодминантно, испитани лекари су женског пола – 86,3% чине жене и 13,7% мушкарци. Медијана старости износи 50 година, док је медијана радног искуства 19,5 година. Већина лекара пријавила је добра или веома добра месечна примања (27,3%, у поређењу са 29,5%, редом). Детаљнији приказ карактеристика лекара може се видети у табели 3.

Табела 3. Основне карактеристике лекара.

Варијабле	Укупно (n = 51)
Пол, n (%)	
Женски	44 (86,3)
Мушки	7 (13,7)
Старост (године), $ас \pm сд$	49,8 \pm 10,2
Године искуства, медијана (опсег)	19,5 (0-37)
Специјализација, n (%)	
Општа медицина	34 (73,9)
Интерна медицина	2 (4,3)
Без специјализације	9 (19,6)
Друго	1 (2,2)
Месечни приходи по члану домаћинства, n (%)	
Ниски	4 (9,1)
Просечни	15 (34,1)
Добри	12 (27,3)
Веома добри	13 (29,5)

ас, аритметичка средина; сд, стандардна девијација.

Након анализирања података прикупљених у истраживању, клиничка инерција идентификована је код 224 пацијента, односно 41,3% испитиваног узорка (Графикон 2).

Графикон 2. Заступљеност клиничке инерције.



4.1. Карактеристике пацијената и клиничка инерција – здравствено стање и начин живота пацијената

Трајање дијабетеса показало се као веома значајно, када се говори о клиничкој инерцији. Медијана трајања дијагнозе дијабетес мелитуса тип 2 износи 12 година код пацијената код којих је показана клиничка инерција, док код пацијената код којих овај феномен није идентификован, медијана трајања обољења износи 10 година. Ова разлика је статистички значајна ($U=26352,0$; $p < 0,001$) (Табела 4).

Засновано на процени лекара, пацијенти са клиничком инерцијом имају значајно лошији степен општег здравственог стања ($U=30687,5$; $p = 0,007$) (Табела 4).

Додатно, пацијенти са клиничком имају значајно већи број коморбидитета (медијана 2), у поређењу са медијаном од једног коморбидитета код пацијената код којих клиничка инерција није идентификована ($U=28859,0$; $p < 0,001$). Овај феномен примећен је и у терапији, учесталост коморбидитета код пацијената са клиничком инерцијом износи 76,8%, у поређењу са 62,9% пацијената без клиничке инерције, што је статистички значајна разлика ($\chi^2=11,783$; $p = 0,001$) (Табела 4).

Индекс телесне масе (ИТМ), такође, има утицај на појаву клиничке инерције, при чему средња вредност ИТМ код пацијената са идентификованом инерцијом износи $28,8 \pm 4,7$, док је код пацијената у групи без клиничке инерције, средња вредност индекса телесне масе $27,9 \pm 4,3$ што је статистички значајна разлика (t -тест = 2,262; $p = 0,024$).

Наведени подаци су детаљно представљени у табели 4.

Табела 4. Карактеристике пацијената и клиничка инерција.

Варијабле	Укупно (n = 543)	Са клиничком инерцијом (n = 224)	Без клиничке инерције (n = 319)	p -вредност
Трајање дијабетеса, медијана (опсег)	10 (1–46)	12 (1–46)	10 (1–40)	<0,001 ^a
Процена здравственог стања пацијента у целини (процена лекара), n (%)				
Веома лоше	3 (0,6)	2 (0,9)	1 (0,3)	0,007 ^a
Лоше	80 (14,8)	42 (19,1)	38 (11,9)	
Просечно	277 (51,4)	114 (51,8)	163 (51,1)	
Добро	169 (31,4)	56 (26,8)	110 (34,5)	
Веома добро	10 (1,9)	3 (1,4)	7 (2,2)	
Присуство коморбидитета, n (%)	372 (68,6)	172 (76,8)	200 (62,9)	0,001 ^b

a, *Mann–Whitney* тест; б, Хи-квадрат тест.

Истовремено, подаци говоре да пол (хи-квадрат=0,802; $p = 0,370$), године старости (t -тест=0,333; $p = 0,981$), брачни статус (хи-квадрат=0,316; $p = 0,957$), радни статус (хи-квадрат=3,008; $p = 0,390$), месечни приходи ($U=31371,5$; $p = 0,877$), као и ниво образовања ($U=28748,5$; $p = 0,067$), не играју значајну улогу када говоримо о присутности клиничке инерције у терапији особа са дијабетес мелитусом тип 2, које чине испитивану популацију у овом истраживању (Табела 5).

Табела 5. Карактеристике пацијената које нису показале утицај на развој клиничке

Варијабле	Укупно (n = 543)	Са клиничком инерцијом (n = 224)	Без клиничке инерције (n = 319)	p- вредност
Пол, n (%)				
Женски	268 (49,7)	116 (52,0)	152 (48,1)	0,370 ^a
Мушки	271 (50,3)	107 (48,0)	164 (51,9)	
Старост (године), ас±сд	64,8±11,2	64,8±10,9	64,8±11,3	0,981 ^b
Брачни статус, n (%)				
У браку, живи са неким	354 (69,1)	150 (68,8)	204 (69,4)	0,957 ^a
Живи сам/а	50 (9,8)	22 (10,1)	28 (9,5)	
Разведен/а	31 (31,0)	12 (5,5)	19 (6,5)	
Удовац/удовица	77 (15,0)	34 (15,6)	43 (14,6)	
Радни статус, n (%)				
Запослен/а на одређено	130 (25,3)	52 (23,7)	78 (26,5)	0,390 ^a
Запослен/а на неодређено	23 (4,5)	12 (5,5)	11 (3,7)	
Незапослен/а	34 (6,6)	11 (5,0)	23 (7,8)	
Пензионер/ка	326 (63,5)	144 (65,8)	182 (61,9)	
Образовање, n (%)				
Основна школа	52 (10,3)	23 (10,6)	29 (10,0)	0,067 ^b
Средња школа	277 (54,6)	128 (59,0)	149 (51,4)	
Виша школа	86 (17,0)	35 (16,1)	51 (17,6)	
Факултет	92 (18,1)	31 (14,3)	61 (21,0)	
Месечни приходи по члану домаћинства (процена пацијента), n (%)				
Веома ниски	16 (3,1)	7 (3,3)	9 (3,1)	0,877 ^b
Ниски	72 (14,1)	26 (12,1)	46 (15,6)	
Просечни	263 (51,7)	118 (54,9)	145 (49,3)	
Добри	125 (24,6)	55 (25,6)	70 (23,8)	
Веома добри	33 (6,5)	9 (4,2)	24 (8,2)	

инерције.

а, Хи-квадрат тест; б, т-тест; в, *Mann-Whitney* тест; ас, аритметичка средина; сд, стандардна девијација.

4.2. Корелација општег здравственог стања, стила живота и клиничке инерције

Подаци који говоре о општем здравственом стању и начину живота пацијената – физичка активност, исхрана, пушење и конзумирање алкохола – анализирани су у две групе: групи пацијената са клиничком инерцијом у њиховој терапији и групи у којој овај феномен у терапији није идентификован. Пацијенти код којих је показана значајна клиничка инерција у терапији, оценили су своје здравствено стање као приметно лошије, у односу на одговор који су дали пацијенти код којих клиничка инерција није примећена ($U=28185,0$; $p < 0,001$) (Табела 6).

Значајне разлике између група примећене су приликом анализе података везаних за начин исхране пацијената. Очекивано, пацијенти изложени клиничкој инерцији у терапији, слабије се придржавају препорука лекара у вези са начином исхране ($U=299768,0$; $p = 0,004$). Након испитивања структуре исхране, резултати су показали да су пацијенти код којих није показана клиничка инерција у терапији у своју исхрану значајно чешће укључују воће ($U=28825,0$; $p = 0,001$) и поврће ($U=29918,5$; $p = 0,005$) (Табела 6).

Табела 6. Корелација општег здравственог стања и начина исхране пацијената са клиничком инерцијом.

Варијабле	Укупно (n = 543)	Са клиничком инерцијом (n = 224)	Без клиничке инерције (n = 319)	p- вредност
Процена здравственог стања пацијента у целини (процена пацијента), n (%)				
Веома лоше	4 (0,8)	4 (1,8)	0 (0,0)	<0,001 ^a
Лоше	68 (12,8)	39 (17,8)	29 (9,3)	
Просечно	266 (50,1)	112 (51,1)	154 (49,4)	
Добро	169 (31,8)	57 (26,0)	112 (35,9)	
Веома добро	24 (4,5)	7 (3,2)	17 (5,4)	
Прилагођавање исхране према препорукама лекара, n (%)				
Не придржавам се препорука	40 (7,6)	18 (8,4)	22 (7,0)	0,004 ^a
У мери у којој могу	389 (73,7)	170 (79,4)	219 (69,7)	
У потпуности се придржавам препорука	99 (18,8)	26 (12,1)	73 (23,2)	
Конзумирање воћа, n (%)				
Никада	4 (0,7)	1 (0,5)	3 (1,0)	0,001 ^a
Мање од једном недељно	32 (6,0)	15 (6,8)	17 (5,4)	
1–3 пута недељно	108 (20,2)	59 (26,8)	49 (15,6)	
4–6 пута недељно	98 (18,3)	43 (19,5)	55 (17,5)	
Једном дневно	214 (40,0)	78 (35,5)	136 (43,2)	
Два или више пута дневно	79 (14,8)	24 (10,9)	55 (17,5)	
Конзумирање поврћа, n (%)				
Никада	1 (0,2)	1 (0,5)	0 (0,0)	0,005 ^a
Мање од једном недељно	16 (3,0)	8 (3,6)	8 (2,5)	
1–3 пута недељно	72 (13,5)	35 (15,9)	37 (11,7)	
4–6 пута недељно	93 (17,4)	41 (18,6)	52 (16,5)	
Једном дневно	204 (38,1)	88 (40,0)	116 (36,8)	
Два или више пута дневно	149 (27,9)	47 (21,4)	102 (32,4)	

a, *Mann–Whitney* тест;

Физичка активност није показала значајне разлике између две поредбене групе, ни у погледу трајања саме активности, нити у погледу нивоа оптерећења ($U=32631,0$; $p=0,101$) (Табела 7).

Поред поменутог, пушење ($\chi^2=1,021$; $p = 0,600$) и конзумирање алкохола ($U=33017,5$; $p = 0,700$) нису показали корелацију са појавом клиничке инерције при примени терапије у испитиваном узорку (Табела 7).

Табела 7. Корелација физичке активности, пушења и конзумирања алкохола са клиничком инерцијом.

Варијабле	Укупно (n = 543)	Са клиничком инерцијом (n = 224)	Без клиничке инерције (n = 319)	p- вредност
Врста физичке активности, n (%)				
Без	44 (8,2)	19 (8,6)	25 (7,9)	0,101 ^a
Блага	388 (72,3)	167 (75,6)	221 (69,9)	
Умерена	53 (9,9)	19 (8,6)	34 (10,8)	
Интензивна	52 (9,7)	16 (7,2)	36 (11,4)	
Пушачки статус, n (%)				
Да, редовно	82 (15,5)	30 (13,7)	52 (16,8)	0,600 ^b
Да, повремено	43 (8,1)	19 (8,7)	24 (7,8)	
Не	403 (76,3)	170 (77,6)	233 (75,4)	
Више од 6 алкохолних пића у последњих 12 месеци, n (%)				
Никада	401 (76,4)	166 (75,6)	235 (76,8)	0,700 ^a
Једном месечно	87 (16,6)	35 (16,0)	52 (17,0)	
Једном недељно	33 (6,3)	15 (6,8)	18 (5,9)	
Сваки или скоро сваки дан	4 (0,8)	3 (1,4)	1 (0,3)	

a, *Mann–Whitney* тест; б, Хи-квадрат тест.

4.3. Терапија дијабетес мелитуса тип 2 и клиничка инерција

Испитивањем тренутне терапије коју пацијенти примењују, резултати су показали следеће: терапија физичком активношћу и дијетом, метформиним, инхибиторима дипептидил пептидазе-4 и инхибиторима котранспортера за натријум и глукозу-2, краткodelујућим хуманим инсулинима као и базалним хуманим инсулинима, није показала значајну разлику између групе пацијената са и без клиничке инерције. Са друге стране, међу пацијентима који користе деривате сулфонилауреа у својој терапији, показана је значајна разлика између група (хи-квадрат=4,975; $p = 0,026$). Детаљни приказ терапије и везе са клиничком инерцијом може се видети у табели 8.

Табела 8. Корелација тренутне терапије са клиничком инерцијом.

Варијабле	Укупно (n = 543)	Са клиничком инерцијом (n = 224)	Без клиничке инерције (n = 319)	p- вредност
Тренутна терапија: исхрана и физичка активност, n (%)	324 (59,8)	130 (58,3)	194 (60,8)	0,556 ^a
Тренутна терапија: Метформин, n (%)	447 (82,5)	180 (80,7)	267 (83,7)	0,369 ^a
Тренутна терапија: Сулфонилуреа, n (%)	185 (34,1)	64 (28,7)	121 (37,9)	0,026 ^a
Тренутна терапија: ДПП-4 инхибитори, n (%)	6 (1,1)	3 (1,3)	3 (0,9)	0,694 ^a
Тренутна терапија: СГЛТ-2 инхибитори, n (%)	43 (7,9)	23 (10,3)	20 (6,3)	0,086 ^a
Тренутна терапија: ГЛП-1 рецептор агонисти, n (%)	1 (0,2)	1 (0,4)	0 (0,0)	0,411 ^a
Тренутна терапија: Краткоделујући хумани инсулин, n (%)	23 (4,3)	7 (3,1)	16 (5,0)	0,283 ^a
Тренутна терапија: Базални хумани инсулин, n (%)	64 (11,8)	25 (11,2)	39 (12,3)	0,709 ^a

a, Хи-квадрат тест.

Поред овога, значајна разлика између две групе присутна је и када се у терапији примењују фиксне мешавине хуманих инсулина – 6,7% у групи са показаном клиничком инерцијом и 2,8% у групи без клиничке инерције (хи-квадрат=4,694; p = 0,030).

Разлика која носи још већу значајност, показана је код пацијената који у својој терапији користе модерне инсулинске аналоге, укључујући краткоделујуће аналоге (22% у поређењу са 6%, редом, хи-квадрат=30,528; p < 0,001), средњедугоделујуће аналоге (35% у поређењу са 14,2%, редом, хи-квадрат=32,366; p < 0,001) и мешавине аналога (10,8% у поређењу са 4,1%, редом, хи-квадрат=9,164; p < 0,002) (Табела 9).

Табела 9. Корелација тренутне инсулинске терапије са клиничком инерцијом.

Варијабле	Укупно (n = 543)	Са клиничком инерцијом (n = 224)	Без клиничке инерције (n = 319)	p- вредност
Тренутна терапија: Бифазни хумани инсулин, n (%)	24 (4,4)	15 (6,7)	9 (2,8)	0,030 ^a
Тренутна терапија: Краткоделујући инсулински аналог, n (%)	68 (12,6)	49 (22,0)	19 (6,%)	<0,001 ^a
Тренутна терапија: Базални инсулински аналог, n (%)	123 (22,7)	78 (35,0)	45 (14,2)	<0,001 ^a
Тренутна терапија: Бифазни инсулински аналог, n (%)	37 (6,8)	24 (10,8)	13 (4,1)	0,002 ^a

a, Хи-квадрат тест.

У исто време, посматрајући врсту терапије и интензивирање исте, резултати показују значајну разлику између група (Фишеров тест тачне вероватноће=49,870; $p < 0,001$) (Табела 10).

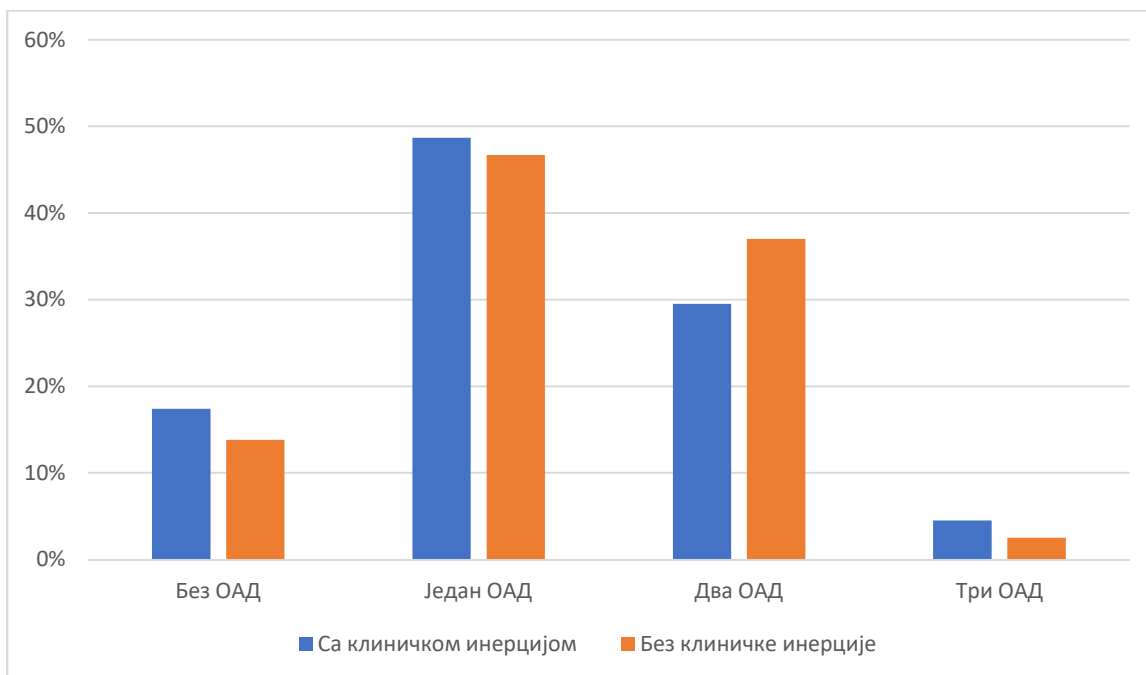
Табела 10. Корелација врсте терапије и интензивирања терапије са клиничком инерцијом.

Варијабле	Укупно (n = 543)	Са клиничком инерцијом (n = 224)	Без клиничке инерције (n = 319)	p- вредност
Тренутна терапија, n (%)				
Исхрана и физичка активност				
ОАД	11 (2,0)	5 (2,2)	6 (1,9)	
Комбинације ОАД (2–3)	132 (24,3)	29 (12,9)	103 (32,3)	<0,001 ^a
Базални инсулин +/- ОАД	159 (29,3)	53 (23,7)	106 (33,2)	
Интензивирани инсулинска терапија +/- ОАД	139 (25,6)	77 (34,4)	62 (19,4)	
	102 (18,8)	60 (26,8)	42 (13,2)	

a, Фишеров тест тачне вероватноће; Инхибитори дипептидил пептидазе 4 (ДПП-4 инхибитори, енг. DPP-4 inhibitors, Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor); Инхибитори натријум-глукозног котранспортера 2 (СГЛТ-2 инхибитори, енг. SGLT-2 inhibitors, Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors); Агонисти рецептора за глугагону сличан пептид-1 (ГПП-1 рецептор агонисти, енг. GLP-1 RA, Glucagon-like peptide-1 receptor agonists); Орални антидијабететици (ОАД, енг. OAD, oral antidiabetic drug).

Број оралних антидијабетесних лекова (ОАД) није имао значајан утицај на раст инциденције клиничке инерције ($U=33556,5$; $p = 0,191$) (Графикон 3).

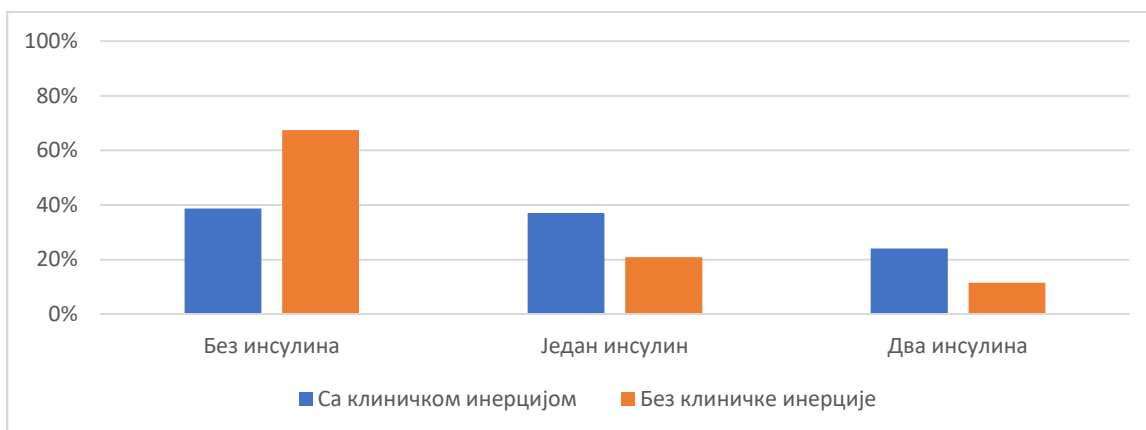
Графикон 3: Број оралних антидијабетика и клиничка инерција.



Орални антидијабетици (ОАД, енг. OAD, *oral antidiabetic drug*)

Супротно, показано је да код пацијената са клиничком инерцијом постоји укључивање инсулина и интензивирање инсулинске терапије укључивањем додатног инсулина ($U=25251,0$; $p < 0,001$). Веза између тренутне терапије и клиничке инерције, приказана је на графикону 4.

Графикон 4: Корелација тренутне инсулинске терапије са клиничком инерцијом.



Након анализе података, није примећена значајна разлика између група пацијената са клиничком инерцијом у терапији и без ње, када се посматрају пракса прописивања терапије (хи-квадрат=0,394; $p = 0,563$), увођење нових лекова у терапију (хи-квадрат=4,287; $p = 0,700$), комбиновање оралних антидијабетика (хи-квадрат=0,075; $p = 0,784$), кориговање дозе оралног антидијабетика (хи-квадрат=2,279; $p = 0,131$), увођење инсулинске терапије (хи-квадрат=0,239; $p = 0,625$), титрација инсулинске терапије (хи-квадрат=1,398; $p = 0,237$), као ни комбиновање инсулина (хи-квадрат=0,255; $p = 0,613$) (Табела 11).

Табела 11. Корелација корекција терапије са клиничком инерцијом.

Варијабле	Укупно (n = 543)	Са клиничком инерцијом (n = 224)	Без клиничке инерције (n = 319)	p- вредност
Промена терапије од стране лекара, n (%)	510 (97,7)	209 (97,2)	301 (98,0)	0,563 ^a
• Увођење новог лека за дијабетес, n (%)	498 (99,4)	204 (98,6)	294 (100,0)	0,070 ^a
Комбиновање ОАД, n (%)	483 (96,4)	199 (96,1)	284 (96,6)	0,784 ^a
Само корекција дозе ОАД, n (%)	134 (26,7)	48 (23,2)	86 (29,3)	0,131 ^a
• Увођење инсулинске терапије, n (%)	17 (3,4)	8 (3,9)	9 (3,1)	0,625 ^a
• Титрација инсулинске терапије, n (%)	371 (74,1)	159 (76,8)	212 (72,1)	0,237 ^a
• Комбиновање инсулина, n (%)	45 (9,0)	17 (8,2)	28 (9,5)	0,613 ^a

a, хи-квадрат тест.

Доступност резултата, као што су вредности јутарње гликемије ($U=31617,5$; $p = 0,151$), профила гликемије ($U=33652,0$; $p = 0,450$) или комплетног профила ($U=26173,5$; $p = 0,179$), није показала разлику између пацијената са и без клиничке инерције (Табела 12).

Табела 12. Параметри гликемијске контроле – гликемија наше и профил гликемије – и клиничка инерција.

Варијабле	Укупно (n = 543)	Са клиничком инерцијом (n = 224)	Без клиничке инерције (n = 319)	p- вредн ост
Учесталост мерења гликемије наше, n (%)				
Никада	54 (10,2)	20 (9,3)	34 (10,8)	0,151 ^a
Повремено	326 (61,6)	145 (67,4)	181 (57,6)	
Редовно	149 (28,2)	50 (23,3)	99 (31,5)	
Доношење вредности гликемије на визиту, n (%)				
Никада	170 (31,7)	61 (27,9)	109 (34,3)	0,450 ^a
Повремено	314 (58,5)	141 (64,4)	173 (54,4)	
Редовно	53 (9,9)	17 (7,8)	36 (9,9)	
Да ли је гликемијски профил комплетан, n (%)				
Не	168 (35,1)	79 (38,7)	89 (32,4)	0,179 ^a
Понекад	108 (22,5)	44 (21,6)	64 (23,3)	
Да	203 (42,4)	81 (39,7)	122 (44,4)	

a, *Mann-Whitney* тест.

Са друге стране, степен доступности резултата гликозилираног хемоглобина показала је значајну разлику између две групе ($U=25210,5$; $p = 0,003$), при чему су пацијенти који припадају групи са испољеном клиничком инерцијом у терапији ређе испитивали овај параметар гликемијске контроле. Слични резултати примећени су и када је реч о степену доступности липидног профила ($U=30204,0$; $p = 0,001$) (Табела 13).

Табела 13. Параметри гликемијске контроле – HbA1c и липидни профил – и клиничка инерција.

Варијабле	Укупно (n = 543)	Са клиничком инерцијом (n = 224)	Без клиничке инерције (n = 319)	p- вредност
Учесталост доношења резултата HbA1c, n (%)				
Никада	29 (5,9)	15 (7,7)	14 (4,8)	0,003 ^a
Повремено	354 (72,2)	151 (77,0)	203 (69,0)	
Редовно	107 (21,8)	30 (15,3)	77 (26,2)	
Доношење вредности липида на визиту, n (%)				
Никада	15 (2,8)	8 (3,7)	7 (2,2)	0,001 ^a
Повремено	404 (75,4)	178 (81,7)	226 (71,1)	
Редовно	117 (21,8)	32 (14,7)	85 (26,7)	

a, *Mann-Whitney* тест.

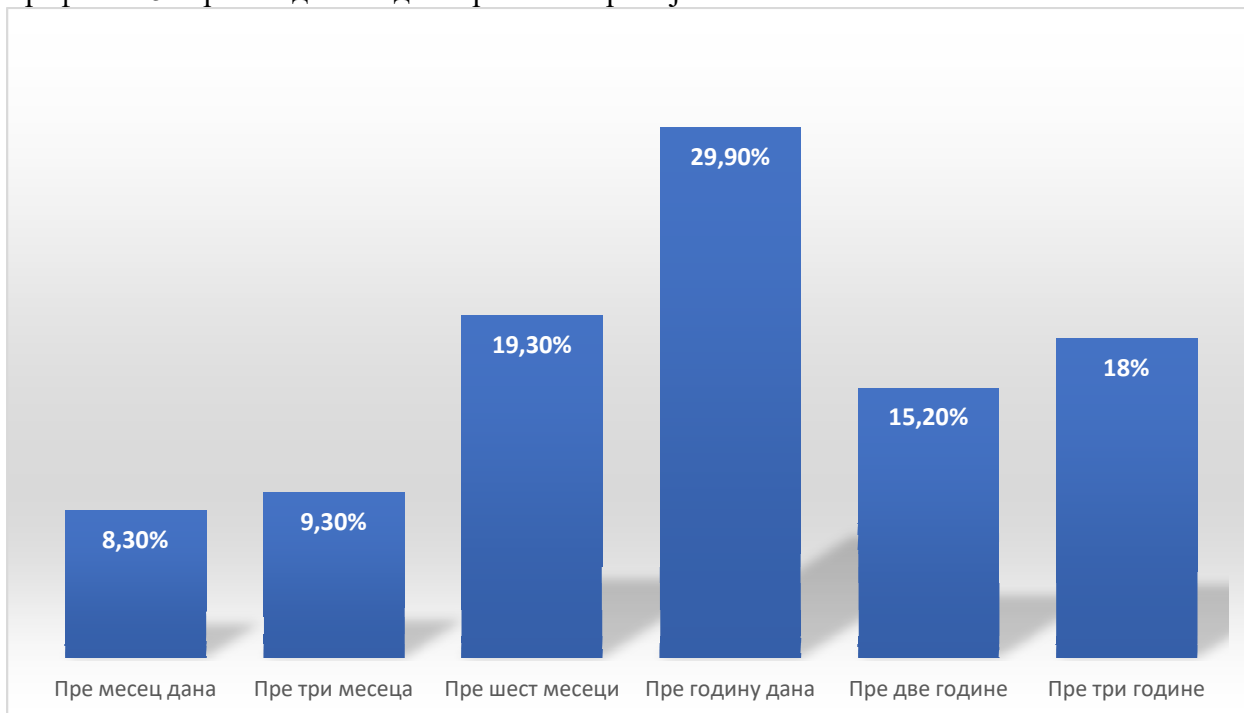
Такође, током испитивања прикупљени су и анализирани подаци који указују на степен контроле пацијента. Разлике између две групе, у погледу доступности параметара гликемијске контроле, јутарње гликемије и вредности HbA1c, које су пацијенти сами измерили и клиничке инерције, приказане су у табели 14.

Табела 14. Вредности јутарње гликемије и HbA1c.

Варијабле	Укупно (n = 507)	Са клиничком инерцијом (n = 203)	Без клиничке инерције (n = 304)
Гликемија наше на текућој визити (mmol/L), средња вредност (опсег)	7,3 (2,6–27,6)	8,0 (3,8–27,6)	7,0 (2,6–17,0)
HbA1c на текућој визити (%), Средња вредност (опсег)	7,1 (5,0–14,0)	7,6 (7,1–14,0)	6,6 (5,0–11,4)

Подаци добијени кроз истраживање показују да је већина испитиваних пацијената, чак 63% њих, имала корекцију своје терапије пре више од једне године, а додатних 19,3% пре више од шест месеци (Графикон 5).

Графикон 5. Време од последње промене терапије.



Као важан аспект инсулинске терапије, испитана је и учесталост хипогликемијских епизода. Пацијенти који су свом лекару пријављивали хипогликемијске епизоде, присутни су значајно чешће у групи пацијената са клиничком инерцијом у терапији (27,7%), у односу на групу у којој овај феномен није показан (17,5%) (хи-квадрат=7,829; $p = 0,005$). Детаљнијом анализом хипогликемијских епизода, установљено је да не постоји значајна разлика између група, када се посматрају учесталости дневне и ноћне хипогликемије (хи-квадрат=0,655; $p = 0,418$). Слична релација показана је и у погледу лабораторијске потврде хипогликемијске епизоде (хи-квадрат=0,278; $p = 0,870$), као и хоспитализације у случају тешке хипогликемије (хи-квадрат=0,691; $p = 0,406$). Ни ови параметри нису показали статистичку значајност између две испитиване групе. Детаљан приказ варијабли које су се бавиле везом хипогликемија и клиничке инертности дат је у табели 15.

Табела 15. Хипогликемије и клиничка инертност.

Варијабле	Укупно (n = 543)	Са клиничком инерцијом (n = 224)	Без клиничке инерције (n = 319)	p- вредност
Пацијент пријављује хипогликемије, n (%)	115 (21,)	61 (27,7)	54 (17,5)	0,005 ^a
• Период дана када је хипогликемија пријављена, n (%)				0,418 ^a
Током дана	61 (57,0)	31 (53,4)	30 (61,2)	
Током ноћи	46 (43,0)	27 (46,6)	19 (38,8)	
Да ли је хипогликемија лабораторијски потврђена, n (%)				
Да	91 (77,8)	49 (79,0)	42 (76,4)	0,870 ^a
Не	11 (9,4)	6 (9,7)	5 (9,1)	
Понекад	15 (12,8)	7 (11,3)	8 (14,5)	
Учесталост хипогликемија током претходног месеца, n (%)				
Једном	43 (37,4)	24 (40,7)	19 (33,9)	
2-3 пута	53 (46,1)	29 (49,2)	24 (42,9)	0,151 ^a
3-5 пута	13 (5,2)	5 (8,5)	8 (14,3)	
Више од 5 пута	6 (5,2)	1 (1,7)	5 (8,9)	
Да ли је хипогликемија захтевала хоспитализацију, n (%)	11 (9,5)	7 (11,7)	4 (7,1)	0,406 ^a

а, хи-квадрат тест.

4.4. Дескриптори здравственог система и клиничка инерција

Прикупљени подаци, који се тичу дескриптора здравственог система, нису показали разлику у медијанама дужине трајања лекарског прегледа између посматраних група пацијената ($U=31758,0$; $p = 0,524$). Такође, постојање успостављеног терапијског циља (хи-квадрат=0,821; $p = 0,365$) и предефинисаног плана посета лекару (хи-квадрат=0,034; $p = 0,854$), нису демонстрирали разлику између група. Иста су запажања присутна и када посматрамо постојање и коришћење саветовалишта за дијабетес (хи-квадрат=0,280; $p = 0,597$), регистра пацијената (хи-квадрат=0,009 $p = 0,926$) и специјалних здравствених картона (хи-квадрат=0,748; $p = 0,387$) (Табела 16).

Табела 16. Веза здравственог система и клиничке инерције.

Варијабле	Укупно (n = 543)	Са клиничком инерцијом (n = 224)	Без клиничке инерције (n = 319)	р- вредност
Просечно време трајање прегледа, медијана (опсег)	15 (5–45)	15 (5–45)	15 (5–40)	0,524 ^а
Успостављени циљ терапије, n (%)	499 (95,4)	203 (94,4)	296 (96,1)	0,365 ^б
Предефинисани план посета, n (%)	429 (82,3)	177 (82,7)	252 (82,1)	0,854 ^б
Постојање саветовалишта за дијабетес, n (%)	231 (44,0)	98 (45,4)	133 (43,0)	0,597 ^б
Постојање регистра пацијената, n (%)	459 (89,5)	190 (89,6)	269 (89,4)	0,926 ^б
Специјални здравствени картон (саветовалиште/центар за превенцију), n (%)	330 (64,7)	130 (62,5)	200 (66,2)	0,387 ^б

а, *Mann–Whitney* тест; б, хи-квадрат тест.

Са друге стране, испитивањем и даљом анализом упућивања пацијената у здравствене установе које припадају секундарном нивоу здравствене заштите, показана је значајна разлика између група са и без клиничке инерције (хи-квадрат=5,510; $p = 0,019$). У испитиваном узорку, 31,7% пацијената код којих је показана клиничка инерција у терапији, било је упућено у установу секундарног нивоа, док у групи пацијената код којих није показана клиничка инерција, тај проценат износи 42,0%. Овакви резултати нису показани када се посматра упућивање пацијената код специјалисте у здравственој установи примарног нивоа здравствене заштите (хи-квадрат=0,003; $p = 0,956$), упућивање у саветовалиште за дијабетес (хи-квадрат=0,165; $p = 0,685$) или Клинички центар Србије (хи-квадрат=0,564; $p = 0,453$), који припада терцијарном нивоу здравствене заштите. Подаци су приказани у табели 17.

Табела 17. Корелација упућивања пацијената и клиничке инерције.

Варијабле	Укупно (n = 543)	Са клиничком инерцијом (n = 224)	Без клиничке инерције (n = 319)	р- вредн ост
Упућивање пацијената специјалисти у установу примарног нивоа ради даље корекције терапије, n (%)	167 (32,6)	68 (32,7)	99 (32,5)	0,956 ^a
Упућивање пацијената у клиничко- болнички центар (секундарни ниво) ради даље корекције терапије, n (%)	194 (37,8)	66 (31,7)	128 (42,0)	0,019 ^a
Упућивање пацијената у Клинички центар Србије (терцијарни ниво) ради даље корекције терапије, n (%)	185 (36,1)	71 (34,1)	114 (37,4)	0,453 ^a
Упућивање пацијената у саветовалиште, ради даље корекције терапије, n (%)	168 (32,7)	66 (31,7)	102 (33,4)	0,685 ^a

а, хи-квадрат тест.

Поред наведеног, значајна разлика између 2 посматране групе није показана ни са аспекта доступности редовних мерења нивоа гликозилираног хемоглобина у установама примарне здравствене заштите (хи-квадрат=0,826; $p = 0,364$), едукативним активностима намењеним пацијентима у здравственим установама (хи-квадрат=0,972; $p = 0,324$), едукативним активностима намењеним пацијентима у центрима за превенцију (хи-квадрат=0,788; $p = 0,375$), едукативним активностима намењеним пацијентима у саветовалиштима за дијабетес (хи-квадрат=0,645; $p = 0,422$), нити едукативним активностима од стране лекара (хи-квадрат=1,423; $p = 0,233$) (Табела 18).

Табела 18. Корелација доступности резултата HbA1c, едукације пацијената са клиничком инерцијом.

Варијабле	Укупно (n = 543)	Са клиничком инерцијом (n = 224)	Без клиничке инерције (n = 319)	p-вредност
Редовно мерење HbA1c је доступно у лабораторији установе примарног нивоа, n (%)	309 (59,1)	122 (56,7)	187 (60,7)	0,364 ^a
Едукације пацијената организоване у установама примарног нивоа, n (%)	41 (7,9)	14 (6,5)	27 (8,9)	0,324 ^a
• У центрима за превенцију, n (%)	143 (31,0)	56 (28,7)	87 (32,6)	0,375 ^a
• У саветовалиштима, n (%)	287 (62,1)	117 (60,0)	170 (63,7)	0,422 ^a
• Лекар сам организује, n (%)	294 (63,6)	118 (60,5)	118 (60,5)	0,233 ^a

a, хи-квадрат тест.

Ни тип едукативне активности не показује значајну разлику између група. Посматрајући индивидуалне едукације, код 37,9% пацијената присутна је клиничка инерција, док код 38,4% пацијената она није показана. Посматрајући групне едукације, код 3,0% пацијената присутна је клиничка инерција лекара у терапији, у поређењу са 1,4% где она није показана, док је у случају комбиновања ова два типа едукације пацијената, клиничка инерција присутна у 59,1%, а није примећена код 60,1% испитиваних пацијената.

Слични резултати добијени су и анализом едукативних материјала за пацијенте, где доступност различитих типова материјала (за самоконтролу (хи-квадрат=0,429; $p = 0,513$), исхрану (хи-квадрат=0,721; $p = 0,396$), вежбање (хи-квадрат=1,913; $p = 0,167$), терапију дијабетес мелитуса тип 2 (хи-квадрат=1,889; $p = 0,169$)), није дала значајну разлику између група (Табела 19).

Табела 19. Корелација доступности едукативних материјала за пацијенте са клиничком инерцијом.

Варијабле	Укупно (n = 543)	Са клиничком инерцијом (n = 224)	Без клиничке инерције (n = 319)	p- вредност
Едукација организована као: n (%)				
Индивидуална	185 (38,2)	77 (37,9)	108 (38,4)	0,538 ^a
Рад у групи	10 (2,1)	6 (3,0)	4 (1,4)	
Комбиновано	289 (59,7)	120 (59,1)	169 (60,1)	
Едукативни материјали о самоконтроли доступни у установи примарног нивоа, n (%)	359 (68,6)	151 (70,2)	208 (67,5)	0,513 ^a
Едукативни материјали о исхрани доступни у установи примарног нивоа, n (%)	488 (93,3)	203 (94,4)	285 (92,5)	0,396 ^a
Едукативни материјали о физичкој активности доступни у установи примарног нивоа, n (%)	377 (72,1)	148 (68,8)	229 (74,4)	0,167 ^a
Едукативни материјали о терапији доступни у установи примарног нивоа, n (%)	245 (46,8)	93 (43,3)	152 (49,4)	0,169 ^a

а, хи-квадрат тест.

Такође, прикупљени су и подаци који се односе на тип едукације здравствених радника. Типови едукације који су обухваћени упитником су континуиране медицинске едукације (КМЕ) и кратке презентације, које најчешће потичу од фармацеутске индустрије, а прикупљени су и подаци о трајању едукација (до једног сата, дуже од једног сата и неколико дана). Резултати показују да је клиничка инерција чешћа међу лекарима који учествују на организованим едукацијама у оквиру установе у којој су и запослени (хи-квадрат=10,847; $p = 0,001$), и то у трајању до једног сата ($U=5893,0$; $p = 0,034$) (Табела 20).

Табела 20. Корелација типа едукације лекара са клиничком инерцијом.

Варијабле	Укупно (n = 543)	Са клиничком инерцијом (n = 224)	Без клиничке инерције (n = 319)	<i>p</i> -вредност
Едукација лекара о дијабетесу, КМЕ, n (%)	436 (83,5)	181 (83,8)	255 (83,3)	0,888 ^a
Едукација лекара о дијабетесу, презентације, n (%)	280 (53,7)	134 (62,3)	146 (47,7)	0,001 ^a
Трајање едукације о дијабетесу				0,034 ^b
Један сат	92 (38,3)	48 (49,5)	44 (30,8)	
Више од једног сата	95 (39,6)	28 (28,9)	67 (46,9)	
Више дана	53 (22,1)	21 (21,6)	32 (22,4)	

а, хи-квадрат тест; б, *Mann-Whitney* тест; КМЕ, континуирана медицинска едукација.

4.5. Предиктори појаве феномена клиничке инерције – Мултиваријантни модел

У моделу мултиваријантне логистичке регресије укључени су они предиктори клиничке инертности који су у моделима униваријантне логистичке регресије биле статистички значајни, на нивоу значајности од 0,05.

Услед мултиколинеарности са варијаблом редовности доношења $HbA1c$, варијабла редовност доношења резултата мерења липида није укључена у мултиваријантни модел. Такође, услед мултиколинеарности са варијаблом „Колико често мерите шећер пре доручка“, варијабла „У којој мери сте прилагодили исхрану према препоруци лекара“ није укључена у мултиваријантни модел. Не постоји значајна мултиколинеарност осталих предиктора укључених у мултиваријантни модел.

Модел се састоји од 15 предиктора представљених у табели 21, који су упоређени на 421 испитаника, од којих је 166 имало исход од значаја. Модел у целини, укључујући све предикторе, показује статистичку значајност ($p < 0,001$).

Табела 21. Мултиваријантни логистички регресиони модел са постојањем клиничке инерције као зависном варијаблом.

Варијабле	B	p	OR (95% CI)
ИТМ	0,037	0,189	1,04 (0,98-1,1)
Како процењујете здравствене стање пацијента у целини	-0,127	0,439	0,9 (0,6-1,2)
Трајање дијабетеса	-0,006	0,767	0,99 (0,96-1,03)
Редовност доношења HbA1c (никад)	реф		
Редовност доношења HbA1c (повремено)	-0,153	0,758	0,9 (0,3-2,3)
Редовност доношења HbA1c (редовно)	-1,164	0,047	0,3 (0,1-1)
Тренутна терапија: Фиксна мешавина хуманих инсулина	1,020	0,085	2,8 (0,9-8,9)
Тренутна терапија: Краткоделујући инсулински аналози	1,499	0,002	4,5 (1,8-11,3)
Тренутна терапија: Средњедугоделујући инсулински аналози	0,960	0,011	2,6 (1,2-5,5)
Тренутна терапија: Бифазни инсулински аналози	1,491	0,003	4,4 (1,6-12)
Последња промена терапије	0,310	<0,001	1,4 (1,2-1,6)
Последња промена терапије обухватила (доза истог лека)	реф		
Последња промена терапије обухватила (други лек)	-0,002	0,995	1,0 (0,6-1,8)
Последња промена терапије обухватила (други облик лека)	0,643	0,019	1,9 (1,1-3,3)
Број коморбидитета	0,020	0,843	1,0 (0,8-1,2)
Пацијенти се за даље корекције упућују у КБЦ	-0,560	0,023	0,6 (0,4-0,9)
ДЗ едукација лекара о дијабетесу – КМЕ	-0,037	0,907	1,0 (0,5-1,8)
Колико се често мери вредност шећера – пре доручка	0,080	0,300	1,1 (0,9-1,3)
У којој мери је прилагођена исхрана према препоруци лекара	-0,734	0,003	0,5 (0,3-0,8)

ИТМ, Индекс телесне масе; КБЦ, клиничко-болнички центар; ДЗ, дом здравља.

У моделу мултиваријантне логистичке регресије, статистички значајни предиктори постојања клиничке инерције су:

- Редовност доношења резултата мерења HbA1c: *Редовно доношење* ($B=-1,164$; $p=0,047$) у односу на *Никад* као референтну категорију, чији је однос шанси $OR=0,3$. То показује да испитаници који редовно доносе HbA1c имају 70% мању шансу за настанак клиничке инертности, у односу на оне који никад не доносе, уз контролу свих осталих фактора у моделу.
- Тренутна терапија: Краткоделујући инсулински аналози ($B=1,499$; $p=0,002$), чији је однос шанси $OR=4,5$. То показује да испитаници који у терапији примају савремени краткоделујући инсулин имају 4,5 пута већу шансу за настанак клиничке инертности код њиховог лекара, уз контролу свих осталих фактора у моделу.
- Тренутна терапија: Средњедугоделујући инсулински аналози ($B=0,960$; $p=0,011$), чији је однос шанси $OR=2,6$. То показује да испитаници који у терапији примају савремене средњедугоделујуће инсулине имају 2,6 пута већу шансу за настанак клиничке инертности код њиховог лекара, уз контролу свих осталих фактора у моделу.
- Тренутна терапија: Бифазни инсулински аналози ($B=1,491$; $p=0,003$), чији је однос шанси $OR=4,4$. То показује да испитаници који у терапији примају савремени бифазни инсулин имају 4,4 пута већу шансу за настанак клиничке инертности лекара, уз контролу свих осталих фактора у моделу.
- Последња промена терапије ($B=0,310$; $p<0,001$), чији је однос шанси $OR=1,4$. То показује да са сваким степеном додатног одлагања промене терапије расте шанса за настанак клиничке инертности за 40%, уз контролу свих осталих фактора у моделу.
- Последња промена терапије обухватила *Други облик лека* ($B=0,643$; $p=0,019$) у односу на *Доза истог лека* као референтну категорију, чији је однос шанси $OR=1,9$. То показује да испитаници којима је промењен облик лека имају 90% већу шансу за настанак клиничке инертности, у односу на оне којима је само промењена доза лека, уз контролу свих осталих фактора у моделу.
- Пацијенти који се за даље корекције упућују у клиничко-болнички центар (КБЦ) ($B=-0,560$; $p=0,023$), чији је однос шанси $OR=0,6$. То показује да испитаници који

су упућени на даљу корекцију терапије у КБЦ, имају 40% мању шансу за настанак клиничке инертности, уз контролу свих осталих фактора у моделу.

- У којој мери је прилагођена исхрана према препоруци лекара ($B=-0,734$; $p=0,003$), чији је однос шанси $OR=0,5$. То показује да испитаници са сваким степеном већег придржавања препорука лекара у вези са исхраном, имају за 50% мању шансу за настанак клиничке инертности њиховог лекара, уз контролу свих осталих фактора у моделу.

5. ДИСКУСИЈА

Иницијално дефинисана као одсуство укључивања новог лека у терапију или одсуство промене дозе већ постојећег лека онда када је то неопходно (49), клиничка инерција се показала као комплексан феномен. Под утицајем многих фактора, она доприноси развоју великог броја компликација код пацијената који болују од хроничних болести, као што су хипертензија, дислипидемија, дијабетес мелитус, депресија и многе друге (50, 52, 56). У прошлости, када су метформин, деривати сулфонилурее, инсулини и комбинације ових лекова били једине терапијске опције за лечење дијабетеса, страх од појаве хипогликемије био је један од главних разлога за отпор према терапији, како код лекара, тако и код пацијената (58, 59). Сада, када је више терапијских опција доступно, укључујући агонисте рецептора за глукагону-сличан пептид-1 (ГПП-1 рецептор агонисти) и инхибиторе натријум-глукозног котранспортера 2 (СГЛТ-2 инхибитори), могућности за индивидуализацију терапије за сваког пацијента према његовом стању и потребама, допринело је побољшању контроле болести и квалитету живота пацијената са дијабетесом. Претходно поменута терапија обезбеђује строжу контролу гликемије, са ређим хипогликемијским епизодама (66, 67). Истовремено, омогућен је холистички приступ, који води ка мање учесталим хипогликемијама, већим комфором за пацијенте, позитивним ефектом на телесну тежину, кардиоваскуларном безбедности и потенцијално протективним ефектом (68-70).

Велики број радова указује на то да корекција терапије изостаје када је неопходна. Претходно поменуто истраживање објављено од стране *Marrett*-а и сарадника, показало је да трећина старијих пацијената са дијабетес мелитусом тип 2, који не добију фармаколошку терапију у оквиру 6 месеци од постављања дијагнозе, имају лошу контролу болести, са вредностима гликозилираног хемоглобина већим од 8% (51). Сличан закључак проистекао је из студије SOLVE, где је просек гликозилираног хемоглобина испитиваних пацијената, упркос терапији комбинацијом оралних антидијабетесних лекова, на почетку био 8,9%. (52). Такође, претходно поменута ретроспективна студија кохорте *Khunti*-а и сарадника, показала да је време до интензивирања терапије додатним оралним антидијабетиком или инсулином, код пацијената лечених са једним, два или три орална

антидијабетика, износило 7,2 године. (53). Поменуће студије, иако спроведено пре многу година, могу представљати чврсту основу за термин клиничке инерције, с обзиром да су показале да клиничка инерција може значајно допринети лошој метаболичкој контроли, која последично води ка развоју компликација. Paul и сарадници су у свом истраживању објавили податак да код пацијената који имају $HbA1c \geq 7\%$, свако одлагање интензивирања терапије у трајању од годину дана, повећава ризик за настанак компликација дијабетес мелитуса, и то: инфаркта миокарда за 67%, шлога за 51%, срчане слабости за 64% и композитног кардиоваскуларног догађаја за 62% (71). Додатна потврда претходно наведеног добијена је и у раду Pantalone-а и сарадника, који су показали да се терапијски циљеви брже постижу код пацијената код којих је терапија рано интензивирана (72).

Истраживање објављено од стране *Aujoulat* и сарадника, које је испитивало факторе повезане са клиничком инерцијом, открило је да присуство различитих конкомитантних обољења, стога и употреба различитих лекова у њиховом третману, може резултирати одлагањем или одсуством потребне интензификације терапије (73). Поменути рад је истакао да одлуке лекара зависе од карактеристика пацијената, као на пример, година живота, али и здравственог стања (73). Ако посматрамо само популацију пацијената са дијабетесом, као у раду објављеном од стране *Ruiz-Negron* и сарадника, клиничка инерција примећена је код више од трећине пацијената са неадекватно контролисаним дијабетес мелитусом типа 2. Према том раду, најчешћа је у групи пацијената старости преко 65 година, пацијената који примењују 2 или више антихипергликемијских лекова, оних који имају $HbA1c$ 8,0–9,0%, као и пацијената са коронарном болешћу срца. Сви наведени фактори, водили су ка лошијим исходима у погледу $HbA1c$ (74). Подаци прикупљени у овом испитивању подржавају та запажања, с обзиром да је код пацијената чије су опште здравствено стање лекари оценили као лоше, клиничка инерција показана као висока (19,1% код пацијената са клиничком инерцијом у терапији, у односу на 11,9% код пацијената код којих она није показана, $p = 0,007$). Освртом на опште здравствено стање пацијената и повезаност са клиничком инерцијом, примећено је да присуство и број коморбидитета има значајну улогу када се ради о оклевању лекара да начине промену терапије. Као што је и очекивано, добијени подаци показују да је присуство коморбидитета било чешће у групи пацијената са показаном клиничком инерцијом у

терапији (76,8%), него што је то случај у групи пацијената код којих она није идентификована (62,9%) ($p < 0,001$). Ови резултати могу се објаснити чињеницом да је код пацијената са неколико придружених обољења и стања присутна полифармација, која захтева више пажње и праћења од стране лекара, услед потенцијалних контраиндикација и лек-лек интеракција. Ова ситуација може имати за последицу оклевање лекара да направи промене у терапији, уведе нови лек или донесе одлуку да одступи од препорученог титрационог алгоритма, при чему се, на пример, одлучује да пропише нижу дозу инсулина од оне која је препоручена за дате вредности гликемије. Сви наведени фактори захтевају да лекари уложе додатно време, које они нажалост, у највећем броју случајева, немају. Једно истраживање спроведено у Енглеској, које је испитивало оптерећење лекара опште праксе, показало је да повећане потребе пацијената, као и већа очекивања, удружено са изменама у здравственом систему и померањем одређених медицинских услуга са секундарног на примарни ниво здравствене заштите, доводи до прекомерног оптерећења лекара опште праксе (75). То може бити један од узрочника већ поменутог недостатка времена, који значајно може утицати на појаву клиничке инерције. Овај изазов представља простор за напредак и унапређење у оквиру организације рада здравственог система и квалитета здравствене неге.

Интересантно је да неколико фактора који су описани у досадашњим истраживањима није показало значајан утицај на развој клиничке инерције у овој студији. Један од њих је радно искуство лекара, које није показало утицај на клиничку инерцију, према резултатима из овог рада. Потенцијални разлог може бити то да је група лекара који су учествовали у овом истраживању са релативно великим искуством, што је повезано са споријим процесом запошљавања младих лекара на примарном нивоу здравствене заштите. Један од радова објаснио је позитивну корелацију између година лекара и клиничке инерције чињеницом да се млађи лекари строжије придржавају препорука и смерница у терапији, док се старији лекари више ослањају на своју клиничку праксу и искуство (76, 77).

Такође, иако је показано кроз неке студије, у овом истраживању специјализација није имала значајан утицај на развој клиничке инерције код лекара ($p = 0,226$). Могуће објашњење може се пронаћи у организацији система примарне здравствене заштите у Србији, где чак и специјалисти опште медицине морају да упуте пацијента у установу

секундарног нивоа здравствене заштите за различите дијагностичке процедуре. У раду објављеном од стране *Reach*-а и сарадника, који је истраживао факторе који утичу на рано увођење инсулина (у оквиру 5 година од постављања дијагнозе), пријављено је да су специјалисти 9,9 пута спремнији да рано пропишу инсулин, у односу на лекаре опште медицине (50). Поред овога, истраживање спроведено од стране *Shah*-а и сарадника, показало је да су специјалисти спремнији и да интензивирају терапију, као и да иницијално пропишу инсулин. Са друге стране, није показана статистичка значајност у погледу укључивања новог или повећања дозе већ постојећег оралног антидијабетика (78).

Даљим анализирањем стања пацијената, показано је да је у групи изложеној клиничкој инерцији дужина боловања од дијабетеса већа, са медијаном од 12 година, у поређењу са медијаном од 10 година, у групи која није изложена овом феномену ($p < 0,001$). Навике у начину исхране, укључујући ниво у којем се пацијент придржава препорука лекара ($p < 0,006$), конзумирање воћа ($p < 0,001$) и поврћа ($p < 0,005$), лошије су у групи са примећеном клиничком инерцијом у терапији. Ови резултати су у складу са другим запажањима из овог истраживања, посебно са тим да је клиничка инерција у терапији идентификована код пацијената са повећаним индексом телесне масе (ИТМ). С обзиром да је гојазност уско повезана и са често пратећим коморбидитетом код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2 (79), испитани пацијенти са високим просечним ИТМ су и у овој студији идентификовани у групи изложеној клиничкој инерцији. Просечни ИТМ пацијената у групи са клиничком инерцијом износи 28,04%, док је просек код пацијената у групи без клиничке инерције у терапији 27,68% ($p = 0,024$).

Фактори који потичу од пацијената једнако су важни као фактори који потичу од лекара, у погледу утицаја на појаву клинике инерције лекара. Процењено је да су баријере које потичу од пацијената заслужне за приближно 30% фактора који доприносе развоју овог феномена (50). Кроз литературу, хипогликемија је идентификована као један од главних фактора повезаних са пацијентом који доприносе избегавању инсулина у терапији, као и страх од инсулина (80, 81). У истраживању спроведеном од стране *Polonsky*-а и сарадника, 43,3% инсулин-наивних пацијената са дијабетесом тип 2 изјаснило се да је хипогликемија један од разлога због ког избегавају примену инсулина у својој терапији (58). Поред овога, истраживање које је укључило лекаре широм света, показало је

да би 75,5% лекара било „опуштеније“ у интензивирању инсулинске терапије, када би се елиминисао страх од изазивања хипогликемијских епизода (59). Ово истраживање показује присуство клиничке инерције у терапији управо код пацијената који су пријављивали хипогликемијске епизоде свом лекару (27,7%), у поређењу са пацијентима који су пријавили мање епизода (17,5%) ($p = 0,005$). Време у току дана када је дошло до појаве хипогликемије није значајно утицало на клиничку инерцију. Овај налаз је у складу са онима које можемо видети у другим радовима, с обзиром да је хипогликемија један од најчешћих разлога који доводи до одбојности код лекара, када говоримо о интензивирању инсулинске терапије (58, 59).

Једна од претпоставки била је и да нижи ниво образовања пацијената може допринети развоју клиничке инерције код лекара, али се овај фактор није показао статистички значајним у овом истраживању ($p = 0,067$). Могуће објашњење лежи у томе да је популација обухваћена овим истраживањем била старија, са ограниченим терапијским опцијама које су доступне.

Такође, године пацијента сматране су једним од фактора који може имати утицаја на појаву клиничке инерције у терапији. Једно истраживање, у коме су испитивани фактори који потичу од пацијената и лекара и који утичу на клиничку инерцију код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2 на терапији метформином, показало је да је повећање старости пацијента за једну годину повезано са повећањем шанси за развој клиничке инерције код лекара од 1% (82). Иако се популација обухваћена овим истраживањем разликује се од популације у поменутом раду, овај фактор није имао улогу у развоју клиничке инерције, с обзиром да средња старост пацијената у групи са клиничком инерцијом износи 64,78 година, док у групи без клиничке инерције она износи 64,80 ($p = 0,981$). Могуће објашњење ових резултата је чињеница да је популација испитивана у овом раду релативно стара. Додатно објашњење може бити да млађа популација чешће посећује приватне здравствене установе, посебно у ранијим стадијумима болести, а које нису обухваћене овим испитивањем.

Поред наведеног, један од фактора који могу утицати на клиничку инерцију идентификован кроз истраживања, односи се на придржавање пацијената прописаној терапији. Резултати су показали да је код пацијената са ниским придржавањем вероватноћа да ће лекар извршити интензивирање терапије у периоду од 12 месеци, након

првог резултата повећаног нивоа HbA1c, је мања у поређењу са пацијентима који се придржавају терапијског режима (83). Ово говори у прилог чињеници да лоша самоконтрола болести доводи до повећања клиничке инерције.

У истраживању објављеном од стране *Berlowitz* и сарадника, као фактори који имају позитиван утицај на интензивирање терапије показани су вредност гликозилираног хемоглобина већа од 8%, повећан ниво глукозе у серуму, дужи период од претходне посете, мерење HbA1c у протекла 3 месеца као и инсулинска терапија (84).

Једна од тема у фокусу овог истраживања јесте тренутна терапија и њена повезаност са клиничком инерцијом. Прикупљени подаци нису показали да третман физичком активношћу и дијетом, метформином, инхибиторима дипептидил пептидазе-4, инхибиторима котранспортера 2 за натријум и глукозу, краткоделујућим хуманим инсулинима и средњедугоделујућим хуманим инсулином имају везу са развојем клиничке инерције. Интересантно је да су пацијенти који у својој терапији примењују деривате сулфонил урее у већој мери присутни у групи која није изложена клиничкој инерцији од стране лекара ($p = 0,026$). Узимајући у обзир да су деривати сулфонилуреа и даље у широкој употреби међу пацијентима у Србији, углавном због ниске цене, ова тема може бити од значаја за нека будућа истраживања.

Подаци спроведеног истраживања показују да је тренутна употреба фиксних мешавина хуманих инсулина чешћа код пацијената у групи са клиничком инерцијом у терапији (6,7%, у односу на 2,8% пацијената у групи без клиничке инерције, $p = 0,030$). Инерција је још израженија код пацијената који користе модерне инсулинске аналоге. Постоји неколико потенцијалних образложења ових резултата. Једно од њих може бити чињеница да тренутно у Републици Србији, модерни инсулини представљају крајњу инстанцу у терапији пацијената са дијабетес мелитусом тип 2 и интензивираним инсулинским терапијама је намењена свим пацијентима који не успевају да постигну добру гликемијску контролу са другим лековима (7). Ово може довести лекаре до питања „Шта је следећи корак?“ након интензивирања терапије код ових пацијената. У раду *Ling-Wang*-а и сарадника, фактори повезани са клиничком инерцијом, осим терапије инсулином, слабо придржавања препорука о исхрани, вежбању и самосталном мерењу гликемије, као и < 3 мерења HbA1c током годину дана (85). Резултати добијени у истраживању описаном у

овом раду, делом су у складу са овом студијом, с обзиром да се учесталост мерења гликозилираног хемоглобина значајно разликује између две посматране групе (са и без клиничке инерције) ($p = 0,003$). Насупрот, учесталост мерења јутарње гликемије, гликемијског профила или комплетног профила гликемије, није показала значајну разлику између пацијената изложених клиничкој инерцији и оних код којих она није показана. Према препорукама Националног водича за дијабетес, вредности гликемије, гликозилираног хемоглобина и липида, треба да се испитују на свакој контроли, која се препоручује минимално на свака 3 до 4 месеца (7). Узимајући у обзир да је мерење нивоа глукозе у крви рутинска анализа и део редовне лабораторијске праксе, док су HbA1c и липидни профил специфичније анализе, може се поставити питање да ли лекари у довољној мери захтевају од пацијената да испитају ове параметре и да ли их разматрају приликом доношења одлуке о терапији. Додатно, ово може довести до преиспитивања самог здравственог система и тога да ли систем здравствене заштите пацијената са дијабетесом омогућава доступност ових анализа свим пацијентима којима су оне потребне. Студија коју су спровели *Kostev* и сарадници, чији је циљ био да се испита учесталост тестирања гликозилираног хемоглобина, као и фактора који имају позитиван и негативан утицај на учесталост ових мерења, код пацијената са дијабетес мелитусом тип 2 у Немачкој, довела је до неколико интересантних открића. Наиме, овај рад показао је да је учесталост мерења HbA1c већа код пацијената које прегледају дијабетолози, у односу на оне који на прегледе одлазе код лекара опште медицине (86). Такође, откривено је да пацијенти који имају прописану фармаколошку терапију, чешће бивају упућени на ову анализу бар 2 пута годишње, од пацијената који као терапију дијабетеса примењују само хигијенско-дијететски режим. Додатно, резултати ове студије показали су и да на фреквентност мерења гликозилираног хемоглобина утичу и различита медицинска стања. Тако је код пацијената који, поред дијабетеса, пате од хипертензије, хиперлипидемије, као и компликација дијабетеса, мерење овог параметра чешће, што се, према ауторима, може објаснити тиме да су лекари упознати са ризиком који ова стања носе када је реч о компликацијама дијабетеса и погоршању прогнозе, због чега чешће интензивније прате овај параметар контроле обољења (86). У још једној од студија које су се осврнуле на значај редовних мерења гликозилираног хемоглобина, показано је да је оптимални број мерења овог параметра, како би се постигло жељено снижење, 4 пута годишње, посебно

код пацијената који иницијално имају вредности $HbA1c \geq 7\%$ (87), што подржава и препоруке Националног водича за дијабетес (7). Ова студија је показала да тестирање на свака 3 месеца, дакле 4 пута годишње, доводи до смањења нивоа гликозилираног хемоглобина од 3,8%, док је тестирање једном годишње, са собом носило повећање овог параметра од 1,5% (87).

Учесталост клиничке инерције значајно расте са порастом броја антидијабетесних лекова које пацијент користи у својој терапији. Када се подаци разложе на оралне антидијабетике и инсулин, види се да се раст инциденце клиничке инерције може приписати увођењу инсулина, пре него оралних лекова. Није показана разлика између група у којима пацијенти користе један, два или три орална антидијабетесна лека, за разлику од група у којима се у терапији примењује инсулин. Код ових пацијената, шансе за настанак клиничке инерције значајно се повећавају са увођењем инсулина у терапију или додавањем новог инсулина, тј, интензивирањем инсулинске терапије. Неколико радова осврће се на ову тему. Рад који су објавили *Ruiz-Negrón* и сарадници показао је да је употреба два, три или више антихипергликемијских лекова, у корелацији са већом шансом за развој клиничке инерције (74). Ова повезаност клиничке инерције и инсулинске терапије може се, барем делом, објаснити страхом од хипогликемије, повећања телесне масе, инјекција, утицаја на свакодневни живот пацијента и комплексношћу терапије, што је такође истакнуто у још неколико радова који су испитивали овај феномен (88, 89, 90, 91). Интересантно је да је у раду *Fu* и *Sheehan* показано да су у групи пацијената који су имали рано интензивирање терапије (у оквиру од 6 месеци након показане високе вредности гликозилираног хемоглобина), најчешће увођени лекови били деривати сулфонилуреа (41%), а затим инсулини (22%). Дубљом анализом, примећено је да је инсулин, у највећој мери, увођен за интензивирање терапије код пацијената који су већ на комбинованој терапији, нпр. метформином и 2 или више орална антидијабетика (92).

Истраживање које је предмет ове дисертације показује да је већина пацијената, тачније 29,7%, последње прилагођавање терапије имала пре више од годину дана, 15,1% пацијената пре две године и 17,9% пацијената пре три године, са додатних 19,2% пацијената којима је терапија коригована пре више од 6 месеци. Проучавањем природе промене која је направљена, код већине пацијената дошло је до прилагођавања дозе већ постојећег лека (43,1%). Код 31,1% пацијената, лекар се одлучио за увођење још једног

лека, док је код 25,9% пацијената промена терапије подразумевала промену лека. Из представљеног, може се видети да је клиничка инерција значајна приликом одлуке да се у терапију уведе додатни лек или потпуно замени другом терапијском опцијом. Ово је у складу са резултатима из раније објављених истраживања, где је показано да одлагање промена терапије, у зависности од здравственог система, прогресије болести и историје терапије, може бити и неколико година (50, 53). Резултати истраживања *Mata-Cases* и сарадника усаглашени су са претходно поменутиим. Аутори су показали да је код 40,5% пацијената повећана доза лека, код 45,8% пацијената лекар се одлучио за додатак оралног антидијабетик, док је код 3,7% уведен инсулин. У овој студији примећено је и да се клиничка инерција смањивала са повећањем комплексности терапије, тако је она идентификована код 38,8% пацијената код којих се као вид терапије саветују само нефармаколошке мере, код 40,3% пацијената који користе само један орални антидијабетик, 34,5% пацијената на комбинованој ОАД терапији, 26,1% пацијената на инсулинској монотерапији и 21,4% пацијената који примењују комбинацију инсулина и ОАД. Додатно, примећено је смањење инерције са повећањем нивоа гликозилираног хемоглобина. И то са сваком јединицом повећања гликозилираног хемоглобина, клиничка инерција смањила се за 47% (93).

У овом светлу, у једном раду објављен је податак да је само 37% пацијената са повишеним вредностима гликозилираног хемоглобина ($\geq 8\%$) имало интензивирање терапије у протеклих 6 месеци, док је 48% имало интензивирање у протеклих годину дана. Показано је да се са повећањем нивоа HbA1c повећавао и проценат пацијената којима је интензивирана терапија (повећање са 31% на 50%). Такође, са повећањем нивоа HbA1c, смањивало се и време до интензивирања терапије. Овај рад осврнуо се и на тип терапије, те је показано да је време до интензивирања терапије било дуже међу пацијентима који примењују комбиновану терапију (метформин + 1 ОАД или метформин + ≥ 2 ОАД), у односу на оне који су били на монотерапији метформином на почетку студије (92).

Само један пацијент обухваћен овим истраживањем користио је агонисте рецептора за глукагону сличан пептид-1 у терапији дијабетеса тип 2, стога резултати за ову терапијску опцију нису репрезентативни и не могу се узети у разматрање. Имајући у виду да су ови лекови од скоро доступни на позитивној листи у Републици Србији, у

будућности би могли да имају значајан утицај на клиничку инерцију у терапији дијабетес мелитуса тип 2.

Подаци прикупљени кроз упитнике попуњене од стране пацијената конзистентни су са резултатима проистеклим из анализе података прикупљених из упитника које су попуњавали лекари. Терапија метформиним, инхибиторима дипептидил пептидазе 4 и инхибиторима натријум-глукозног котранспортера 2, краткоделујућим хуманим инсулинима и средњедугоделујућим хуманим инсулином, није било повезано са клиничком инерцијом, док је, као што је примећено и из упитника за лекаре, терапија фиксним мешавинама хуманих инсулина, модерним инсулинским аналозима кратког и средње-дугог дејства, као и фиксним мешавинама инсулинских аналога, носила са собом ризик клиничке инерције. Такође, клиничка инерција је идентификована код пацијената који су пријављивали хипогликемијске епизоде, као и код пацијената са коморбидитетима, што подржава резултате добијене на основу података из упитника намењених лекарима. Конзистентност података добијених од лекара и пацијената који су учествовали у овом истраживању може довести до закључка да су пацијенти мотивисани и укључени у контролу свог обољења у мери у којој је то могуће, узимајући у обзир доступне терапијске опције, едукацију пацијента и посвећеност лекара. Стога, питање које се поставља може бити како побољшати самоконтролу и додатно укључити пацијенте у терапију дијабетес мелитуса тип 2.

Клиничке студије нису обухваћене овим истраживањем, али интересантан податак објављен у раду *Strain*-а и сарадника, показао је да клиничка инерција нема утицаја на клиничке студије. С обзиром да су протоколи клиничких студија строги у погледу посета пацијената и временских оквира, као и да су визите честе, лекари имају прилику редовно да адресирају евентуалне проблеме, утичу на пацијенте да побољшају комплијансу и одговоре на сва питања која пацијенти могу имати, везано за њихово стање или терапију (94). У реалном окружењу, пацијенти посећују своје лекаре једном у неколико месеци и многа питања не могу бити одговорена, ни потенцијални проблеми бити решени на време. Због тога, пацијенти треба да буду тренирани и оспособљени да сами контролишу своју болест. Један чланак предложио је да је едукација пацијената о самоконтроли повезана са значајним снижењем нивоа гликозилираног хемоглобина, које се одржало током праћења након 2 године (95).

Неопходно је осврнути се и на дескрипторе здравственог система, као још један значајни фактор који утиче на појаву клиничке инерције. Неколико интересантних налаза проистекло је из овог истраживања. Просечно трајање лекарског прегледа није се показало од значаја за појаву клиничке инерције. Још интересантније је да постојање и доступност саветовалишта за дијабетес, регистра пацијената оболелих од дијабетеса, посебних здравствених картона и промена терапије, такође, није имало утицаја на инерцију код пацијената са дијабетесом тип 2. С обзиром да су ова средства развијена и омогућена са циљем пружања подршке и едукације пацијентима, одсуство њихове значајности и удела у смањењу појаве клиничке инерције код лекара може отворити питање о томе да ли се она употребљавају у свом пуном капацитету. Доступност едукативне подршке пацијентима требало би да допринесе побољшању контроле болести, а недостатак овог утицаја може указати на присуство клиничке инерције код лекара, у терапији пацијената, као и у самом здравственом систему.

Са друге стране, упућивање пацијената у здравствене установе вишег нивоа здравствене заштите, имало је значајан утицај на смањење појаве клиничке инерције. Ова студија показала је значајну разлику ($p = 0,019$) између група, при чему је 68,3% пацијената који нису упућени у секундарну здравствену установу припадало групи са откривеном клиничком инерцијом у терапији, док је 58% пацијената припадало другој групи. Даље упућивање пацијената може бити преиспитано и са стране здравственог система, као и доступности специјализованијих установа и лекара, посебно узимајући у обзир лимите за титрацију инсулинске терапије на примарном нивоу здравствене заштите. Према резултатима овог истраживања, веће могућности за пружање потребне здравствене заштите пацијентима са дијабетесом, које су доступне у установама вишег нивоа здравствене заштите, доприносе овим запажањима.

У раду који су објавили *Scherthaner* и сарадници, уочено је да лекари на примарном нивоу здравствене заштите имају мање могућности за едукацију о дијабетесу и другим хроничним обољењима. Ово доприноси учесталијој појави клиничке инерције код лекара (96). Иако се истраживање описано у овој дисертацији није осврнуло на друге профиле здравствених радника, већ само на лекаре, студије које су истраживале координацију и сарадњу различитих профила здравствених радника, показале су да овај

тип сарадње може имати утицаја на клиничку инерцију (60). *Hirsch* и сарадници су пријавили да је код пацијената оболелих од дијабетес мелитуса тип 2, са комплексним медицинским стањима и коморбидитетима, сарадњом између ендокринолога и фармацеута, постигнуто смањење гликозилираног хемоглобина од 2,4%, у периоду од 6 месеци (61). Такође, студија спроведена од стране *Shaofan*-а и сарадника, које је процењивало утицај едукације на знање, став и праксу лекара опште медицине који раде са пацијентима оболелим од дијабетеса тип 2, и последично на здравствену негу коју пружају пацијентима, показала је да је сарадња између болница и установа на примарном нивоу здравствене заштите, подржана едукацијом лекара опште медицине, имала позитиван утицај на вештине контроле дијабетеса (97).

Дилема лекара и питање шта урадити након интензивирања инсулинске терапије ако то и даље није довољно да би се постигла добра контрола дијабетеса, потенцијално може бити повезана са едукацијом и едукативним активностима које су доступне лекарима (49, 50). Занимљиво је да резултати овог истраживања показују да лекари који присуствују едукацијама у форми презентација ($p = 0,001$), које подразумевају едукације у трајању до једног сата ($p = 0,034$), и већином су промотивног карактера, а уједно су и најчешћи тип едукација, имају веће шансе да буду клинички инертни. На основу добијених резултата, едукације које трају неколико сати до једног дана, показале су се као најефикасније. Постоји неколико могућих објашњења за ове налазе. Едукације које трају један сат обично су заказане непосредно пре смене, непосредно након смене или током паузе, што може довести у питање мотивацију лекара и жељу за активним учешћем. Друга димензија је са аспекта садржаја ових едукација, које су најчешће повезане са лековима ограниченог утицаја на болест-терапија приступ. Узимајући у обзир да је едукација лекара једна од окосница поменутих у неколико радова (49, 50), ова тема представља једну од важних области на које би се требало усредсредити у борби против клиничке инерције.

Предности овог истраживања укључују чињеницу да су подаци прикупљани у здравственим установама примарног нивоа здравствене заштите, које представљају окружење које пацијенти често посећују. Истраживање је конципирано тако да се прикупе подаци од „типичних“ пацијената и лекара, током регуларних посета и истражи реално окружење из свакодневног живота и рутинска клиничка пракса. Оваквим приступом,

подаци који су произашли из истраживања описују тренутни статус и позицију здравственог система и здравствених услуга које се пружају пацијентима оболелим од дијабетес мелитуса тип 2. Поред овога, узорак који обухвата преко 500 пацијената и различите варијабле, обезбеђује и пружа свеобухватан увид у испитивану популацију.

Постоји и неколико ограничења овог истраживања. Није се испитивало да ли су измене терапије начињене током тренутне посете, нити како су пацијенти позиционирани у односу на дефинисане терапијске циљеве. С обзиром да је истраживање спроведено током пандемије болести *COVID-19*, пацијенти су у установе у којима је вршено испитивање, упућивани из других здравствених установа које су припадале *COVID-19* систему, чиме је расположиво време за индивидуални преглед пацијента смањено. Додатно, дужина упитника, који су коришћени као инструмент овог истраживања, може се сматрати ограничењем, управо услед скраћеног времена намењеног за посету. Важно је напоменути да истраживање није узело у обзир смањење комплексности терапије, као ни обуставу терапије, као вид клиничке инерције. Даље испитивање овог аспекта ће бити важно када нове терапијске опције постану доступне. Током пандемије, телемедицина и контакти лекара са пацијентом путем алтернативних канала комуникације, били су у великој мери заступљени, а нису укључени и обухваћени овим истраживањем.

Ипак, ова студија је постигла постављен циљ да процени ниво клиничке инерције у терапији дијабетес мелитуса тип 2 и пружи препоруке за превазилажење неких баријера које су показале повезаност са овим феноменом.

6. ЗАКЉУЧЦИ

Феномен клиничке инерције релативно је нов у научним круговима. До сада, литературом је доминирала дискусија која се односи на идентификацију и дефинисање концепта клиничке инерције и одређивање нивоа последица које она са собом носи. Иако нису бројни, постоје покушаји да се ова појава истражи и пронађу начини да се умање њени ефекти у терапији.

Резултати откривени након анализирања података добијених кроз истраживање представљено у овој дисертацији, у складу су са резултатима пријављеним из различитих земаља током претходних година. Показано је да различити фактори који потичу од здравственог система, лекара и пацијената, играју значајну улогу и у великој мери могу допринети појави клиничке инерције у терапији пацијената оболелих од дијабетес мелитуса тип 2. Неки од тих фактора обухватају опште здравствено стање пацијента, придружена обољења, трајање дијабетеса, тренутну терапију, последњу корекцију терапије, учесталост мерења гликозилираног хемоглобина и гликемије наше, индекс телесне масе, упућивање пацијената у здравствене установе секундарног нивоа здравствене заштите, промене навика у исхрани и едукацију лекара као пружаоца здравствене заштите.

Од 543 испитивана пацијента, клиничка инерција у терапији идентификована је код 224 пацијента, што представља 41,3% испитиваног узорка.

- Мултиваријантна анализа дала је интересантне податке о предикторима клиничке инертности. Показано је да тренутна терапија има веома значајан утицај на развој клиничке инерције, тако да пацијенти који у терапији дијабетес мелитуса тип 2 примењују краткоделујуће инсулинске аналоге, имају 4,5 пута веће шансе да буду у групи где се развија овај феномена код лекара. Такође, пацијенти који у лечењу користе средњедугоделујуће инсулинске аналоге, имају 2,6 пута веће шансе да буду клинички инертни, док је код пацијената на бифазним инсулинским аналозима, овај ризик већи 4,4 пута. Из приказаних резултата, може се закључити да третман савременим аналозима инсулина са собом носи већи ризик за развој клиничке инертности код ових пацијената. С обзиром да модел укључује редовност доношења HbA1c-а (редовно доношење носи 70% мање шансе за настанак

клиничке инерције у терапији), време последње промене терапије (одлагање неопходне корекције и прилагођавања лекова, повећава шансе за настанак феномена клиничке инерције за 40%), тип начињене промене терапије (промена дозе постојећег лека носи 90% мање шансе за настанак клиничке инерције, у односу на промену облика лека), упућивање пацијената у установу секундарног нивоа здравствене заштите (чиме се шанса за развој клиничке инерције смањује за 40%) и придржавање препорука лекара у исхрани (сваки степен већег придржавања препорука, смањује шансу за настанак клиничке инерције за 50%).

Приказана мултиваријантна анализа јасно указује да на појаву клиничке инерције у терапији пацијената са дијабетес мелитусом тип 2, на примарном нивоу здравствене заштите, утичу фактори који су повезани са самим пацијентом, али и са лекаром и системом здравствене заштите. На основу наведених резултата, може се извести закључак да је процес настанка клиничке инерције у терапији мултифакторијалан.

- Анализом фактора повезаних са пацијентом, дошло се до закључка да дуже трајање дијабетеса, лоше опште здравствено стање пацијента, присуство коморбидитета, као и повећан индекс телесне масе, представљају факторе који утичу на развој клиничке инерције у терапији ових пацијената.
- Анализом фактора повезаних са лекаром, показано је да лоше опште здравствено стање пацијента, пријављене хипогликемијске епизоде, доступност резултата HbA1c и липида и терапија савременим инсулинским аналозима имају значајан утицај на настанак клиничке инерције у терапији.
- Анализом фактора повезаних са системом здравствене заштите, може се закључити да упућивање пацијената у здравствене установе секундарног нивоа здравствене заштите, као и тип едукације лекара, имају значајан утицај на појаву клиничке инерције.

На основу закључака проистеклих из овог рада, предложено је неколико потенцијалних решења, која би могла допринети превазилажењу овог широко распрострањеног феномена. Једно од њих може се пронаћи у едукацији лекара, пружајући им свеобухватна и најновија сазнања из науке и клиничке праксе, која ће им омогућити да

у пуном капацитету искористе доступне ресурсе и терапијске опције, како би одговорили на потребе пацијената, посебно оних који у терапији примењују инсулин. Ништа мање важна је и едукација самих пацијената који пате од дијабетес мелитуса тип 2, где општа едукација о болести и терапији, као и самоконтроли, представља темеље за шира и специфичнија знања и вештине, које ће им омогућити да активно учествују у контроли свог обољења.

Појам клиничке инерције, фактори који доводе до њеног развоја, и последице које она са собом носи, захтевају још много истраживања, како би се овај проблем свеобухватно сагледао и адресирао на прави начин.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
2. Roglic G, Unwin N, Bennett PH, Mathers C, Tuomilehto J, Nag S, Connolly V, King H. The Burden of Mortality Attributable to Diabetes: Realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care*. 2005;28:2130-35.
3. Kahn R, King G, Moses A, Weir G, Jacobson A, Smith R. 2005. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Boston, MA, USA. Joslin Diabetes Center. Fourteenth Edition
4. Guyton A, Hall J. 2008. *Medicinska fiziologija*. Beograd. Savremene administracija. Jedanaesto izdanje
5. Gale, E.A.M. Type 1 diabetes in the young: the harvest of sorrow goes on. *Diabetologia* 2005; 48: 1435–38
6. Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet*. 2008;24;371(9626):1777-82.
7. Национални водич добре клиничке праксе за дијагностиковање и лечење Diabetes Mellitus-a, друго измењено и допуњено издање. Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе, Министарство здравља републике Србије, Београд, Србија, 2012. Доступно на: <http://www.azus.gov.rs/wp-content/uploads/2011/04/Vodic-za-dijagnostikovanje-i-lecenje-Diabetes-mellitus-a.pdf> (приступљено маја 2022.).
8. DeFronzo RA, Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009;58(4):773-95.
9. DeFronzo RA, Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. In: Bonora E., DeFronzo R. (eds) *Diabetes Epidemiology, Genetics, Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Treatment*. Endocrinology. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-45015-5_8

10. Bovolini A, Garcia J, Andrade MA, Duarte JA. Metabolic Syndrome Pathophysiology and Predisposing Factors. *Int J Sports Med.* 2021;42(3):199-214.
11. Samson SL, Garber AJ. Metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):1-23.
12. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365(9468):16-22.
13. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009;2(5-6):231-7.
14. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018;36(1):14-20.
15. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(2):12.
16. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci.* 2014;11(11):1185-200.
17. Lau DC, Teoh H. Benefits of modest weight loss on the management of type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes* 2013; 37: 128-34.
18. Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ Res.* 2020;126(11):1549-64.
19. Burke GL, Bertoni AG, Shea S, et al. The impact of obesity on cardiovascular disease risk factors and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arch Intern Med.* 2008;168(9):928-35.
20. Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease. *Am Heart J.* 1999;138(5 Pt 2):S419-20.
21. Gao S, Zhang H, Long C, Xing Z. Association Between Obesity and Microvascular Diseases in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:719515.
22. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases, 2014. Доступно на: https://apps.who.int/iris/handle/10665/148114?search-result=true&query=Global+status+report+on+noncommunicable+diseases&scope=&rpp=10&sort_by=score&order=desc (Приступљено маја 2022.).

23. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, 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(6):1577-96.
24. European Association for the study of Diabetes; *Diabetes Care*, 2017, 40:155-157
25. 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: 837-53
26. Tandon N, Ali M, Narayan V. Pharmacologic Prevention of Microvascular and Macrovascular Complications in Diabetes Mellitus Implications of the Results of Recent Clinical Trials in Type 2 Diabetes. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012;12(1):7-22.
27. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2012. *Diabetes Care* 2013; 36: 1033-46.
28. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405–12.
29. Collaboration ERF. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-22.
30. International Diabetes Federation. *IDF Atlas: 7th Edition, 2015*. Доступно на: <http://www.diabetesatlas.org/> (приступљено маја 2022).
31. IHME—Institute of Health Metrics and Evaluation. *GDB Compare 2019*; University of Washington: Washington, DC, USA, 2022. Available online: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> (accessed on 15 February 2022).
32. International Diabetes Federation. *IDF Atlas: 10th Edition, 2021*. Доступно на: <http://www.diabetesatlas.org/> (приступљено маја 2022).
33. International Diabetes Federation. *IDF Atlas: 4th Edition, 2009*. Доступно на: <http://www.diabetesatlas.org/> (приступљено маја 2022).
34. International Diabetes Federation. *IDF Atlas: 8th Edition, 2017*. Доступно на: <http://www.diabetesatlas.org/> (приступљено маја 2022).

35. Ракочевих И, Миљуш Д, Божић З. Инциденца и морталитет од дијабетеса у Србији 2020; Институт за јавно здравље Србије ”Др Милан Јованових Батут”: Београд, Србија. Доступно на: <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/Dijabetes2020.pdf> (приступљено маја 2022.).
36. Боричић К, Васић М, Грозданов Ј, Ракић-Гудељ Ј, Шуловић-Живковић М, Јаховић-Кнежевић Н, Јовановић В, Килибарда Б, Кнежевић Т, Крстић М, Миљуш Д, Мицковски Каталина Н, Симић Д. Резултати истраживања здравља становништва Србије, 2013. година; Институт за јавно здравље Србије ”Др Милан Јованових Батут”: Београд, Србија. Доступно на: <https://batut.org.rs/download/publikacije/IstrazivanjeZdravljaStanovnistvaRS2013.pdf> (приступљено маја 2022.).
37. Министарство здравља Републике Србије. Истраживање здравља становништва Србије. Београд: Републички завод за статистику 2021. <https://www.batut.org.rs/download/publikacije/ZdravljeStanovnistva2019.pdf>
38. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The Effects of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-term Complications in Insulin-Dependant Diabetes Mellitus. NEJM 1993, vol 329; 977-986
39. Nathan DM, Group DER. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. Diabetes Care. 2014;37(1):9-16.
40. Aiello LP, Group DER. Diabetic retinopathy and other ocular findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. Diabetes Care. 2014;37(1):17-23.
41. Holman R. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
42. Lachin JM, Nathan DM. Understanding metabolic memory: the prolonged influence of glycemia during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on future risks of complications during the Study of the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Diabetes Care 2021;44: 2216–2224
43. Lind M, Imberg H, Coleman RL, Nerman O, Holman RR. Historical HbA1c Values May Explain the Type 2 Diabetes Legacy Effect: UKPDS 88. Diabetes Care. 2021.

44. van Dieren, S., Kengne, A.P., Chalmers, J., Beulens, J.W.J., Davis, T.M.E., Fulcher, G., Heller, S.R., Patel, A., Colagiuri, S., Hamet, P., Mancia, G., Marre, M., Neal, B., Williams, B., Peelen, L.M., van der Schouw, Y.T., Woodward, M. and Zoungas, S. (2014), Intensification of medication and glycaemic control among patients with type 2 diabetes – the ADVANCE trial. *Diabetes Obes Metab*, 16: 426–432. <https://doi.org/10.1111/dom.12238>
45. ADA-Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S1–S155
46. ADA-Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care* 2020; 44:S1-S232
47. Lalic NM, Gajovic JS, Stoiljkovic M, Rakocevic I, Jotic A, Maggini M, et al. Redesigning diabetes care delivery in Serbia, using JA CHRODIS Recommendations and criteria. *Ann Ist Super Sanita*. 2021;57(1):89-96.
48. Serbia. Zakon o zdravstvenoj zastiti [Health Care Law][M11]. Official Gazette RS. 25/2019. Available online: www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zdravstvenoj_zastiti.html (accessed on 28 March 2022.).
49. Phillips LS, Branch WTJ, Curtiss B, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical Inertia. *Ann Intern Med*. 2001;135:825-34.
50. Reach G, Pechtner V, Gentilella R, Corcos A, Ceriello A. Clinical inertia and its impact on treatment intensification in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2017;43(6):501-11
51. Marrett E, Zhang Q, Kanitscheider C, Davies MJ, Radican L, Feinglos MN. Physician reasons for nonpharmacologic treatment of hyperglycemia in older patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Ther*. 2012;3(1):5.
52. Khunti K, Damci T, Meneghini L, Pan CY, Yale JF, Group SS. Study of Once Daily Levemir (SOLVE): insights into the timing of insulin initiation in people with poorly controlled type 2 diabetes in routine clinical practice. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(7):654-61.
53. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3411-7.

54. Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1535–40.
55. Osataphan S, Chalermchai T, Ngaosuwan K. Clinical inertia causing new or progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *J Diabetes*. 2017;9(3):267-74.
56. O'Connor PJ, Sperl-Hillen JM, Johnson PE, Rush WA, Biltz G. Clinical Inertia and Outpatient Medical Errors. *Advances in Patient Safety*. 2005;2:293-308.
57. O'Connor PJ, Crabtree BF, Yanoshik MK. Differences between diabetic patients who do and do not respond to a diabetes care intervention: a qualitative analysis. *Fam Med* 1997 Jun;29(6):424–8
58. Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, Villa-Caballero L, Edelman SV. Psychological Insulin Resistance in Patients With Type 2 Diabetes: The scope of the problem. *Diabetes Care*. 2005;28(10):2543-45.
59. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med*. 2012;29(5):682-9.
60. Manski-Nankervis JA, Furler J, Blackberry I, Young D, O'Neal D, Patterson E. Roles and relationships between health professionals involved in insulin initiation for people with type 2 diabetes in the general practice setting: a qualitative study drawing on relational coordination theory. *BMC Family Practice*. 2014;15(20).
61. Hirsch JD, Kong N, Nguyen KT, Cadiz CL, Zhou C, Bajorek SA, et al. Improved Patient-Reported Medication Adherence, Patient Satisfaction, and Glycemic Control in a Collaborative Care Pharmacist-Led Diabetes "Tune-Up" Clinic. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(17).
62. Gray A, Raikou M, McGuire A, Fenn P, Stevens R, Cull C, Stratton I, Adler A, Holman R, Turner R. Cost effectiveness of an intensive blood glucose control policy in patients with type 2 diabetes: economic analysis alongside randomised controlled trial (UKPDS 41). United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 2000 May 20;320(7246):1373-8.

63. Bommer C, Sagalova V, Heesemann E, Manne-Goehler J, Atun R, Bärnighausen T, Davies J, Vollmer S. Global Economic Burden of Diabetes in Adults: Projections From 2015 to 2030. *Diabetes Care*. 2018;41(5):963-70.
64. Seidu S, Than T, Kar D, Lamba A, Brown P, Zafar A, et al. Therapeutic inertia amongst general practitioners with interest in diabetes. *Prim Care Diabetes*. 2018;12(1):87-91.
65. Bralic Lang V, Bergman Markovic B, Kranjcevic K. Family physician clinical inertia in glycemic control among patients with type 2 diabetes. *Med Sci Monit*. 2015;21:403-11.
66. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10193):121-30.
67. Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, Chow F, Davies MJ, Jodar E, et al. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1-7 trials. *Diabetes Metab*. 2019;45(5):409-18.
68. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(4):311-22.
69. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:841-51
70. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-28.
71. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML, Khunti K. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:100. Published 2015 Aug 7. doi:10.1186/s12933-015-0260-x
72. Pantalone KM, Wells BJ, Chagin KM, Ejzykowicz F, Yu C, Milinovich A, et al. Intensification of diabetes therapy and time until A1C Goal attainment among patients with newly diagnosed type 2 diabetes who fail metformin monotherapy within a large integrated health system. *Diabetes Care* 2016;39:1527–34.

73. Aujoulat I, Jacquemin P, Rietzschel E, Scheen A, Trefois P, Wens J, et al. Factors associated with clinical inertia: an integrative review. *Adv Med Educ Pract.* 2014;5:141-7.
74. Ruiz-Negrón N, Wander C, McAdam-Marx C, Pesa J, Bailey RA, Bellows BK. Factors Associated with Diabetes-Related Clinical Inertia in a Managed Care Population and Its Effect on Hemoglobin A1c Goal Attainment: A Claims-Based Analysis. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019; 25: 304–13.
75. Croxson CH, Ashdown HF, Hobbs FR. GPs' perceptions of workload in England: a qualitative interview study. *Br J Gen Pract.* 2017;67(655):e138-e47.
76. Francke, A.L., Smit, M.C., de Veer, A.J. et al. Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals: A systematic meta-review. *BMC Med Inform Decis Mak* 8, 38 (2008).
77. Choudhry NK, Fletcher RH, Soumerai SB. Systematic review: the relationship between clinical experience and quality of health care. *Ann Intern Med.* 2005;142:260-73.
78. Shah BR, Hux JE, Lauoacis A, Zinman B, Walraven CV. Clinical Inertia in Response to Inadequate Glycemic Control: Do specialists differ from primary care physicians? *Diabetes Care.* 2005;28:600-6.
79. Aras M, Tchang BG, Pape J. Obesity and Diabetes. *Nurs Clin North Am.* 2021;56(4):527-41.
80. Zhu NA, Harris SB. Therapeutic Inertia in People With Type 2 Diabetes in Primary Care: A Challenge That Just Won't Go Away. *Diabetes Spectr.* 2020;33(1):44-9.
81. Santos Cavaiola T, Kiriakov Y, Reid T. Primary Care Management of Patients With Type 2 Diabetes: Overcoming Inertia and Advancing Therapy With the Use of Injectables. *Clin Ther.* 2019;41(2):352-67.
82. Mahabaleshwarkar R, Gohs F, Mulder H, Wilkins N, DeSantis A, Anderson WE, et al. Patient and Provider Factors Affecting Clinical Inertia in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin Monotherapy. *Clin Ther.* 2017;39(8):1658-70 e6.
83. Richard Grant, Alyce S. Adams, Connie Mah Trinacty, Fang Zhang, Ken Kleinman, Stephen B. Soumerai, James B. Meigs, Dennis Ross-Degnan; Relationship Between Patient Medication Adherence and Subsequent Clinical Inertia in Type 2 Diabetes

Glycemic Management. *Diabetes Care* 1 April 2007; 30 (4): 807–812. <https://doi.org/10.2337/dc06-2170>

84. Berlowitz DR, Ash AS, Glickman M. Developing a quality measure for clinical inertia in diabetes care. *Health Serv Res.* 2005;40(6 Pt 1):1836-53.
85. An LW, Li XL, Chen LH, Tang H, Yuan Q, Liu YJ, et al. Clinical Inertia and 2-Year Glycaemic Trajectories in Patients with Non-Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus in Primary Care: A Retrospective Cohort Study. *Patient Prefer Adherence.* 2021;15:2497-508.
86. Kostev K, Jacob L, Lucas A, Rathmann W. Low annual frequency of HbA1c testing in people with Type 2 diabetes in primary care practices in Germany. *Diabet Med.* 2018;35(2):249-54.
87. Owen J. Driskell, David Holland, Jenna L. Waldron, Clare Ford, Jonathan J. Scargill, Adrian Heald, Martin Tran, Fahmy W. Hanna, Peter W. Jones, R. John Pemberton, Anthony A. Fryer; Reduced Testing Frequency for Glycated Hemoglobin, HbA1c, Is Associated With Deteriorating Diabetes Control. *Diabetes Care* 1 October 2014; 37 (10): 2731–2737. <https://doi.org/10.2337/dc14-0297>
88. Russell-Jones D, Pouwer F, Khunti K. Identification of barriers to insulin therapy and approaches to overcoming them. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):488-96
89. Sorli C, Heile MK. Identifying and meeting the challenges of insulin therapy in type 2 diabetes. *J Multidiscip Healthc.* 2014;7:267-82.
90. Zambanini A, Newson RB, Malsey M, Feher MD: Injection related anxiety in insulin-treated diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 46:239–246, 1999
91. Hunt LM, Valenzuela MA, Pugh JA: NIDDM patients' fears and hopes about insulin therapy: the basis of patient reluctance. *Diabetes Care* 20:292–298, 1997
92. Fu, A.Z. and Sheehan, J.J. (2016), Treatment intensification for patients with type 2 diabetes and poor glycaemic control. *Diabetes Obes Metab*, 18: 892-898.
93. Manel Mata-Cases, Belén Benito-Badorrey, Pilar Roura-Olmeda, Josep Franch-Nadal, Josep Maria Pepió-Vilaubí, Marc Saez, Gabriel Coll-de-Tuero & on behalf of the GEDAPS (Primary Care Group for the study of Diabetes) of the Catalonian Society of Family and Community Medicine (2013) Clinical inertia in the treatment of

hyperglycemia in type 2 diabetes patients in primary care, *Current Medical Research and Opinion*, 29:11, 1495-02,

94. Strain WD, Blucher M, Paldanius P. Clinical inertia in individualising care for diabetes: is there time to do more in type 2 diabetes? *Diabetes Ther*. 2014;5(2):347-54.
95. Steinsbekk A, Rygg LO, Lisulo M, Rise MB, Fretheim A. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:213
96. Schernthaner G, Shehadeh N, Ametov AS, Bazarova AV, Ebrahimi F, Fasching P, et al. Worldwide inertia to the use of cardiorenal protective glucose-lowering drugs (SGLT2i and GLP-1 RA) in high-risk patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):185.
97. Chen S, Qian D, Burstrom B. Shifting the Care of Type 2 Diabetes Mellitus from Hospital to Primary Health Care Institutions through an Educational Intervention for Health Care Professionals: An Example from Rural China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(6).

ПРИЛОЗИ

Прилог 1.

„ИСТРАЖИВАЊЕ КЛИНИЧКЕ ИНЕРТНОСТИ У ТЕРАПИЈИ ДИЈАБЕТЕСА МЕЛИТУСА ТИПА 2 МЕЂУ ЛЕКАРИМА ПРИМАРНЕ ЗДРАВСТВЕНЕ ЗАШТИТЕ“

Медицински факултет у Београду

Позивамо Вас и молимо да учествујете у праћењу дијабетолошке здравствене заштите која се због Ваше болести код Вас пружа. Пре него што се одлучите да ли да учествујете, важно је да разумете зашто се ово прикупљање података обавља и шта оно подразумева.

Молимо Вас да пажљиво прочитате следеће информације и уколико желите, разговарате о томе са особама са којима бисте желели о томе да се саветујете, уколико сматрате да је то потребно. Уколико је нешто нејасно или уколико желите више информација биће нам драго да одговоримо на Ваша питања. Имате довољно времена да одлучите да ли прихватате да учествујете.

Захваљујемо што посвећујете време читању ових информација.

Шта је циљ овог упитника?

Терапија која је код вас примењена није нова, али је потребно истраживање са становишта пружања здравствене заштите, па нам је циљ да поредећи са резултатима до сада објављеним у научним круговима предложимо могућности за унапрешење здравствених услуга, за сада и за убудуће, а који ће имати квалитетнији ефекат у заустављању прогресије Вашег обољења.

Зашто сте Ви изабрани?

Природа болести која је код Вас дијагностикована захтева одређени терапијски приступ. Пошто желимо да унапредимо приступ лечењу болести, желимо и да на већем броју болесника пратимо пружање здравствених услуга и приступ болесницима, у циљу даљег унапређења система здравствене заштите и што боље неге.

Да ли сте обавезни да учествујете?

Ваша одлука да помогнете у праћењу ефеката терапије ни на који начин не утиче на Ваше лечење нити сте обавезни да у томе и учествујете, али смо ми обавезни да Вас о свему овоме прецизно информишемо.

Шта ће се десити уколико одлучите да учествујете у праћењу ефеката терапије?

Молимо Вас да само, уколико прихватите учешће, попунит упитник који ћете добити од Вашег лекара.

Које су могуће користи и проблеми учешћа?

Када бисмо желели да препознамо користи учешћа, оне би свакако биле оријентисане у правцу прецизније процене ефеката примењених терапијских режима као и могућих утицаја на будућу бољу организацију здравствене службе. Евентуални проблем би могао бити додатно време које бисте морали да одвојите за попуњавање упитника.

Да ли ће Ваше учешће и сви подаци везни за њега бити чувани као поверљива информација?

Сви подаци које збирно добијемо анализирајући ефекте праћења Ваше болести, терапијског приступа или прецизности дијагностичке процедуре представљају ниво лекарске тајне за чије чување су одговорни и Ваш лекар и комплетно здравствено особље.

Која је сврха праћења и чему ће послужити резултати?

Ти подаци могу бити коришћени искључиво као збирни подаци за већи број пацијената који учествују у праћењу ефеката терапије, а на основу већег броја резултата оваквог праћења можемо и у свим другим случајевима обољевања од исте или сличне болести омогућити прецизнији терапијски приступ и бољу организацију здравственог системе него што је то било до сада.

Ко организује и финансира ово, додатно праћење ефеката терапије?

Додатно финансирање овог праћења, које је организовано у скопу израде докторске тезе на Медицинском факултету Универзитета у Београду, није предвиђено и оно се врши искључиво у оквиру уобичајених посета лекара код ове болести и непостоји сукоб интереса.

Шта ће се десити ако сте забринуте, ако имате нека питања у вези са упитником и прикупљеним подацима ?

Бићете у могућности да сва питања поставите Вашем лекару који помаже у прикупљању података кроз овај упитник

Уколико прихватите да учествујете у прикупљању података путем овог упитника, даћемо Вам примерак овог листа са информацијама и потписани формулар информисаног пристанка да сачувате, јер процедура предвиђа да ту врсту информације и Ви имате.

Прилог 2.

**ИСТРАЖИВАЊЕ КЛИНИЧКЕ ИНЕРТНОСТИ У ТЕРАПИЈИ ДИЈАБЕТЕСА
МЕЛИТУСА ТИПА 2 МЕЂУ ЛЕКАРИМА ПРИМАРНЕ ЗДРАВСТВЕНЕ ЗАШТИТЕ**
Медицински факултет у Београду

ПРИСТАНАК ЗА УЧЕШЋЕ У ИСТРАЖИВАЊУ

Име учесника _____

Испитаник број: _____

Потписивањем овог пристанка, потврђујем да:

- Добио/-ла сам усмена и писана обавештења и прочитао/-ла сам и разумео/ла добијена обавештења.
- Имао/ла сам довољно времена да размотрим своје учешће и имао/-ла сам прилике да *постављам* питања и на сва своја питања добио/-ла сам задовољавајуће одговоре.
- Схватам да је моје учешће добровољно и да могу слободно било када да прекинем са учешћем у истраживању, а да за то не морам да наводим разлог, и да то ни на који начин неће утицати на моје будуће лечење.
- Схватам да искључиво медицински професионалци, особље Дома здравља „Звездара“ могу имати приступ мом здравственом досијеу како би обезбедили да се истраживање спроводи коректно и да се подаци исправно евидентирају. Сви лични подаци сматраће се СТРОГО ПОВЕРЉИВИМ.
- Схватам да се подаци сакупљени током мог учешћа у овом истраживању уносе у базу података и анализирају, и да ће се користити искључиво у научне сврхе.
- Добићу један потписан и датиран примерак овог обавештења.
- Сагласан/-на сам да учествујем у овом истраживању.

Лекар:

Датум: _____ Потпис: _____
Име
(штампано): _____

Пацијент:

Датум: _____ Потпис: _____
Име
(штампано): _____

Прилог 3.

Упитник – за лекаре

1. Основни подаци о лекару

1.1. Пол:

- I Женски
- II Мушки

1.2. Година рођења: _____

1.3. Број година стажа: _____

1.4. Специјализација:

- I Опште медицине
- II Интерне медицине
- III Без специјализације
- IV Друго: _____

1.5. Колико су Ваши месечни приходи по члану домаћинства:

- I Мање од 25.000 динара
- II Између 25.000 и 40.000 динара
- III Између 40.000 и 60.000 динара
- IV Између 60.000 и 80.000 динара
- V Преко 80.000 динара

2. Основни подаци о пацијенту

2.1. Пол:

- I Мушки
- II Женски

2.2. Година рођења: _____

2.3. Место пребивалишта (општина):

2.4. Телесна висина (у cm): _____

2.5. Телесна тежина (у kg): _____

2.6. Обим струка (у см): _____

2.7. Брачно стање:

- I У браку, живи са неким
- II Живи сам
- III Разведен
- IV Удовац

2.8. Радни статус:

- I Запослен на неодређено
- II Запослен на одређено
- III Незапослен
- IV Пензионер

2.9. образовање:

- I Основна школа
- II Средња школа
- III Виша школа
- IV Факултет

2.10. Место становања:

- I У властитом стану/кући
- II У изнајмљеном стану/кући

2.11. Како процењујете месечне приходе пацијента:

- I Веома лоше
- II Лоше
- III Просечне
- IV Добре
- V Веома добре

2.12. Како процењујете здравствено стање пацијента у целини:

- I Веома лоше
- II Лоше
- III Просечно
- IV Добро
- V Веома добро

3. Подаци о обољењу:

- 3.1. Трајање дијабетеса (у годинама): _____
- 3.2. Лабораторијске вредности јутарње гликемије донете приликом посете:
- I Никада не доноси
 - II Повремено доноси
 - III Редовно доноси
- 3.3. Вредност јутарње гликемије на текућој посети (у ммол/л)*: _____
- 3.4. Вредност јутарње гликемије (у ммол/л) са претходне посете*: _____
- 3.5. Лабораторијске вредности HbA1c-а донете приликом посете:
- I Никада не доноси
 - II Повремено доноси
 - III Редовно доноси
- 3.6. Вредност HbA_{1c}-а на текућој посети (у %)*: _____
- 3.7. Вредност HbA_{1c}-а (у %) са претходне посете*: _____
- 3.8. Да ли пацијент редовно доноси профил гликемије?
- I Не доноси уопште
 - II Повремено доноси
 - III Редовно доноси – на сваку посету
- 3.9. Да ли је профил комплетан?
- I Не
 - II Да
- 3.10. Лабораторијске вредности липида (ldl, hdl, trigliceridi) донете приликом посете :
- I Не доноси уопште
 - II Повремено доноси
 - III Редовно доноси – на сваку посету

3.11. Тренутна терапија на којој се пацијент налази (заокружити све што одговара):

- I Исхрана и физичка активност
- II ОАД
 - (1) Метформин
 - (2) Сулфониуреа
 - (3) DPP-4 инхибитори
 - (4) SGLT2 инхибитори
- III GLP-1 рецептор агонисти
- IV Инсулинска терапија
 - (1) Хумани инсулин
 - (a) Кратко делујући
 - (b) Средње дуго делујући
 - (c) Фиксан мешавина
 - (2) Савремени инсулини
 - (a) Кратко делујући
 - (b) Средње дуго делујући
 - (c) Бифазни инсулин

3.12. Последња промена терапије је била:

- I Пре месец дана
- II Пре 3 месеца
- III Пре 6 месеци
- IV Пре годину дана
- V Пре две године
- VI Преко 3 године

3.13. Последња промена терапије обухватала је:

- I Промењена је само доза истог лека
- II Промењен је лек
- III Додат је други облик лека

3.14. Пацијент пријављује хипогликемије:

- I Да
 - (1) Преко дана
 - (2) У току ноћи
- II Не

3.15. Уколико је одговор на 2.14. „Да“ - Хипогликемијске епизоде су лабораторијски верификоване (укључујући и вредности из апарата за самоконтролу)

- I Да
- II Не

3.16. Уколико је одговор на 2.13. „Да“ - Колико често је пацијент има хипогликемијске епизоде (у последњих месец дана)?

- I Једном
- II 2-3 пута
- III 3-5 пута
- IV Преко 5 пута

3.17. Уколико је одговор на 2.13. да – Да ли је нека од хипогликемијских епизода захтевала помоћ трећег лица, другог специјалисте или хоспитално збрињавање?

- I Да
- II Не

3.18. Да ли постоје ко-морбидитети код пацијента? (могуће је заокружити више одговора)

- I Ретинопатија
- II Нефропатија
- III Периферна васкуларна болест
- IV Неуропатија
- V Инсулт
- VI Инфаркт миокарда
- VII Дијабетесно стопало
- VIII Друго (наведите шта): _____

4. Подаци о дијабетолошкој служби:

4.1. Просечно време трајања прегледа пацијента је (у минутима):

4.2. Да ли постоји успостављен циљ терапије у договору са пацијентом:

- I Да
- II Не

4.3. Да ли је у напред пре-дефинисан план посета пацијента?

- I Да
- II Не

4.4. Да ли у Дому здравља постоји саветовалиште за дијабетес (подразумева се да саветовалиште постоји када ради са пацијентима сваког дана и када у њему нема ротирања лекара):

- I Да
- II Не

- 4.5. Да ли Дом здравља има посебно развијен систем (повезан са Електронским картоном) за праћење оболелих од дијабетеса – Регистар пацијената?
- I Да
 - II Не
- 4.6. Да ли Дом здравља/Саветовалиште/Превентивни центар води посебну документацију (картон) пацијената оболелих од дијабетеса?
- I Да
 - II Не
- 4.7. Да ли сами коригујете терапију Ваших пацијената?
- I Не
 - II Да (заокружити шта од наведеног практикујете, можете заокружити више одговора)
 - (1) Уводим оралне антидијабетике
 - (2) Комбинујем оралне антидијабетике
 - (3) Само коригујем дозе оралних антидијабетика
 - (4) Уводим инсулинску терапију
 - (5) Титрирам инсулинску терапију
 - (6) Комбинујем више инсулина у терапији
- 4.8. Пацијенти се за даље корекције терапије упућују:
- I У специјалистичку службу дома здравља
 - II У Клиничко болничке центре
 - III У Клинички центар Србије
 - IV У саветовалиште (у колико је отворено у Дому здравља)
- 4.9. Да ли лабораторија у Дому здравља рутински ради одређивање вредности HbA_{1c} -а?
- I Да
 - II Не
- 4.10. Да ли се у Дому здравља организује едукативни рад са пацијентима?
- I Не
 - II Да (могуће је заокружити више одговора)
 - (1) У превентивном центру
 - (2) У саветовалишту
 - (3) Изабрани лекар сам организује

4.11. Уколико је одговор на претходно питање „Да“ – Едукативни рад се организује:

- I Као индивидуално-васпитни рад
- II Рад у групи

4.12. Да ли Дом здравља поседује здравствено едукативни материјал? (могуће је заокружити више одговора)

- I О самоконтроли
- II Исхрани
- III Физичкој активности
- IV Терапији

4.13. Да ли се у Дому здравља организују редовне едукације лекара о дијабетесу? (могуће је заокружити више одговора)

- I Да као КМЕ активност (курс, стручни састанак)
- II Да као презентације
- III Не

4.14. На колико сте едукација о дијабетесу били у претходној години ? (наведите број и трајање едукације): _____

Упитник за пацијента:

1. Део који се односи на болест:

- 1.1. Ваша тренутна терапија је (навести терапију):

- 1.2. Да ли сте у претходних месец дана имали ниску вредност шећера:
- I Да (могуће је заокружити оба одговора)
 - (1) Преко дана
 - (2) У току ноћи
 - II Не
- 1.3. Уколико је одговор на 1.2. „Да“ – Ниске вредности шећера су измерене (могуће је заокружити више тачних одговора):
- I Апаратом за самоконтролу
 - II У лабораторији дома здравља
 - III У болничкој лабораторији
 - IV У приватној лабораторији
- 1.4. Уколико је одговор на 1.3. „Да“ - Колико често сте измерили ниске вредности шећера у последњих месец дана?
- V Једном
 - VI 2-3 пута
 - VII 3-5 пута
 - VIII Преко 5 пута
- 1.5. Уколико је одговор на 1.3. „Да“ – Да ли је нека од ниских вредности шећера захтевала помоћ трећег лица, другог специјалисте, хитне помоћи или болничко збрињавање?
- III Да
 - IV Не

1.6. Да ли имате неке од наведених промена? (могуће је заокружити више одговора)

- I Промене на очном дну
- II Дијабетесно стопало
- III Промене на бубрезима
- IV Инфаркт
- V Мождани удар
- VI Друго (наведите шта): _____

2. Део који се односи на прихватање болести:

2.1. Колико често мерите вредност шећера пре доручка?

- I Не мерим уопште
- II Једном у пар месеци
- III Једном месечно
- IV Неколико пута месечно
- V Једном недељно
- VI Неколико пута недељно
- VII Сваког дана

2.2. Колико често радите дневни профил?

- I Не знам шта је дневни профил
- II Не радим никада
- III Једном у 2-3 месеца месечно
- IV Месечно
- V Једном недељно

2.3. Како процењујете Ваше здравствено стање у целини:

- I Веома лоше
- II Лоше
- III Просечно
- IV Добро
- V Веома добро

2.4. Колико дана сте упражњавали **НАПОРНУ** физичку активност као што је подизање терета, копање, „aerobic“ или брза вожња бицикла? _____

2.5. Колико минута дневно сте проводили у тој напорној физичкој активности? _____

2.6. Колико дана сте имали **УМЕРЕНУ** физичку активност као што је ношење мањег терета, вожње бицикла у нормалном ритму, или тенис у дублу, нпр. ? (не рачунајући шетњу) _____

- 2.7. Колико минута дневно сте проводили у тој умереној физичкој активности? _____
- 2.8. Колико дуго у континуитету упражњавате физичке активности горе наведеним темпом? _____
- 2.9. Колико дана сте ишли у шетњу дужу од 10 минута? (укључујући и ход у кући, ход од једног до другог места, као и свака друга шетња у коју сте ишли ради рекреације, спорта, вежбе или уживања) _____
- 2.10. Колико минута сте просечно проводили дневно у шетњи/ходу? _____
- 2.11. Колико минута дневно сте седели? _____
- 2.12. У којој мери сте прилагодили исхрану препорукама Вашег лекара?
- I Не придржавам се препорука
 - II У мери у којој могу
 - III У потпуности се придржавам препорука
- 2.13. Колико често једете воће, изузимајући сок направљен од концентрата воћа?
- I Никада
 - II Мање од једном недељно
 - III 1-3 пута недељно
 - IV 4-6 пута недељно
 - V Један пут дневно
 - VI Два пута и више дневно
- 2.14. Колико често једете поврће и салате, изузимајући кромпир и сок направљен од концентрата поврћа?
- I Никада
 - II Мање од једном недељно
 - III 1-3 пута недељно
 - IV 4-6 пута недељно
 - V Један пут дневно
 - VI Два пута и више дневно

2.15. Да ли тренутно пушите?

- I Да, свакодневно
- II Да, повремено (мање од 30 цигарета у последњих месец дана)
- III Не, уопште

2.16. Током претходних 12 месеци, колико се често дешавало да попијете 6 или више пића која садрже алкохол у току једне прилике?

- I Никада
- II Једном месечно
- III Једном недељно
- IV Сваки дан или скоро сваки дан

3.

3.1. Колики су Ваши месечни приходи по члану домаћинства:

- I Мање од 25.000 динара
- II Између 25.000 и 40.000 динара
- III Између 40.000 и 60.000 динара
- IV Између 60.000 и 80.000 динара
- V Преко 80.000 динара

Напомена: * уколико подаци недостају поље се треба прецртати.

Биографија аутора

Немања Исајев је рођен 1978. године у Београду, где је завршио основну школу, „Прва пролетерска бригада“, као и XII Београдску гимназију „Димитрије Туцовић“, са одличним успехом. Године 1996. уписује Медицински факултет Универзитета у Београду, који 2005. године и завршава са просечном оценом 8,74. Исте године одлази у школу резервних официра санитетске службе, коју и завршава са просечном оценом 8,79.

Од 2006. године запослен је у фармацеутској компанији Ново Нордиск Фарма д.о.о. Београд. Током претходних шеснаест година радио је на више позиција: Стручни сарадник у одељењу за дијабетес, Медицински саветник у одељењу за маркетинг и Саветник у одељењу за клиничка испитивања, медицинска и регулаторна питања. Од 2011. године преузео је руковођење одељењем за клиничка испитивања, медицинска и регулативна питања у Србији, а од 2020. године задужен је у истој области за групу земаља југоисточне Европе.

образац изјаве о ауторству

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Немања Исајев

Број индекса J3-05/15

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

"Испитивање клиничке инерције у терапији дијабетес мелитуса тип 2 међу
лекарима примарне здравствене заштите у Београду"

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 15.07.2022.



образац изјаве о истовестности штампане и електронске верзије докторског рада

Изјава о истовестности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Немања Исајев

Број индекса J3-05/15

Студијски програм Јавно здравље

Наслов рада "Испитивање клиничке инерције у терапији дијабетес мелитуса тип 2 међу лекарима примарне здравствене заштите у Београду"

Ментор Проф. Весна Бјеговић Микановић

Коментор Проф. Небојша М. Лалић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истовестна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 15.07.2022.



образац изјаве о коришћењу

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

"Испитивање клиничке инерције у терапији дијабетес мелитуса тип 2 међу лекарима примарне здравствене заштите у Београду"

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.
Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

У Београду, 15.07.2022.

Потпис аутора

