



**UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
DOKTORSKE STUDIJE**

**Farmakoepidemiologija antidijabetičnih lekova i odnos
pacijenata prema leku i lečenju dijabetes melitusa tipa 2
u Republici Srpskoj**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentori:
Prof. dr Olga Horvat
Doc. dr Dragana Tomić Naglić

Kandidat:
Jelena Popržen

Novi Sad, 2018. Godina

UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Jelena Popržen
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Olga Horvat Doc. dr Dragana Tomić Naglič
Naslov rada: NR	Farmakoepidemiologija antidijabetičnih lekova i odnos pacijenata prema leku i lečenju dijabetes melitusa tipa 2 u Republici Srpskoj
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI srp	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2018.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 10 / stranica 187 / slika - / grafikona 23 / tabela 71 / referenci 314 / priloga 6)
Naučna oblast: NO	Farmacija
Naučna disciplina: ND	Farmakologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	dijabetes melitus tip 2; farmakoepidemiologija; hipoglikemijski lekovi; pacijenti; adherencija

	prema lekovima; kvalitet života; Bosna i Hercegovina
UDK	615.252.03(497.6)
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p>Iako je dijabetes melitus (DM) tip 2 je hronično oboljenje čija se stopa značajno povećala poslednjih decenija, podaci o odnosu pacijenta prema leku i lečenju dijabetes melitusa su retki i odnose se na pojedine aspekte terapije. Glavni kamen spoticanja u lečenju dijabetesa jeste nepridržavanje pacijenata propisanim lekovima, što otežava održavanje normalne glikoregulacije i doprinosi razvoju teških komplikacija koje značajno utiču na kvalitet života pacijenata sa DM. Raspolaganje tačnim podacima o upotrebi antidijabetičnim lekova, kao i uvidom u realno stanje o odnosu pacijenata prema leku u lečenju DM tipa 2, omogućava poboljšanje farmakoterapijske prakse i kreiranje intervencije za poboljšanje adherencije pacijenata</p> <p>Ciljevi ovog istraživanja bili su: 1) analiza obima potrošnje i strukture antidijabetičnih lekova na teritoriji Republike Srpske i njihovo poređenje sa upotrebom i strukturom propisivanja u okolnim zemljama kao i državama sa razvijenom farmakoterapijskom praksom; 2) analiza obima potrošnje i strukture antidijabetičnih lekova u opštini Foča i poređenje sa savremenim farmakoterapijskim smernicama; 3) određivanje procenta pokrivenosti antidijabetičnom terapijom pacijenata sa DM tip 2 tokom jedne godine u opštini Foča; 4) određivanje adherencije pacijenata sa DM tipa 2 prema antidijabetičnoj terapiji metodom brojanja tableta/doza insulina i putem validiranog upitnika; 5) određivanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem pacijenata sa DM tipa 2 u opštini Foča primenom validiranog upitnika SF-36v²; 6) određivanje prediktora neadherencije kod primene obe metode merenja adherencije u odnosu na karakteristike i kvalitet života</p>

pacijenata sa DM tip 2 u opštini Foča. Ispitivanje se sastojalo iz dva dela. U prvom delu sprovedeno je retrospektivno farmakoepidemiološko praćenje upotrebe antidijabetičnih lekova kao i određivanje strukture ovih lekova na teritoriji Republike Srpske u periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013.godine i izvršeno je poređenje sa upotrebom i strukturom propisivanja u okolnim zemljama kao i državama sa razvijenom farmakoterapijskom praksom. U drugom delu ispitivanja sprovedeno je farmakoepidemiološko ispitivanje primene antidijabetičnih lekova na nivou same opštine Foča u okviru koje je pored analize obima potrošnje i strukture antidijabetičnih lekova u istom periodu kao i na teritoriji Republike Srpske i poređenja sa savremenim farmakoterapijskim smernicama, određivan i procenta pokrivenosti antidijabetičnom terapijom mereno redovnošću ponovnih popunjavanja recepata od strane lekara opšte prakse tokom jednogodišnjeg perioda. Takođe je sprovedeno i ispitivanje adherencije prema antidijabetičnim lekovima primenom dve različite metode merenja kao i kvalitet života pacijenata sa DM tip 2 između 01.01.2015. i 31.12.2015.godine.

Ukupna upotreba antidijabetika za lečenje dijabetesa tip 1 i tip 2 na teritoriji Republike Srpske iznosila je 38,29 DDD/1000st/dan. Upotreba insulina i analoga iznosila je 11,28 DDD/1000st/dan. Ukupna upotreba oralnih lekova koji snižavaju glukozu i krvi, isključujući insuline iznosila je 27,01 DDD/1000st/dan, a metformin je najčešće korišćeni predstavnik. Sličan obim i struktura upotrebe antidijabetičnih lekova utvrđena je i u opštini Foča. Procenat pokrivenosti antidijabetičnom terapijom pacijenata sa DM tip 2 tokom jedne godine u opštini Foča iznosio je više od 94,91%. Adherencija određivana metodom brojanja tableta/doza insulina iznosila je 52,3%, a merena primenom validiranog upitnikom iznosila je svega 44,9%. Statistički značajni prediktori neadherencije određivane primenom metode brojanja tableta/doza insulina su doplata cena leka kao i niži skor

	<p>dimenzije mentalnog zdravlja kada je u pitanju kvalitet života. Prediktori neadherencije merene primenom validiranog upitnikom bili su muški pol, kao i niži skor dimenzije mentalnog kao i fizičkog zdravlja kada je u pitanju kvalitet života. Na osnovu ovih saznanja, intervencije za poboljšanje adherencije pacijenata bi bile usmerene na edukaciju pacijenata muškog pola, zatim na smanjivanje izdataka pacijenata za lekove, što će doprineti i boljem kvalitetu života ovih pacijenata.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	12.02.2015.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije (ime i prezime / titula / zvanje/ naziv organizacije / status): KO	<p>Predsednik: Prof. dr Ana Sabo, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu</p> <p>Član: Prof. dr Edita Stokić, redovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu</p> <p>Član: Prof. dr Dragan Milovanović, redovni profesor, Fakultet medicinskih nauka, Univerzitet u Kragujevcu</p> <p>Član: Prof. dr Olga Horvat, vanredovni profesor, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu</p> <p>Član: Doc. dr Dragana Tomić Naglič, docent, Medicinski fakultet, Univerzitet u Novom Sadu</p>

UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF MEDICINE
KEY WORD DOCUMENTATION

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD thesis
Author: AU	Jelena Popržen
Mentor: MN	Associate Professor Olga Horvat, MD, PhD Assistant Professor Dragana Tomić Naglič, MD, PhD
Title: TI	Pharmacoepidemiology of antidiabetic drugs and patients' relation towards drugs and treatment of type 2 diabetes mellitus in the Republic of Srpska
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2018.
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	Number of chapters 10 / pages 187 / pictures - / graphs 23 / tables 71 / references 314 / appendix 6
Scientific field SF	Pharmacy
Scientific discipline SD	Pharmacology
Subject, Key words SKW	Diabetes Mellitus, Type 2; Pharmacoepidemiology; Hypoglycemic Agents;

	Patients; Medication Adherence; Quality of Life; Bosnia and Herzegovina
UC	615.252.03(497.6)
Holding data: HD	Library of Faculty of Medicine, 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3
Note: N	
Abstract: AB	<p>Although diabetes mellitus (DM) type 2 is a chronic disease whose rate has increased significantly in recent decades, data on the patient's attitudes towards the medicine and the treatment of diabetes mellitus are rare and relate to individual aspects of the therapy. The main stumbling block in the treatment of diabetes is not taking prescribed drugs regularly, which makes it difficult to maintain normal glycoregulation and contribute to the development of severe complications that significantly affect the quality of life of patients with DM. The disposition of accurate data on the use of antidiabetic drugs, as well as the insight into the real state of the patient's relationship with the medication in the treatment of DM type 2, enables the improvement of pharmacotherapeutic practice and the creation of an intervention to improve patient adherence.</p> <p>The objectives of this research were:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) analysis of the volume of consumption and structure of anti-diabetic medicines on the territory of the Republic of Srpska and their comparison with the use and structure of prescribing in the surrounding countries as well as countries with developed pharmacotherapeutic practice; 2) analysis of the volume of consumption and structure of antidiabetic drugs in the municipality of Foča and comparison with modern pharmacotherapeutic guidelines; 3) determining the percentage of coverage with antidiabetic therapy of patients with DM type 2 during one year in the municipality of Foča; 4) determining the adherence of patients with DM type 2 in antidiabetic therapy by the method of pill counts /volume of insulin and by validated questionnaire; 5) determining the quality of life associated

with the health of patients with DM type 2 in the municipality of Foča using the validated questionnaire SF-36v2;

6) determination of the predictor of nonadherence in the application of both methods of adherence measurement in relation to the characteristics and quality of life of patients with DM type 2 in the municipality of Foča.

The investigation consisted of two parts.

In the first part, a retrospective pharmacoepidemiological monitoring of the use of antidiabetic drugs was carried out, as well as determining the structure of these drugs in the territory of the Republic of Srpska in the period from January, 1st 2013 until December, 31st 2013, and a comparison was made with the use and prescription structure in neighboring countries as well as countries with developed pharmacotherapeutic practices.

In the second part of the study, a pharmacoepidemiological study was carried out on the use of antidiabetic drugs at the level of the municipality of Foča itself, in which, besides analyzing the volume of consumption and structure of anti-diabetic drugs in the same period as in the territory of the Republic of Srpska and comparison with modern pharmacotherapeutic guidelines, the percentage of coverage by antidiabetic therapy was measured by the regularity of the prescription prescribed by the general practitioner over a one-year period. Medication adherence to antidiabetic drugs was also carried out using two different methods of measurement as well as the quality of life of patients with DM type 2 between January, 1st 2015 and December, 31st 2015.

The total use of antidiabetic for the treatment of type 1 diabetes and type 2 in the territory of the Republic of Srpska was 38.29 DDD / 1000st / day. The use of insulin and analogs was 11.28 DDD / 1000st / day. The total use of blood glucose lowering drugs, excluding insulins, was 27.01 DDD / 1000st / day, and metformin is the most commonly used representative. A similar volume and structure of the use of anti-diabetic drugs was also determined in the

	<p>municipality of Foča. The percentage of coverage of antidiabetic therapy of patients with DM type 2 during one year in the municipality of Foca amounted to more than 94.91%. Adherence determined by the pill counts and the volume of insulin method was 52.3%, and measured by applying the validated questionnaire was only 44.9%. Statistically significant predictors of nonadherence determined by the method of pill counts/volume of insulin are copayment, a fix fee for prescription made by patients as well as the lower score of the mental health dimension when it comes to quality of life. The non-adherence predictors measured using the validated questionnaire were the male sex, as well as a lower score of the mental dimension as well as physical health when it comes to quality of life. Based on these findings, interventions to improve patient adherence would focus on health education of male patients, and policy changes regarding availability of antidiabetic medication through copayment reductions, which will contribute to a better quality of life for these patients.</p>
Accepted on Senate on: AS	12.02.2015.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>President: Full Professor, Ana Sabo, MD, PhD, Faculty of Medicine, Novi Sad, University of Novi Sad Member: Full Professor, Edita Stokić, MD, PhD, Faculty of Medicine, Novi Sad, University of Novi Sad Member: Full Professor, Dragan Milovanović, MD, PhD, Faculty of Medical Sciences, Novi Sad, University of Kragujevac Member: Associate Professor, Olga Horvat, MD, PhD, Faculty of Medicine, Novi Sad, University of Novi Sad Member: Assistant Professor, Dragana Tomić Naglić, MD, PhD, Faculty of Medicine, Novi Sad, University of Novi Sad</p>

Zahvalnica

Najveću zahvalnost, iskreno i veliko poštovanje dugujem svom mentoru prof. dr Olgi Horvat na ličnom i profesionalnom zalaganju, nesvakidašnjem uloženom trudu, pruženom znanju, pomoći, podršci, predanosti i organizovanosti, razumevanju i neverovatnom entuzijazmu. Ona je dokaz da slobodno vreme i dobra volja nemaju cenu i da je sve moguće kada dovoljno jako želiš. Značajno je doprinela mom napretku u profesionalnom životu.

Za stručnu saradnju i doprinos u izradi doktorske disertacije zahvaljujem se i mentoru doc. dr Dragani Tomić Naglič.

Zahvalnost dugujem i velikom broju osoblja Doma zdravlja Foča, kao i zaposlenima u Fondu zdravstvenog osiguranja Republike Srpske. Takođe želim da zahvalim i svim pacijentima koji su pristali da učestvuju u istraživanju.

Posebnu zahvalnost dugujem mojim dugogodišnjim prijateljima Bošku Konjoviću i Miloradu Svorcanu koji su bili uz mene tokom izrade ove disertacije i davali podršku da je dovedem do kraja.

Veliku zahvalnost dugujem mojim najdražim roditeljima koji su svih ovih godina školovanja nesebično bili uz mene.

Na kraju, posebno se zahvaljujem svojim divnim dečacima Jakovu i Mateju i svom suprugu na strpljenju i razumevanju. Ponosna sam jer smo na ovom dugom putu zajedno uspeli.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. DIJABETES MELITUS.....	1
1.2. PREVALENCIJA DIJABETESA MELITUSA.....	3
1.3. FARMAKOEPIDEMIOLOGIJA ANTIDIJABETIČNIH LEKOVA	4
1.4. ADHERENCIJA	4
1.4.1. Faktori koji utiču na adherenciju kod pacijenata sa DM tip 2	6
1.4.2. Metode za određivanje adherencije.....	10
1.4.3. Adherencija prema antidijabetičnim lekovima kod pacijenata sa DM tip 2	19
1.5. KVALITET ŽIVOTA	22
1.5.1. Upitnici za određivanje kvaliteta života	23
1.5.2. Faktori koji utiču na kvalitet života kod pacijenata sa DM tip 2	24
1.5.3. Odnos između kvaliteta života i adherencije	27
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	28
3. RADNE HIPOTEZE	29
4. MATERIJAL I METODE	30
5. REZULTATI	39
5.1. REZULTATI UPOTREBE ANTIDIJABETIČNIH LEKOVA NA TERITORIJI REPUBLIKE SRPSKE.....	39
5.2. REZULTATI UPOTREBE ANTIDIJABETIČNIH LEKOVA NA TERITORIJI OPŠTINE FOČA.....	45
5.2.1. Poređenje potrošnje antidijabetika sa brojem obolelih od dijabetes melitusa u opštini Foča	48
5.3. KARAKTERISTIKE ISPITANIKA	52
5.3.1. Sociodemografske karakteristike ispitanika	52
5.3.2. Karakteristike ispitanika u odnosu na kliničke faktore.....	57
5.3.3. Karakteristike ispitanika u odnosu na ekonomske faktore	61
5.3.4. Karakteristike ispitanika u odnosu na antidijabetičnu terapiju	62
5.4. REZULTATI POKRIVENOSTI ANTIDIJABETIČNOM TERAPIJOM PACIJENATA SA DM TIP 2 MERENO REDOVNOŠĆU PONOVIH POPUNJAVANJA RECEPTA TOKOM JEDNOGODIŠNJEG PERIODA U OPŠTINI FOČA	69
5.5. REZULTATI ADHERENCIJE PACIJENATA SA DM TIP 2 PREMA ANTIDIJABETIČNOJ TERAPIJI ODREĐENI METODOM BROJANJA TABLETA/DOZA INSULINA I KVALITETA ŽIVOTA MERENOG SF-36V2 UPITNIKOM KAO I REZULTATI POVEZANOSTI KARAKTERISTIKE PACIJENATA I KVALITETA ŽIVOTA SA POSTOJANJEM NEADHERENCIJE PREMA ANTIDIJABETIČNOJ TERAPIJI	72
5.5.1. Status adherencije pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 određen metodom brojanja tableta/doza insulina.....	72
5.5.2. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema starosti i starosnim grupama određena metodom brojanjem tableta/doza insulina	73
5.5.3. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema polu određena metodom brojanjem tableta/doza insulina.....	74
5.5.4. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema obrazovanju određena metodom brojanjem tableta/doza insulina	75
5.5.5. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema bračnom statusu određena metodom brojanjem tableta/doza insulina	76
5.5.6. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema radnom statusu određena metodom brojanjem tableta/doza insulina	76

5.5.7. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema dužini trajanja dijabetes melitusa određena metodom brojanjem tableta/doza insulina	77
5.5.8. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema indeksu telesne mase (BMI) određena metodom brojanjem tableta/doza insulina.....	78
5.5.9. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema vrednostima glikemije našte određena metodom brojanjem tableta/doza insulina.....	79
5.5.10. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema navici pušenja cigareta određena metodom brojanjem tableta/doza insulina.....	80
5.5.11. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema doplati cene leka određena metodom brojanjem tableta/doza insulina.....	80
5.5.12. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema vrsti terapije oralnim antidijabetikom, oralni antidijabetik u kombinaciji sa insulinom i terapiji insulinom određena metodom brojanjem tableta/doza insulina	81
5.5.13. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema broju različitih vrsta antidijabetičnih lekova određena metodom brojanja tableta/doza insulina	82
5.5.14. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema broju doza leka (jedna tableta ili jedna doza insulina) na dan određena metodom brojanjem tableta/doza insulina	83
5.5.15. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema frekvenciji doziranja antidijabetika određena metodom brojanjem tableta/doza insulina	84
5.5.16. Kvalitet života pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 vezan za zdravlje meren SF-36v2 upitnikom kod adherentnih i neadherentnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 određivan metodom brojanja tableta/doza insulin.....	85
5.6. REZULTATI ADHERENCIJE PACIJENATA SA DM TIP 2 PREMA ANTIDIJABETIČNOJ TERAPIJI ODREĐENE PUTEM UPITNIKA I KVALITETA ŽIVOTA MERENOG SF-36V2 UPITNIKOM KAO I REZULTATI POVEZANOSTI KARAKTERISTIKE PACIJENATA I KVALITETA ŽIVOTA SA POSTOJANJEM NEADHERENCIJE PREMA ANTIDIJABETIČNOJ TERAPIJI	95
5.6.1. Status adherencije pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 određen putem upitnika	95
5.6.2. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema starosnim grupama određena putem upitnika .	97
5.6.3. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema polu određena putem upitnika	98
5.6.4. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema obrazovanju određena putem upitnika	98
5.6.5. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema bračnom statusu određena putem upitnika	99
5.6.6. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema radnom statusu određena putem upitnika	100
5.6.7. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema dužini trajanja dijabetes melitusa određena putem upitnika.....	101
5.6.8. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema indeksu telesne mase (BMI) određena putem upitnika	102
5.6.9. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema vrednostima glikemije našte određena putem upitnika	103
5.6.10. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema navici pušenja cigareta određena putem upitnika	104
5.6.11. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema doplati cene leka određena putem upitnika .	104
5.6.12. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema vrsti terapije oralnim antidijabetikom, oralni antidijabetik u kombinaciji sa insulinom i terapiji insulinom određena putem upitnika	105
5.6.13. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema broju različitih vrsta antidijabetičnih lekova određena putem upitnika	106
5.6.14. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema broju doza leka (jedna tableta ili jedna doza insulina) na dan određena putem upitnika.....	107
5.6.15. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema frekvenciji doziranja antidijabetika određena putem upitnika.....	107

5.6.16. Kvalitet života pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 vezan za zdravlje meren SF-36v2 upitnikom kod adherentnih i neadherentnih pacijenata sa DM tip 2 određivan putem upitnika	108
6. DISKUSIJA	118
6.1. UPOTREBA ANTIDIJABETIČNIH LEKOVA U REPUBLICI SRPSKOJ	118
6.2. UPOTREBA ANTIDIJABETIČNIH LEKOVA U OPŠTINI FOČA, REPUBLIKA SRPSKA	125
6.3. KARAKTERISTIKE ISPITANIKA	127
6.4. POKRIVENOST ANTIDIJABETIČNOM TERAPIJOM PACIJENATA SA DM TIP 2 TOKOM JEDNOGODIŠNJEG PERIODA U OPŠTINI FOČA.....	132
6.5. ADHERENCIJA PACIJENATA SA DM TIPA 2 PREMA ANTIDIJABETIČNOJ TERAPIJI U OPŠTINI FOČA I POVEZANOST KARAKTERISTIKE PACIJENATA I KVALITETA ŽIVOTA SA POSTOJANJEM NEADHERENCIJE PREMA ANTIDIJABETIČNOJ TERAPIJI.....	133
6.5.1. Adherencija pacijenata sa DM tip 2 prema antidijabetičnoj terapiji određena metodom brojanja tableta/doza insulina i kvaliteta života kao i povezanosti karakteristike pacijenata i kvaliteta života sa postojanjem neadherencije prema antidijabetičnoj terapiji.....	134
6.5.2. Adherencija pacijenata sa DM tip 2 prema antidijabetičnoj terapiji određena primenom upitnika i kvaliteta života kao i povezanosti karakteristike pacijenata i kvaliteta života sa postojanjem neadherencije prema antidijabetičnoj terapiji.....	144
7. ZAKLJUČCI	151
8. LITERATURA;	152
9. SPISAK SKRAĆENICA.....	174
10. PRILOZI	176
10.1. PRILOG 1	176
10.2. PRILOG 2	177
10.3. PRILOG 3	178
10.4. PRILOG 4	180
10.5. PRILOG 5	181
10.6. PRILOG 6	187

1. UVOD

1.1. Dijabetes melitus

Dijabetes melitus (DM) predstavlja metaboličku bolest koju karakteriše hiperglikemija uslovljena poremećajem u sekreciji insulina, poremećajem u njegovom dejstvu ili zbog prisustva oba ova poremećaja (American Diabetes Association, 2010). Praktično svaki oblik dijabetesa izazvan je smanjenom koncentracijom insulina u krvi (nedostatak insulina) i smanjenom osetljivošću perifernih tkiva na insulin (periferna insulinska rezistencija). Pankreas (gušterača) se sastoji iz egzokrinog i endokrinog dela. Egzokrini deo stvara i izlučuje u tanko crevo enzime proteazu, amilazu i lipazu, odgovorne za razgradnju belančevina, ugljenih hidrata i masti iz hrane. Drugi deo pankreasa predstavlja žlezdu sa unutrašnjim lučenjem i sastoji se od tzv. Langerhansovih ostrvaca koja sadrže više vrsta ćelija od kojih su najznačajnije beta ćelije koje izlučuju u krv insulin i alfa ćelije koje izlučuju glukagon, dva hormona koja delujući suprotno regulišu metabolizam glukoze. Glukoza nakon resorpcije iz tankog creva, dolazi do beta ćelija pankreasa i povećava izlučivanje insulina, koji putem krvi dolazi do ciljnih organa i tkiva, gde se vezuje za posebne insulinske receptore i stimuliše ih. Insulinski receptori pokreću ceo niz aktivnosti unutar ćelije, čiji je rezultat povećana ekspresija GLUT4 receptora na membrane ćelije koji idu ka spoljašnjoj membrani ćelije, vezuju glukozu iz krvi, i zajedno s njom se uvlače u ćeliju. Glukoza se u ćeliji koristi kao izvor energije, ili se skladišti kao rezerva energije. Insulin osim toga povećava i utilizaciju masnih kiselina, koje se pod njegovim uticajem pretvaraju u masno tkivo i utilizaciju aminokiselina koje se pretvaraju pod njegovim uticajem u belančevine. Zbog toga govorimo da je insulin anabolički hormon, pomaže stvaranje složenih jedinjenja u organizmu. Apsolutni nedostatak insulina ili nedovoljnost njegove funkcije dovode do razvoja dijabetes melitusa. Kriterijumi za dijagnozu DM, koje daje Američka Asocijacija za Dijabetes, su: glikemija natašte $\geq 7,0$ mmol/l; glikemija u bilo kom uzorku krvi $\geq 11,1$ mmol/l uz prisustvo klasičnih simptoma hiperglikemije (poliurija, polidipsija, polifagija, gubitak u težini, razdražljivost, slabost) ili: glikemija nakon 2 sata tokom testa sa oralnim opterećenjem glukozom (OGTT) $\geq 11,1$ mmol/l (American Diabetes Association, 2010; Ugrešić i sar., 2011; Kopec i sar., 2017). Može da bude posledica apsolutnog odsustva insulina kada se manifestuje kao insulin zavisni dijabetes melitus ili dijabetes melitus tip 1, ili relativnog nedostatka insulina i insulinske rezistencije

na nivou ciljnih tkiva tj. insulin nezavisni dijabetes melitus ili dijabetes melitus tip 2 (Rašković, 2015; Morsi M i sar., 2018; Petersen MC i sar., 2017; Leiter i Nauck, 2017).

DM tip 1 nastaje kao posledica virusnog oštećenja gušterače odnosno kao posledica autoimunih procesa destrukcije beta ćelija mada može da bude i idiopatske prirode. Ovaj tip šećerne bolesti zavisi od svakodnevne supstitucije insulina od njenog samog nastanka, čime se sprečava pojava dijabetesne ketoacidoze i hroničnih mikro i makroangiopatskih komplikacija koja i u krajnjem omogućava preživljavanje ovih bolesnika. Najčešće se javlja kod dece i mladih (juvenilni dijabetes melitus).

DM tip 2 nastaje kao posledica dugogodišnje hronične stalne stimulacije beta ćelija pankreasa glukozom. Ovaj vid se najčešće javlja kod gojaznih. Kao posledica stalnog prisustva velikih količina glukoze u krvi, beta ćelije stalno luče insulin. Velike količine insulina najpre efikasno uvlače glukozu u ćeliju. Vremenom, ćelije počinju da se brane od stalnog delovanja insulina i dolazi do nishodne regulacije receptora. Kao posledica smanjenja broja receptora dolazi do toga da su ćelije okružene sa velikom količinom insulina, ali on ne može da ispolji svoje delovanje jer je broj receptora na koje insulin deluje mali. I tako se pored hiperinsulinemije i očuvane gušterače javlja hiperglikemija, manifestni DM tip 2. Oko 80-90% bolesnika sa DM ima tip 2, a obično se javlja kod starijih osoba. Faktori rizika za nastanak DM tipa 2 su: porodična anamneza DM tip 2, gojaznost, starost, fizička neaktivnost, hipertenzija, istorija vaskularnih bolesti, sindrom policističnih jajnika, itd. (American Diabetes Association, 2010; Ugrešić i sar., 2011).

Postoje akutne i hronične komplikacije dijabetes melitusa (Ristić S, 1994). U akutne komplikacije ubrajaju se: dijabetesna ketoacidoza, hiperosmolarna neketotska koma i hipoglikemijska koma. Najznačajnije hronične komplikacije koje nastaju u toku dijabetesa su degenerativne promene na krvnim sudovima, kao što su oboljenja nastala u toku arterioskleroze i mikroangiopatije, zatim infekcija i degenerativni procesi i oboljenja drugih tkiva i organa. Vaskularne komplikacije se dele na mikrovaskularne i makrovaskularne. Mikrovaskularne komplikacije (zadebljanje bazalne membrane kapilara - mikroangiopatije) obuhvataju: nefropatiju (skup sindroma nastalih usled arterioskleroze bubrežnih arterija, mikroangiopatije krvnih sudova glomerula i infekcije mokraćnih puteva); retinopatiju (posledica dijabetesne mikroangiopatije koja zahvata kapilare očnog dna) i neuropatiju (posledica mikroangiopatije krvnih sudova koji ishranjuju živce) (Zoungas S i sar., 2017; Baranowska-Bik i Bik, 2017) Makrovaskularne komplikacije (ateroskleroza) obuhvataju: koronarnu bolest (AIM, nestabilna angina i angina pectoris) koja je 3-5 puta češća u dijabetesu nego kod zdravih osoba, dok se klinička slika bitno ne razlikuje u osoba

obolelih od dijabetesa; hipertenziju; moždanu apopleksiju (najčešća je tromboza arterija mozga sa ishemijom i nekrozom tkiva) i obliterirajuća ateroskleroza donjih ekstremiteta (gangrena) (Martínez-Cerón i Garcia-Rio, 2017). Kada su u pitanju hronične komplikacije, hiperglikemija ima najveći značaj u njihovom nastanku. Za pogoršanje makroangiopatija ima značaj hipertenzija, za mikroangiopatiju promena lipida u krvi.

1.2. Prevalencija dijabetesa melitusa

DM je prisutan kod 90-95% svih dijagnostikovanih slučajeva dijabetesa i zahvata ispod 10% svetske populacije. Prema procenama od strane Međunarodne federacije za dijabetes (International Diabetes Federation - IDF) 415 miliona (8,8%) odraslih (starosti od 20-79 godina) na globalnom nivou ima dijabetes, a njih 75% živi u zemljama sa niskim i srednjim dohotkom. Jedna od 11 odraslih osoba (od 20-79 godina) ima dijabetes. 542 000 dece (od 0-14 godina) ima tip 1 dijabetes (Idf Diabetes Atlas, 2015). Gledano po regionima može se reći da postoje znatne varijacije u stepenu zahvaćenosti, tako su npr. zemlje Zapadnog Pacifika ubedljivo na prvom mestu po broju obolelih, dok je Afrika region sa najmanje obolelih od DM, mada se očekuje da se ova situacija promeni jer će Afričke zemlje u narednom periodu postati države u razvoju. Iako se najviše stope incidencije registruju u razvijenim zemljama, najveći porast broja obolelih očekuje se u zemljama u razvoju. Što se tiče prevalencije DM u urbanim i ruralnim sredinama, skoro dvostruko više obolelih živi u urbanim sredinama zbog načina života, socioekonomskog statusa, ekoloških faktora, geografskih uslova, itd.

Evropa, teritorija sa 56 zemalja, takođe ima znatne varijacije u raspodeli broja obolelih od DM. Prema procenama Međunarodne federacije za dijabetes (International Diabetes Federation - IDF), najveća prevalencija u Evropi je u Turskoj 12,8%, dok Azerbejdžan ima prevalenciju od svega 6-7%. Nemačka, Španija, Italija i Francuska, takođe spadaju u zemlje sa visokom prevalencijom između 5% i 8%. Skandinavske zemlje poput Finske i Norveške imaju prevalenciju DM između 5-6%. Jugoistočna Evropa, region kom pripadaju naša zemlja, kao i susedne države: Makedonija, Crna Gora i Bosna i Hercegovina, se nalazi u grupi zemalja sa visokom prevalencijom DM koja iznosi više od 9%. Za nijansu bolja je Hrvatska sa prevalencijom DM oko 5-6% (Idf Diabetes Atlas, 2015). Međutim, podaci o morbiditetu su dosta nepouzdati zbog nepostojanja adekvatnih registara svih obolelih od dijabetesa u mnogim državama (Radosevic i sar., 2013; Metelko i sar., 2008; Szybinski, 2001).

1.3. Farmakoepidemiologija antidijabetičnih lekova

Ispitivanja koja su pratila trend upotrebe antidijabetičnih lekova pokazala su da se upotreba ovih lekova povećava što je u skladu sa povećanjem prevalencije ovog oboljenja svuda u svetu (Doro P i sar., 2005). Farmakoepidemiološko praćenje upotrebe oralnih antidijabetika i insulina zasnovano na konceptu definisanih dnevnih doza (DDD) od velikog je značaja kako bi se omogućilo praćenje intenzivnosti upotrebe ovih lekova u vremenu u jednoj regiji. Nadalje, ova ispitivanja daju mogućnost poređenja upotrebe ne samo intenziteta već i strukture ovih lekova u različitim geografskim sredinama (regijama) (Jakovljević i sar., 2007), kao i komparaciju upotrebe sa morbiditetom (Stanulović i sar., 1986; Benitez i sar., 1992). Svakako da praćenje upotrebe lekova daje jasan uvid u farmakoterapijsku praksu jedne sredine i omogućuje njeno poređenje sa savremenim farmakoterapijskim smernicama. Praćenjem upotrebe antidijabetika u deset Evropskih zemalja uočene su velike razlike čak i između susednih država kada je u pitanju i sama struktura upotrebe ovih lekova. Dok se upotreba derivata sulfonilureje udvostručila u Španiji, Engleskoj i Danskoj, dotle se u Nemačkoj i Švedskoj njihova upotreba smanjila (Melander i sar., 2006). Iako je metformin lek izbora za terapiju tipa 2 DM prema savremenim farmakoterapijskim vodičima, ispitivanja upotrebe antidijabetika u Sjedinjenim Američkim Državama, u Mađarskoj i Slovačkoj govore o većoj upotrebi derivata sulfonilureje nego bigvanida. Sa druge strane u Švedskoj, zemlji sa razvijenom farmakoterapijskom praksom, upotreba bigvanida se nalazi na prvom mestu kod pacijenata sa DM tip 2 (Hankó i sar., 2005).

1.4. Adherencija

Racionalna primena lekova zahteva odgovarajuće znanje o etiopatogenezi, kliničkom ispoljavanju i ishodu same bolesti, farmakološkim dejstvima odabranog leka kao i o njegovoj sudbini u organizmu. Međutim, u težnji ka ovom cilju neretko postoji nesklad između ovih zahteva, pojedinačno ili udruženo, tako da se u svakodnevnoj kliničkoj praksi ne postiže željeni kvalitet pružene zdravstvene usluge. Za to postoje četiri osnovna uzroka: a) bolesti se ne mogu precizno dijagnostikovati, b) ne može da se ordinira najefikasnija terapija, c) pristup terapiji može biti ograničen i d) propisani farmakoterapijski protokol se ne sprovodi dosledno u praksi, onako kako je planiran. Pod pretpostavkom da su dijagnoza i odabir leka odgovarajući, problem koji ostaje za

lekara jeste da odredi dozni protokol tako da se u obolelom organu postigne optimalna (delotvorna) koncentracija aktivne supstance. Kako savremena sociodemografska i kulturološka kretanja nameću vrlo složene odnose između davalaca i korisnika usluga, što iziskuje potrebu bliže analize ove osetljive veze, tako savremeni lekar mora da bude dobro upućen u nove termine kako bi sagledao i eventualno korigovao sve teškoće koje stoje na putu racionalne farmakoterapije i što efikasnije rešio poslednji problem doslednog sprovođenja propisane farmakoterapije (Horne i sar., 2004).

Jedan od savremenih termina je i termin – adherencija. Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO), adherencija je stepen do koga se ponašanje pacijenta (uzimanje lekova, pridržavanje dijeta, i/ili promena načina života) poklapa sa dogovorenim preporukama osobe koja lek propisuje (Pladevall i sar., 2004). Adherencija je, u pravom smislu te reči, partnerstvo pacijenta i propisivača (Bocuzzi i sar., 2001). Naime, adherencija podrazumeva takav odnos između propisivača leka i pacijenta u kom pacijent aktivno učestvuje u planu lečenja. Lekar se dogovara sa pacijentom u vezi preporučenog režima lečenja, diskutuje se o važnosti adherencije prema propisanom leku, alternativne terapijske mogućnosti se razmatraju i planira se dalje praćenje pacijenta. Mnogi su adherenciju usvojili kao alternativu komplijanse, u pokušaju da se naglasi da je pacijent slobodan da odluči da li želi da poštuje tj. „adherira“ preporuke lekara ili da propusti da to uradi. Komplijansa jeste adherencija viđena iz perspektive lekara, gde je bolesnik u pasivnom položaju i viđen je samo kao objekat. Adherencija razvija definiciju komplijanse, isticanjem potrebe za dogovorom pacijenta i lekara. Upotreba termina adherencija, dalje je iskomplikovala definisanje termina „neadherencija“. „Neadherencija“ je, prema mišljenju mnogih autora, „bolest“ jer problem ima mnoge osobine medicinskog poremećaja. Prvo, neadherencija može da dovede do povećanog morbiditeta i mortaliteta; drugo, problem može biti procenjen i praćen; treće, identifikovane su delotvorne intervencije; četvrto, trijaža je potrebna radi identifikovanja onih pacijenata pod najvećim rizikom od neadherencije i peto, neadherencija je problem javnog zdravlja, za koji je prevencija važan cilj. Istraživači nalaze da je korisno da neadherenciju razdvoje bar u dve kategorije, primarnu neadherenciju, kada iz nekog razloga pacijent ne uspe da ostvari pravo na lek, i sekundarnu, kada se lek ne uzima po propisu. Kategorije se mogu odnositi i na nameru. Namerna neadherencija, nastaje kada pacijent odbije ili lekarevu dijagnozu ili preporučeni terapijski postupak. Nemogućnost primene odgovarajućeg leka, jer pacijent ne može da plati troškove recepta, može se klasifikovati kao dobrovoljan, ali je nameran samo u ograničenom smislu. S druge strane,

nenamerna neadherencija može biti uzrokovana jednostavno zaboravljanjem ili može biti povezana s velikim brojem demografskih, socijalnih, psiholoških ili kliničkih varijabli.

1.4.1. Faktori koji utiču na adherenciju kod pacijenata sa DM tip 2

Loša adherencija je kritično pitanje za globalno javno zdravlje, a istraživanja u oblasti sociologije identifikovala su više načina pacijentovog razmišljanja o lekovima i uzimanju lekova. Analiza ovih okolnosti, kao i drugih činioca izvan samog bolesnika, može da nam ukaže na faktore koji najizrazitije stoje kao prepreka dobroj adherenciji. Do sada je identifikovano pet grupa takvih faktora: društveni i ekonomski faktori, faktori zdravstvenog sistema, faktori vezani za zdravstveno stanje, faktori vezani za terapiju i faktori vezani za pacijenta. Društveni i ekonomski faktori su sledeći: ograničeno poznavanje nove terminologije, nedovoljno medicinsko obrazovanje, nedostatak porodične i društvene podrške, nestabilni životni uslovi (npr. beskućnici), tegoban život, ograničen pristup resursima zdravstvene zaštite, bez zdravstvenog osiguranja, otežan pristup zdravstvenoj zaštiti, troškovi lečenja/i lekova, kulturološke zablude i verovanja o bolesti i lečenju. Faktori zdravstvenog sistema su: odnos nosilac zdravstvene zaštite – pacijent, komunikacijske veštine nosioca zdravstvene zaštite (nedovoljno objašnjenje neupućenom pacijentu), nesklad između stavova o zdravlju između nosioca zdravstvene zaštite i pacijenta, nedovoljni edukacioni programi i provera stečenih znanja, nedostatak znanja o adherenciji i delotvornim intervencijama za njeno poboljšanje, upotreba isuviše stručnog jezika za širu javnost, visoki troškovi lekova ili dela učešća koje snosi pacijent, otežano zakazivanje ili propuštanje pregleda, dug period čekanja, nedostatak kontinuirane zdravstvene zaštite. Faktori vezani za zdravstveno stanje su među najznačajnijim. Takvi faktori su: hronična oboljenja, simptomi nisu manifestni (hipertenzija), težina simptoma, depresija, psihotična oboljenja, mentalna retardacija/ometenost u razvoju. Faktori vezani za terapiju su: složeni terapijski protokoli (broj dnevnih doza, polifarmacija), složena primena lekova (injekcije), trajanje lečenja, česte izmene načina lečenja, izostanak poboljšanja neposredno po primeni terapije, neželjena dejstva lekova, terapija znatno narušava željeni životni stil ili zahteva značajne promene u navikama. Faktori vezani za pacijenta mogu da se svrstaju u dve kategorije: somatski i psihološko-bihevioralni.

Kada su u pitanju društveni i ekonomski faktori kod pacijenata sa DM tip 2 mora se istaći da pacijentovo znanje o lekovima i vlastitoj bolesti može značajno pomoći u redovnijem uzimanju terapije. Često pacijenti ne znaju koje lekove i zašto uzimaju u svojoj terapiji, već razlikuju lekove po obliku i boji. Uzimaju ih „zato što je lekar tako propisao“, a sami nisu svesni svoje bolesti i

terapije (Borgsteede i sar., 2011). Faktori poput siromaštva, nezaposlenosti, visokih cena lekova i drugo u znatnoj meri utiču na adherenciju. To je posebno izraženo u zemljama u razvoju gde nizak socioekonomski status može staviti bolesnika u poziciju da mora izabrati jeftiniji put lečenja ili odustati od adekvatnog lečenja. Kod pacijenata sa niskim primanjima, cena lekova može da bude razlog za nižu adherenciju. Randomizovana kontrolisana studija u SAD pokazala je da 34% pacijenata navodi da je plaćanje lekova razlog za nedostatak privrženosti terapiji (Broadbent i sar., 2011). Smanjenje participacije je povezano sa povećanjem adherencije i smanjenjem medicinskih troškova. Studija u Australiji pokazala je da kada participacija poraste za 24%, dolazi do značajnog smanjenja uzimanja raznih lekova, uključujući i one za dijabetes i kardiovaskularne bolesti (Hynd i sar., 2008). Lekari treba da pacijente direktno pitaju o problemima koji su vezani za troškove, i da razgovaraju sa pacijentom u vezi participacije. Ako je odgovor pacijenta da je problem plaćanje participacije, lekar mora dodatno da istraži i da stalno prati teškoće vezane za plaćanje. Lekari takođe treba da ponude promenu režima ako je potrebno, i pruže informacije o izvorima jeftinih lekova ili finansijske pomoći. Rasa se često spominje kao faktor adherencije, bez obzira žive li pripadnici pojedine rase u zemlji njihovog porekla ili negde drugo kao imigranti. Razlog tome uglavnom leži u različitim kulturološkim uverenjima, a ne u razlikama među rasama (Belgrave, 1997). Rat, bez obzira da li on traje ili se već završio, takođe može uticati na pridržavanje terapiji. To je uglavnom posledica ratnih iskustava kao što su ekonomske teškoće, nedostatak medicinske kontrole i anarhija (Schwalm, 1997). Starost je takođe jedan od faktora koji utiču na adherenciju, ali je potrebno da budu procenjeni odvojeno za svako stanje i po mogućnosti prema karakteristikama pacijenta i prema starosnim grupama (npr. deca zavisna o roditeljskoj brizi, adolescenti, odrasli i stariji pacijenti). Adherencija dece i adolescenata kreće se između 43 i 100%, s prosekom 58% u razvijenim zemljama (Burkhart i Dunbar-Jacob, 2002). Neke studije pokazuju da su adolescenti manje adherentni nego mlađa deca (Burkhart i sar., 2001). Starije osobe predstavljaju 6,4% svetske populacije i njihov broj se povećava za 800000 svaki mesec te su tako postali najbrže rastući segment populacije u mnogim zemljama u razvoju (Coutts i sar., 1992). Ova demografska tranzicija dovela je do povećanja prevalencije ne samo DM nego i drugih hroničnih bolesti koje su česte kod starijih osoba (Alzheimerove bolesti, Parkinsonove bolesti, depresije, glaukoma, osteoartrisa, osteoporoze i drugo). Starije osobe predstavljaju najveće potrošače lekova propisanih na recept. U razvijenim zemljama, osobe starije od 60 godina potroše otprilike 50% od svih lekova propisanih na recept, te su odgovorni za 60% troškova vezanih uz lekove, iako predstavljaju samo 12 do 18% populacije u svojoj zemlji.

Faktori zdravstvenog sistema takođe bitno utiču na adherenciju kod pacijenata sa DM tip 2. Tako loš odnos između pacijenata i lekara prijavljen je znatno češće od strane pacijenata sa lošim pridržavanjem propisanoj terapiji i praćenjem vrednosti glukoze, i bio je povezan sa višim nivoima HbA1c (Ciechanowski i sar., 2001). Farmaceut poseduje znanja koja mogu pomoći pacijentu u rešavanju i uklanjanju mnogih dilema u dugotrajnom lečenju. Treba uspostaviti bolju komunikaciju, pacijent se mora ohrabriti da pita, kako lekara, tako i farmaceuta, a oni treba da pruže pouzdanu informaciju koja će mu pomoći da poboljša svoju adherenciju u dugotrajnom uzimanju lekova (Čulig i sar., 2009). Zdravstveni radnici – medicinske sestre, lekari i farmaceuti trebali bi prestati pretpostavljati da pacijenti koji ne postavljaju pitanja znaju o svojim lekovima sve što treba znati ili da će sve biti u redu ako i ne znaju, a porodica bi se trebala kod starijih bolesnika aktivno uključiti u praćenje lečenja. Zdravstveni radnici i pacijenti moraju biti obuhvaćeni u odgovarajući sistem upravljanja znanjem. Kontinuirana edukacija, konsultantske te komunikacijske veštine neizostavni su faktori dobre zdravstvene zaštite. Dok dobar odnos između pacijenta i lekara može poboljšati adherenciju, s druge strane mnogi faktori vezani uz zdravstveni tim i sistem mogu imati loš uticaj. To se odnosi na slabo razvijeni zdravstveni sistem s neodgovarajućim ili nepostojećim naknadama za zdravstvene usluge, loš sistem distribucije lekova, prezaposleni zdravstveni radnici, nedostatak povratnih informacija o uspešnosti terapije, kratko vreme savetovanja, nedostatak kapaciteta sistema koji bi omogućili bolju edukaciju pacijenta i osigurali praćenje njihove bolesti, nedovoljno znanje o važnosti pridržavanja terapiji i nepoznavanje intervencija kojim se adherencija može poboljšati (Rose i sar., 2000).

Faktori vezani za zdravstveno stanje su među najznačajnijim i kod pacijenata sa DM tip 2. Otprilike 25-50% pacijenata s hroničnim bolestima ima komorbiditete, često kao rezultat komplikacija glavne dijagnoze. Iako DM tip 2 može da ostane nedijagnostikovano mnogo godina, hronična hiperglikemija povezana je sa disfunkcijom različitih organa, što dovodi do slepila, amputacije ekstremiteta, bolesti bubrega, vaskularne i srčane bolesti. Povećanje mortaliteta otkriveno je u pacijenata obolelih od DM tip 2 sa hipertenzijom u poređenju sa normotenzivnim bolesnicima koji nemaju DM. Isto tako, osobe sa nedijagnostikovanom dijabetesom tipa 2 su takođe sa značajno većim rizikom od koronarne bolesti srca, moždanog udara, i periferne vaskularne bolesti nego pacijenti koji nisu oboleli od DM (The HTA in Diabetes study group, 1993). Pacijenti sa DM tip 2 takođe imaju veću verovatnoću postojanja dislipidemije, hipertenzije i gojaznosti. Posebno je ovo značajno kada je u pitanju stanovništvo Republike Srpske, ako se uzme u obzir da se faktori rizika nisu promenili tokom poslednje dve decenije: jedna petina stanovništva je gojazno

(21,6%), 61,2% ima vrednosti holesterola u krvi ≥ 5 mmol, 57,2% povećan krvni pritisak i pokazano je da više od polovine populacije odraslih ima nizak nivo fizičke aktivnosti (57,9%). Shodno tome, šećerna bolest je bio peti vodeći uzrok smrti među ženama i sedmi među muškarcima u Republici Srpskoj u 2010. godini, a kardiovaskularne bolesti su odgovorne za 53% svih uzroka smrti (Janković S i sar., 2014; Rakić S i sar., 2016). Depresija je povezana sa povećanjem mortaliteta, a posebno onog vezanog za kardiološke bolesti kod bolesnika sa ili bez dijabetesa, nezavisno od sociodemografskih karakteristika, kardijalnih faktora rizika i konkomitantnih somatskih bolesti. Veća je stopa mortaliteta za 54% kod osoba sa depresijom i konkomitantnim dijabetesom, nezavisno od demografskih faktora, stila života i zdravstvenog statusa. Ispitivanje insulinske rezistencije (vodećeg patofiziološkog mehanizma, za koji se pretpostavlja da povezuje depresiju i dijabetes) u toku sprovođenja terapije depresije kod bolesnika sa komorbiditetom moglo bi pružiti nove dokaze o međusobnom uticaju depresije i glikoregulacije. Depresija često ostaje neprepoznata i nelečena kod oko 2/3 bolesnika sa DM tip 2. Tok depresije kod ovih bolesnika je hroničan i kod velikog broja (do 80%) dolazi do egzacerbacije depresije u periodu od pet godina (Stanković i Jašović-Gašić, 2010).

Kada su u pitanju faktori vezani za terapiju kod pacijenata sa DM tip 2, kod primene većeg broja lekova potrebno je revidirati stanje, detaljno ispitati bolesnike koje sve lekove stvarno koriste uzimajući u obzir lekove na recept, lekove u slobodnoj prodaji (bez recepta), vitamine, dijetetske suplemente, homeopatske i biljne pripravke i smanjiti broj lekova na najmanju moguću meru. Mnogi faktori koji utiču na adherenciju pacijenata prema leku i lečenju, nedovoljno su istraženi kao npr. način na koji se lek uzima (jedna doza oralnih antidijabetika dnevno dovodi do znatno veće stope pridržavanja uzimanja lekova od dve ili tri dnevne doze leka) (Paes i sar., 1997). Tako pacijenti koji su uzimali jednom dnevno lekove imali su u poređenju s onima koji su to morali činiti tri puta na dan 22-41% više adherentnih dana. Jednokratno doziranje paralelno s dvokratnim doziranjem rezultiralo je sa 2-44% više adherentnih dana (Saini i sar., 2009). Fiksne kombinacije praktične su za pacijenta jer umesto dva i više lekova uzima samo jedan. Time je smanjena mogućnost pojavljivanja medikacijskih grešaka, a jedna od njih je i neadherencija (Orloff, 2005). Neadherencija takođe može da bude povezana sa nepovoljnim događajima u vezi sa lekovima. Većina pacijenata sa DM tip 2 su gojazni, a neke od aktuelnih terapijskih opcija povezane su sa povećanjem težine i hipoglikemijom. U retrospektivnoj studiji koja je obuhvatala 294 pacijenta, pokazano je da gojazni pacijenti imaju 2,2 puta veće šanse za niskim ili umerenim poštovanjem terapije u poređenju sa pacijentima normalne telesne težine (Dilla i sar., 2008). Druge manje ozbiljne nuspojave, kao što su gastrointestinalni

problemi, mogu takođe da utiču na adherenciju. Stoga, terapiju je potrebno prilagoditi individualnim potrebama pojedinca kako bi se postigla što bolja adherencija i ostvario maksimalni terapijski efekat.

I na kraju faktori vezani za samog pacijenta sa DM tip 2 su sledeći. Somatski faktori kao što su oštećenje vida, oštećenje sluha, kognitivni poremećaji, ograničena pokretljivost i spretnost i otežano gutanje. Psihološko-bihevioralni faktori su: saznanja (znanja) o oboljenju, percepcija rizika/hipohondrija, razumevanje neophodnosti lečenja, očekivanja i stavovi prema lečenju, očekivana dobrobit od lečenja, poverenje i sposobnost da se prati terapijski režim, motivacija, strah od mogućih neželjenih dejstava. Na percepciju pacijentove potrebe za lekom utiču simptomi, očekivanja, dosadašnja iskustva te znanje o bolesti (Horne, 1999). Zabrinutost u vezi s lekovima obično nastaje iz straha zbog nuspojava i narušavanja životnog stila te zabrinutost zbog dugoročnih dejstava lekova i mogućnosti razvoja zavisnosti, a sve je to povezano s negativnim stavom o lekovima i sumnjom da lekari propisuju previše lekova (Horne i Weinman, 1999). Na pacijentovu motivaciju da bude privržen propisanoj terapiji utiče važnost koju on ili ona pridaju terapiji i stepen verovanja da će biti sposoban uzimati lekove na način na koji su mu propisani (Miller i Rollnick, 1999). Poticanje motivacije i jačanje pacijentovog samopouzdanja prilikom samoupravljanja nad propisanom terapijom te edukacija o važnosti pridržavanju terapiji doprinose povećanju adherencije prema propisanoj terapiji. Percepcija efikasnosti u pogledu tretmana može imati značajan uticaj na uspešnost terapije. U studiji kod 49 bolesnika sa tipom 1 i 108 pacijenata sa dijabetesom tipa 2, optimalna glikemijska kontrola i prevencija kardiovaskularnih komplikacija bili su povezani sa pridržavanjem terapije insulinom, antihipertenzivnim lekovima i sniženjem nivoa lipida, kao vežbanjem i dijetom (Broadbent i sar., 2011). Najčešći razlozi za odbijanjem primene insulina su: planovi za promenu zdravstvenog ponašanja (25%), fobija od parenteralne primene leka (13%), negativan uticaj na radnu sposobnost (9%), briga oko dugotrajne upotrebe lekova (9%), neprijatnost (6%), i neverovanje da je insulin potreban (6%).

1.4.2. Metode za određivanje adherencije

U zavisnosti od istraživačkih ciljeva, za merenje adherencije koristi se jedna od metoda iz grupe direktnih (uzimanje leka pod nadzorom, merenje nivoa leka ili metabolita u krvi, biološkog markera u krvi) ili indirektnih metoda (brojanje tableta, primena elektronskih monitora na samom pakovanju leka, dnevnicu pacijenata, stopa ponovnih popunjavanja recepata, upitnici za pacijente, samoizveštaji pacijenata). Različite metode merenja adherencije su opisane u literaturi, ali nijedna

metoda ne smatra se optimalnom, to jest ne postoji „zlatni standard“ za merenje adherencije. Za procenu pacijentove adherencije u uzimanju lekova najbolji bi bio „multi-metod“ pristup koji kombinuje objektivna merenja s metodama koje uključuju pacijentovo „samo-izveštavanje“ (Farmer, 1999). Objektivne strategije su se u početku činile boljim od subjektivnog pristupa, međutim svaka ima nedostatke u procenjivanju adherencije.

1.4.2.1. Direktne metode

Direktne metode merenja su objektivne, ali su postupci složeni i zahtevaju prilične troškove: prikupljanje uzoraka, posebne laboratorije i specijalizovane testove, edukovano osoblje. Rezultate ovih merenja takođe treba znati protumačiti, a imaju i svoja ograničenja. Iako se direktne metode smatraju najtačnijim i mogu se koristiti kao fizički dokaz da je pacijent uzimao lekove, postoje mnogi nedostaci u pogledu njihove koristi. One jednostavno generišu DA/NE rezultat bez otkrivanja bilo kakvog obrasca neadherencije ili njenih uzroka (Farmer, 1999). Testovi takođe mogu biti veoma nametljivi što može izazvati pritisak i anksioznost kod pacijenata.

Kada su u pitanju direktne metode, jedna od njih je uzimanje leka pod nadzorom. Neposredni nadzor uzimanja leka je u praksi sprovodljiv samo u specijalnim ustanovama, s dovoljno edukovanog osoblja. Prednost ove metode je preciznost koja zavisi od veštine samog nadzora, a nedostatak je što je prilagođena jedino zdravstvenim ustanovama koje imaju dovoljno edukovano zdravstveno osoblje. Veština nadzornog osoblja je neophodna jer pacijenti razvijaju različite veštine obmanjivanja, poput zadržavanja tablete ispod jezika ili trikova skrivanja tablete u ruci.

Metabolizam leka treba uzeti u obzir prilikom razmatranja korišćenja metoda merenja nivoa leka ili metabolita u krvi, biološkog markera u krvi. Na primer, neuroleptici i drugi psihijatrijski lekovi mogu se detektovati u krvi čak i dugo nakon prestanka lečenja. Pošto pojedinci variraju u fiziološkom i metaboličkom stanju, nivoi leka u plazmi takođe se razlikuju kada različiti pojedinci uzmu istu dozu istog leka. Osim toga, sama kvantifikacija može biti otežana. Na primer riboflavin, biološki marker, jednostavno se ne može kvantitativno detektovati (Diaz i sar., 2001). Dodatno, interakcije među lekovima kao i interakcije hrane i lekova mogu ometati tačnost ovih metoda. Stoga, ove direktne metode su nepogodne za psihijatrijske pacijente i one pod multidoznim režimima, čak i kada su u bolnici. Ove mere se uglavnom koriste za pacijente koji su na jednodoznoj terapiji ili intermitentnoj administraciji lekova i koji su hospitalizovani (Vermeire i sar., 2001).

Tako je jedna od direktnih metoda merenja adherencije i merenje koncentracije leka ili metabolita u krvi ili urinu. Reč je o objektivnoj metodi koja zahteva specijalne resurse, laboratoriju i

edukovano osoblje, prouzrokuje značajne troškove i neprikladna je za ocenu dugoročnog ponašanja (zavisi od poluvremena eliminacije leka ($T_{1/2}$)). Merenje koncentracije leka u plazmi uprkos svojoj prividnoj objektivnosti ima većih interpretativnih teškoća i to zbog toga što većina lekova koji se danas propisuju imaju poluvreme raspada u plazmi 12 sati ili manje. To relativno brzo raspadanje ograničava merenje koncentracije leka u plazmi iz dva razloga. Prvi razlog proizilazi iz osnova farmakokinetike. Izmerena koncentracija leka u plazmi u određenom trenutku odražava doziranje leka u periodu koji je prethodio, a koji odgovara vremenu koji je 3-4 puta duži od vremena poluraspada leka, što je onda za većinu lekova period od 36-48 sati. Drugi razlog leži u tome što se period od 36-48 sati pre vađenja krvi podudara sa posebnim periodom pacijenta koji inače redovno preskaču uzimanje lekova, a koji par dana pre dogovorenog pregleda kod doktora redovno uzimaju propisanu terapiju. Pacijenti obično poprave svoje ponašanje tokom upotrebe leka, pet dana pre i posle susreta sa zdravstvenim radnikom, u poređenju sa preostalim 20 dana u mesecu (kada ne uzimaju redovno terapiju), u fenomenu poznatom kao „adherencija belog mantila” („White Coat Adherence”) i to predstavlja glavnu smetnju kod interpretacije izmerenih koncentracija leka u plazmi kao prediktora kvaliteta uzimanja dogovorene terapije (Rosenthal i sar., 2002; Cox i sar., 2007; Khanderia i sar., 2008). Naravno ukoliko je izmerena koncentracija nula ili jako niska, a nema dokaza o izuzetnom brzom klirensu leka iz plazme, može se zaključiti da pacijent u periodu koji je 3-4 puta duži od vremena poluraspada leka u plazmi nije uzeo niti jednu ili samo poneku dozu leka. Za neke lekove koji imaju značajno duže poluvreme raspada, izmerena koncentracija leka u plazmi označava ukupni unos leka kroz odgovarajući duži period ali i dalje time ne dobijamo informacije o tome kada je došlo do preskakanja doze leka i drugih grešaka u uzimanju leka. Prema Modi i saradnicima (2012) adherencija je iznosila u proseku 88% i 86% pre i posle posete, odnosno, opala je na 67% mesec dana posle posete. Ovo ukazuje na to da lažna privrženost može postojati i to treba uzeti u obzir. U idealnom slučaju, zdravstveni radnici ne bi trebalo da informišu pacijenta o datumu posete da bi se smanjila ova prepreka (Downie, 2000).

Merenje bioloških markera u krvi je takođe objektivna direktna metoda za merenje adherencije. Netoksični biološki markeri dodaju se leku i njihova prisutnost u krvi ili urinu dokazuje da je pacijent nedavno uzeo lek. Ni ovaj pristup nije bez nedostataka jer na rezultat ispitivanja mogu uticati različiti individualni faktori kao što su način ishrane, apsorpcija i stepen izlučivanja (Vitolins i sar., 2000). Na nivo biološkog markera mogu uticati i drugi faktori (npr. specifična dijeta za dijabetičare, dijeta za redukciju holesterola), telesna aktivnost, dodaci prehrani. Merenje bioloških

markera je komplikovano i ponekad skupo (posebni testovi, invazivnost), pa je zbog toga važno prikladno situaciji odlučiti jesu li troškovi isplativi u pojedinom slučaju.

1.4.2.2. Indirektne metode

Indirektne metode su jeftinije i jednostavnije za provođenje, ali u značajnoj meri zavise od saradnje pacijenta. Indirektne metode merenja adherencije uključuju komunikaciju s pacijentom, što ujedno utiče pozitivno na odnos između lekara i pacijenta koji se uvek pokazuje kao ključan za unapređenje adherentnog ponašanja prema propisanim lekovima.

Jedna od indirektnih metoda određivanja adherencije je brojanje tableta. To je objektivna metoda čiji je glavni nedostatak što ostaje nepoznato da li je pacijent stvarno uzeo lekove, kao i vreme uzimanja leka. Nadalje, iako se može koristiti za različite formulacije, kao što su tablete, kapsule, i inhalatori, ovaj pristup je neostvariv u situacijama kada okolnosti nalažu da je administracija leka prepuštena pacijentu (u slučaju kada pacijent kontroliše analgeziju), medicinskoj sestri ili staratelju, nasuprot lekovima koji treba da budu primenjeni u skladu sa fiksnim (obično dnevnim) rasporedom. To ne znači da pacijent može primenjivati lek koliko želi već u propisanoj dozi ukoliko je potrebno. Ovakav pristup ne podrazumeva i nikada ne treba da omogući prekoračenje maksimalne dnevne doze (Vik i sar., 2004). Uklanjanje tačnog broja doznih jedinica iz bočice ne znači da je pacijent dosledan u doznom režimu (van Onzenoort i sar., 2010). Osim što brojanje tableta nije metoda koja može da okarakterise obrazac adherencije, takođe nije u stanju da identifikuje uzroke (Farmer, 1999). Ova metoda je jednostavna, pacijent se zamoli da na sledeći pregled donese svoju bočicu s lekovima ili se brojanje tableta vrši prilikom dve kućne posete pacijentu obično u razmaku od mesec dana. Međutim, pacijenti mogu odbaciti neiskorišćene tablete što često i rade. Takvo ponašanje može se otkriti, ali ne i ispraviti tako da im se u bočicu stavi 50-100% više doza nego što je potrebno za istraživani vremenski interval i u 20 % slučajeva pacijenti će vratiti praznu ili gotovo praznu bočicu. Ukoliko pacijent vrati većinu tableta koje su mu date lako se može zaključiti da nije uzimao lek kako je propisano, ali vraćanje pune bočice događa se vrlo retko (Matsui i sar., 1994). Ova metoda se često koristi se u kliničkim istraživanjima. Brojanje tableta pokazuje veću preciznost upoređujući sa drugim subjektivnim metodama. Tako na primer, studija na slučajnom uzorku od 238 pacijenata sa DM tip 2 sprovedena je u četiri jedinice porodične medicine u Meksiku, korišćenjem indirektna metode brojanja tableta prilikom dve kućne posete (Martínez i sar., 2008). Prilikom prve kućne posete pacijentu zapisan je broj tableta svih propisanih antidijabetičnih lekova, a u drugoj poseti su izbrojane preostale tablete da bi se odredio procenat

uzetog leka. Pacijenti su klasifikovani sa dobrom adherencijom ako je uzeto 90% do 105% od propisanog leka, dok pacijenti koji su bili sa manje od 90% ili više od 105% su klasifikovani sa lošom adherencijom. Procenat adherencije je izračunat deljenjem razlike broja tableta izbrojanih u prvoj kućnoj poseti i preostalih u drugoj poseti sa brojem tableta propisanih za dati interval, i množenjem rezultata sa 100 (Mason i sar., 1995). U drugom sličnom radu, u periodu od 2 meseca merena je adherencija kod 19 pacijenata sa DM tip 2 tretiranih glimepiridom i glibenklamidom bez primene insulina, takođe metodom brojanja tableta. Kako je na samom početku ispitivanja stavljeno više tableta u bočicu i prekomerna potrošnja leka je mogla biti određena. Metoda je sprovedena kada su pacijenti prilikom druge posete pokazali lekaru svoju bočicu sa lekom. Adherencija metodom brojanja tableta je definisana kao broj tableta uklonjenih iz bočice leka podeljen sa propisanim brojem tableta (izražena u procentima) (Winkler i sar., 2002).

Elektronski monitori se ubrajaju u vrlo precizne metode merenja, ali se ne mogu podesiti za mnoge dozne forme i pakovanja koja se koriste u rutinskoj terapiji (Donohue, 2006; Marshall i Erossman, 2006). Ovi uređaji dele neke zajedničke karakteristike: snimljene doze i sačuvane podatke o adherenciji; audiovizuelne podsetnike da signaliziraju vreme za sledeće doze; digitalne displeje; nadgledanje u realnom vremenu; i povratne performanse adherencije (Checchi i sar., 2014). Iako nisu sve ove funkcije dostupne u svim uređajima, snimanje performanse adherencije je od suštinskog značaja za analizu i prilagođavanje odgovarajuće intervencije. Iako se brojanje tableta zasniva na sličnim pretpostavkama kao najčešće korišćeni elektronski uređaji za praćenje redovnosti uzimanja terapije (medication event monitoring system (MEMS)) što znači da je uklanjanje dozne jedinice ekvivalentno uzimanju leka, brojanje tableta ne generiše uzorak uzetog leka kao MEMS, koja se smatra najobjektivnijom metodom. Potrebno je, naime, pripremiti specijalna pakovanja lekova, što nije jeftino i moguće je u ograničenim uslovima poput kliničkih istraživanja. Elektronski uređaj zabeleži sat i datum kada je otvorena posuda s lekom što nam bolje opisuje način na koji pacijent uzima lekove. Iako su različiti modeli dizajnirani decenijama osnovni princip ovog sistema je da kad je god lek uklonjen iz bočice, ugrađeni mikroprocesor snimi vreme i datum, pod pretpostavkom da je pacijent uzeo specifičnu dozu u tom trenutku. Ova objektivna mera pokazala je veliku preciznost u nekoliko studija (Svarstad i sar., 1999). Ona pomaže u otkrivanju da li je neadherencija sporadična ili dosledna ili bilo koji drugi abnormalni način uzimanja leka i u mogućnosti je da detaljno odredi broj dnevnih doza u bilo kojoj delimično adherentnoj situaciji. Ove karakteristike čine MEMS više korisnim od biohemijskih merenja i samoizveštavanja pacijenata (Farmer, 1999). Osim toga, tendencija obmanjivanja je niža nego kada se koristi brojanje tableta kad pacijent mora da otvori

bočicu svaki dan u isto vreme ukoliko želi da uzme lek i da garantuje da se isti obrazac adherencije zabeleži (Diaz i sar., 2001). MEMS je zamenio brojanje tableta kao referentni standard za validaciju drugih metoda adherencije devedesetih godina prošlog veka (Farmer, 1999). Uprkos činjenici da je više napora potrebno da bi se stvorila lažna slika o pridržavanju, nema garancija da pacijent to ne bi uradio. Osim namernog obmanjivanja sistema, pacijenti mogu slučajno aktivirati bočicu bez uzimanja leka (Farmer, 1999). To može dovesti do precenjivanja u adherenciji. Pacijenti mogu preneti lekove u drugu posudu ili mogu da ne nose lekove sa sobom (Farmer, 1999; Diaz i sar., 2001). Ova metoda može da dovode kod pacijenata do anksioznosti, stresa i somatskih žalbi u nekim slučajevima (Farmer, 1999). Zabeleženi su veliki troškovi po pacijentu koji su bili potrebni da se završi šestomesečna studija koja procenjuje adherenciju prema terapiji kod pacijenata sa šizofrenijom ili šizoafektivnim poremećajima. Ovi autori takođe pominju i druge praktične probleme, uključujući i teškoće u koordinaciji saradnje sa apotekama i potrebe da se podstakne pacijent na pravilnu upotrebu (Diaz i sar., 2001). Nepravilna upotreba MEMS-a može dovesti do lažne kategorizacije pacijenata kao neadherentnih (van Onzenoort i sar., 2010).

Dnevnici pacijenata predstavljaju koristan izvor informacija za lekara, a takođe i podsetnik za pacijenta. Međutim nije pouzdana metoda s obzirom na greške i eventualna prilagođavanja. Ovo je jedini samoizveštavajući postupak koji dosledno dokumentuje kako pacijent prati propisani režim. Međutim, precenjivanje je vrlo često i prosečno 30% više unosa u dnevnik se događa što je pokazano prilikom poređenja sa različitim rezultatima MEMS podataka (Farmer, 1999). Autori takođe pominju i druge faktore koji mogu da doprinesu nepouzdanosti, uključujući i nemogućnost da se sprovede procena ukoliko pacijent ne vrati dnevnik ili prijavi "pogrešno" povećanje adherencije od faze praćenja u fazu samoprocene (Straka i sar., 1997).

Intervju sa pacijentima od strane lekara je obično jednostavan za korišćenje, jeftin subjektivni metod za procenu adherencije pacijenta (Farmer, 1999). Pacijenti mogu biti zamoljeni da procene svoje ponašanje pri uzimanju lekova, naime, koji procenat doze im može nedostajati u određenom periodu ili frekvenciju kojom su u stanju da prate režim doziranja. Alternativno, pitanja mogu biti zasnovana na znanju pacijenta o ličnom propisanom režimu, uključujući ime leka, raspored i indikacije. Zdravstveni radnici onda procenjuju njihove odgovore da se utvrdi nivo adherencije. Međutim, autori takođe izjavljuju da postoje ograničeni dokazi o vezi između znanja pacijenta o njihovom režimu doziranja i stvarne adherencije (Vik i sar., 2004). Pored tradicionalnog pristupa gore opisanog, motivacioni intervju ima povećanu popularnost u kliničkoj praksi. To kombinuje određivanje adherencije i naknadnu intervenciju u jednom postupku. To ne meri i

procenjuje samo adherenciju, već interveniše ako postoji bilo kakav slučaj neadherencije. U istraživanju Miller i Rollnick (1991) definisan je kao direktan pristup pacijentu za pomoć i podsticanje promene u ponašanju. U početku je dizajniran za borbu protiv zloupotrebe psihoaktivnih supstanci, što ima za cilj da identifikuje otpornost pacijenta na promene i njihovo motivisanje putem saveta i ispitivanja (Kavookjian, 2011). U meta-analizi, Rubak i saradnici (2005) ukazuju da pomoću sposobnosti da kombinuje identifikaciju uzroka neadherencije i naknadne intervencije, motivaciono anketiranje prevazilazi tradicionalne savete.

Merenje ponovne realizacije receptata je objektivna metoda čiji je nedostatak nepostojanje dokaza o korelaciji sa propisanom dozom. Merenje ponovne realizacije recepta je značajan indikator i predstavlja jednostavan pristup, koji vrlo dobro ukazuje na obrazac ponašanja pacijenta prema propisanim lekovima. Kada se u korelaciju stavi datum ponovne realizacije i propisane doze, vidi se da su neki pacijenti vrlo zabrinuti zbog potencijalne nestašice pa dođu na vreme u apoteku, drugi dođu izvan zakazanog datuma. Razlog tome može biti ne pretjerana briga prema farmakoterapiji ili zaboravnost. I ovde je jako bitna neposredna komunikacija s pacijentom, kao jedan od ključnih faktora koji utiču na adherenciju.

Baze podataka u apoteci mogu se koristiti za proveru prevremenog prekida terapije ili uzimanja lekova na način koji nije u skladu sa onim kako je preporučeno. Korišćenjem farmaceutskih baza podataka možemo dobiti uvid kada je lek prvi put preuzet u apoteci, kada ga treba ponovo uzeti ukoliko se pacijent pridržava uputstava o pravilnom uzimanju terapije te kada je pacijent prestao preuzimati lek u apoteci. Takve informacije mogu biti nepotpune, jer bolesnici mogu koristiti više od jedne apoteke pa podaci nisu ažurirani. Problem ovog pristupa je i što preuzimanje leka u apoteci ne znači da pacijent koristi taj lek. Jedna od prepreka vođenja baza podataka u apotekama je da one zavise od informatičke tehnologije, koja je nedostupna u mnogim zemljama i merenje adherencije putem apotekarskih zapisa služi samo prilikom merenja adherencije kod dugotrajnih terapija.

Sledeći indirektni metod jesu upitnici. Prema radu Nguyen i sar. (2014), identifikovane su 43 validirane samoizveštavajuće skale tj. upitnici adherencije, isključujući one koji nisu na engleskom jeziku. Upitnici su pokazali priličnu korist u istraživanju populacije (kohorte) pacijenata. Takođe, autori su kategorisali skale u 5 glavnih grupa koje procenjuju sledeće: samo ponašanje prema uzimanju lekova; i ponašanje prema uzimanju lekova i prepreke za adherenciju; samo prepreke za adherenciju; samo verovanja vezana sa adherencijom prema terapiji; kao i barijere i verovanja udružena sa adherencijom. Upitnik za pacijente jeste indirektna metoda sa jednostavnom

primenom, pogodna za zdravstvene ustanove. Međutim, neophodno je validirati upitnike koji moraju imati prihvatljiv opseg unutrašnje konzistencije. Kako se danas suočavamo sa značajnom populacijom pacijenata s komorbiditetima, otvoren je prostor za prilagođavanje postojećih upitnika. Ponaša li se bolesnik jednako prema svakoj svojoj bolesti u slučaju komorbiditeta? Ograničena istraživanja adherencije među hroničnim pacijentima sprovedena u Zagrebu ukazala su na postojanje dva trenda: ako se radi o monoterapiji svi se hronični bolesnici jednako ponašaju, ako se radi o dve ili više bolesti ukupna adherencija se smanjuje (Čulig i Lepp'ee, 2014). Tako se lakše postavljaju ciljevi za intervencijama prilagođavanjem postojećih upitnika sa željom da se poboljša opšta saradnja pacijenata (Morisky i sar., 2008). Upotreba standardizovanih upitnika koji procenjuju karakteristike i osobine pacijenta jedna je od metoda koja se pokazala kao loš pokazatelj za ocenu stepena adherencije. Međutim, upitnici koji procenjuju ponašanje pacijenta u specifičnim preporukama za uspešnije lečenje (npr. upitnik o frekvenciji i kvalitetu obroka u svrhu boljeg kontrolisanja gojaznosti) mogu biti bolji pokazatelji stepena adherencije.

Jedna od najčešće korišćenih jeste Moriskyjeva skala za merenje adherencije. Originalna skala s četiri pitanja objavljena je prvi put 1986. godine u naučnom radu *Self-reported Medication Taking Scale* (Morisky, Green, and Levine, 1986). Ova tzv. Moriskyjeva skala sa 4 pitanja (Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4)) imala je kao što sam naziv govori četiri pitanja i mogući odgovori bili su da/ne. MMAS-4 danas se koristi samo za klinička ispitivanja kao neformalna pomoć pri određivanju stepena adherencije (Morisky, 2010). Iz prethodne skale s četiri pitanja razvila se skala s osam pitanja (MMAS-8) (Morisky, 1990). Pitanja su formulisana tako da se izbegnu da/ne odgovori kako bi se iz njih moglo saznati više o ponašanju i sklonostima pacijenta. Pitanja poput: „Zaboravite li nekada uzeti svoju terapiju?” ili “Jeste li kad imali problema s pamćenjem imena, doze i vremena uzimanja svoje terapije?” ne pružaju dovoljnu informaciju zašto pacijent zaboravlja uzeti svoju terapiju. Skala s osam pitanja meri pacijentovo ponašanje za svaki pojedini lek. Dolazimo do mogućeg razloga njegove zaboravnosti te se tako možemo usredsrediti na uzrok problema – neadherencije. Skala se sastoji od osam pitanja s odgovorima *da/ne* te su pitanja formulisana tako da daju mogućnost nastavka razgovora na svako od pitanja. Jedino na osmo pitanje pacijent ima mogućnost odabira za jedan od pet odgovora. Prvenstveno kreiran za određivanje adherencije kod pacijenata sa hipertenzijom, a uz kontrolne podatke krvnog pritiska, MMAS-8 je u mogućnosti da identifikuje neadherenciju i pomogne kontrolu krvnog pritiska (Morisky i sar., 2008). Međutim, MMAS-8 je takođe potvrđen sa izvanrednom valjanosti i pouzdanosti u pacijenata sa

drugim hroničnim bolestima (Tan i sar., 2014). Kao rezultat toga, verovatno je najviše prihvaćena mera samoizveštavanja za određivanje adherencije.

Kratki upitnik o lečenju (Brief Medication Questionnaire) ispituje i ponašanje pacijenta prema uzimanju leka i prepreke za adherenciju. Ovaj upitnik procenjuje koliko su pacijenti uzeli od svakog propisanog leka u proteklih nedelju dana, efikasnost lekova i druge karakteristike, kao i prepreke pacijenata za uzimanje lekova. Mogućnost samostalnog popunjavanja upitnika od strane pacijenata kao i mogućnost praćenja režima doziranja više lekova, jednostavna obuka ispitivača za sprovođenje upitnika, čini ovaj upitnik popularnim među zdravstvenim radnicima. Prvenstveno je bio predložen kod pacijenata sa dijabetesom i depresijom.

Hill-Bone skala (Hill-Bone Compliance Scale) za procenu adherencije i prepreke za adherenciju, ima ograničenje jer je kreiran prvenstveno samo za pacijente sa antihipertenzivnim lekovima. Kada je prvi put dizajnirana, pokazala je visoku internu konzistentnost (Kim i sar., 2000; Lambert i sar., 2006) Autori takođe opisuju da Hill-bone skala ima bolje performanse za crno stanovništvo nego druge populacije (Krousel-Wood i sar., 2013).

SEAMS skala (The Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS)) sastoji se iz 13 pitanja. Služi za ispitivanje prepreka za adherenciju prema terapiji koja se koristi za lečenje hroničnih oboljenja. SEAMS skala se smatra odličnim samo-izveštavajućim postupkom merenja adherencije u hroničnim bolestima.

MARS skala (Medication Adherence Report Scale (MARS)) ispituje i stavove i prepreke za adherenciju (Nguyen i sar., 2014) Može da ispita ponašanje prema uzimanju lekova i stavove prema lekovima sa višim vrednostima validnosti i pouzdanosti. Sastoji se od 10 pitanja sa jednostavnim bodovanjem za procenu adherencije, odnosa prema lekovima, i kontrolu opšte bolesti koji se odnose za period od prethodnih 7 dana (Thompson i sar., 2000). Kreiran je i prvi put validiran za pacijente sa šizofrenijom (Thompson i sar., 2000). Ova skala je ograničena za upotrebu kod pacijenata sa hroničnim mentalnim bolestima.

Postoji mnogo metoda za merenje adherencije, ali postoji potreba i za daljim istraživanjem jer idealna metoda nije otkrivena (Clifford i sar., 2014). Pošto ne postoji idealna metoda za određivanje adherencije, najbolje je da istraživači koriste više od jedne metode da bi dobili rezultate najpribližnije realnim. Odabirom dve ili više metoda za određivanje adherencije dozvoljava se da prednost jednog načina kompenzuje pretpostavljene nedostatke i da preciznije obezbedi informacije potrebne za određivanje nivoa adherencije. Studija koja je koristila ovaj pristup gde je merena adherencija prema inhibitorima HIV protease, pokazuje da je upotreba MEMS, brojanja tableta i

intervjua sa pacijentima od strane lekara efikasnija nego kada se svaka metoda primenjuje zasebno (Liu i sar., 2001). Koristeći više mera sa istim izvorima grešaka, kao što su dve subjektivne mere, ne može se predvideti nivo adherencije (Llabre i sar., 2006). Troškovi i praktičnost ovog pristupa u kliničkoj okruženju mogu da budu smetnja. Stoga, prilikom izbora uključenja vrste metoda za određivanje adherencije, istraživači bi trebalo da uzmu u obzir potencijalne greške, sposobnost da se prevaziđu nedostaci, i praktičnost koju treba izvršiti u ciljnoj populaciji. Iako je MEMS poznat po svojoj visokoj tačnosti, precenjivanje adherencije se i dalje dešava kada se koristi ovaj metod. Stoga, neke studije koriste druge vrste metoda za određivanje adherencije osim MEMS, poput brojanja tableta, da potvrde dobijeni rezultat i minimiziraju neslaganja (van Onzenoort i sar., 2010). Subjektivne metode (indirektne metode) su korisne u određivanju stavova i prepreke za adherenciju ili predviđanju neadherencije. Objektivne metode (direktne metode) daju tačnije podatke o tome kako se pacijenti pridržavaju svog režima lečenja.

1.4.3. Adherencija prema antidijabetičnim lekovima kod pacijenata sa DM tip 2

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije adherencija prema terapiji kod hroničnih bolesti u razvijenim zemljama je u proseku oko 50% (WHO). Adherencija je obično niža kod pacijenata sa hroničnim bolestima u odnosu na pacijente sa akutnim stanjima, jer se nakon šest meseci terapije beleži brži pad adherencije. Međutim, oko dvadeset novijih studija u nekoliko poslednjih godina pokazuju drugačije vrednosti adherencije prema oralnoj antidijabetičnoj terapiji od 65-85% (Schechtman i sar., 2002; Spoelstra i sar., 2003). Adherencija se obično smatra optimalnom kada pacijenti uzimaju najmanje 80% njihovog propisanog leka, ali cut-off (granična vrednost) može biti do 90% prema nekim studijama (Carro i sar., 2004; Donnan i sar., 2002).

U retrospektivnim studijama određivanja adherencije kod pacijenata sa DM tip 1 koji su lečeni samo insulinom, adherencija je iznosila 62% za hronične i 64% za tek početne korisnike insulina (Cramer, 2004). Prema studiji kod 1099 pacijenata koji su koristili samo insulin, prosečna adherencija prema insulinskoj terapiji je bila 71% (merena kao procenat broja dana u godini kada su bili pokriveni insulinom) (Donnelly i sar., 2007). Kada je u pitanju DM tip 2, desetogodišnje praćenje velikog broja pacijenata koji su tek započeli terapiju insulinom pokazalo je da 80% pacijenata obolelih od DM tip 2 nastavlja sa primenom insulina i u naredna 24 meseca (Brown i sar., 1999). U prospektivnoj studiji kod 100 insulin zavisnih odraslih pacijenata sa tipom 2 dijabetesa, 33% nisu bili voljni da koriste insulin usled zabrinutosti u vezi hipoglikemije, zbog stalne potrebe za insulinskom terapijom, nedostatak fleksibilnosti i osećaja neuspeha terapije (Larkin i sar., 2008).

Kod pacijenata na oralnoj antidijabetičnoj terapiji, pregledom jedanaest retrospektivnih studija sprovedenih između 1966. i 2003. godine, adherencija (definisana u ovim studijama kao uzimanje 90% propisanih lekova) koja je praćena tokom 6-24 meseca kretala se od 36% do 93% (Cramer, 2004). Praćenje adherencije korišćenjem elektronskih monitora pokazalo je da pacijenti uzimaju 61-85% propisanih doza oralnih antidijabetičnih lekova (García-Pérez LE i sar., 2013). Određivanje adherencije pomoću MEMS sprovedeno je i u studiji kod 47 pacijenata obolelih od DM tip 2, i 47% pacijenata su bili neadherentni prema terapiji kada je kao metoda korišten MEMS, 29% kod brojanja tableta, a 31% kada je korišteno samo-izveštavanje (Mason i sar, 1995; Matsuyama i sar., 1993). Sa druge strane, koristeći samo-izveštavanje o adherenciji praćenjem 11 896 pacijenata koji su koristili jedan ili dva oralna antidijabetična leka pokazano je da samo 46% pacijenata pokazuje optimalnu adherenciju (Guillausseau, 2003). U novijim retrospektivnim studijama kod 2741 pacijenata na oralnoj antidijabetičnoj terapiji ukupna adherencija određivana pomoću elektronskih monitora je bila 81%, a 65% pacijenata je pokazalo dobru adherenciju što znači da su ti pacijenti uzeli više ili tačno 80% propisane terapije (Rozenfeld i sar., 2008). Ove varijacije u proceni adherencije između različitih studija zavise od brojnih faktora. Prvo, zavise od vrste metode za određivanje adherencije, potom od populacije pacijenata, odnosno socio-ekonomskih uslova, kao i razlika u vrednosti cut-off tačke koja se koristi za definisanje adherencije. Retrospektivna studija koja je pratila ranu neadherenciju koristeći podatke iz elektronskih medicinskih zapisa, zabeležila je pad adherencije sa 90% na 73% nakon prvih 6 meseci terapije (Trinacty i sar., 2009).

Stope adherencije su bile niže kod primene insulina nego kod oralnih antidijabetika (73-86%) i to kod hroničnih korisnika insulina kao i kod tek početnih korisnika insulina (Rajagopalan i sar., 2003). Sa druge strane, u ispitivanju 294 bolesnika sa tipom 2 dijabetesa u Španiji, pacijenti su izvršili samoocenjivanje nivoa adherencije koristeći upitnik (Yurgin i sar., 2008). Najveća adherencija je zabeležena kod pacijenata koji koriste samo insulin (67%), dok je najniža bila kod pacijenata koji koriste insulin i neki oralni antidijabetični lek (39%).

Što je veći broj recepata, odnosno propisanih lekova, adherencija je lošija. Prema proceni koja se provodi u SAD (Sjedinjenim Američkim Državama) gde je određivan broj propisanih recepata u periodu od 1991-2001 godine, broj pacijenata sa najmanje pet propisanih recepata porastao je sa 18,2 na 29,9% (Grant i sar., 2004). Za lečenje dijabetesa i pratećih komplikacija može da se koristi i do deset tableta dnevno (Gaede i sar., 2003), te ta kompleksnost tretmana umnogom utiče na nivo adherencije (Mateo i sar., 2006). Na primer, u studiji kod pacijenata koji koriste

bisfosfonate u terapiji osteoporoze, sa razvojem pratećih komorbiditeta, uključujući i dijabetes, pokazano je smanjenje adherencije prema terapiji bifosfonatima (Curtis i sar., 2009).

Iako pacijenti oboleli od DM tip 2 lečenje dijabetesa najčešće počinju metforminom, da bi se održala glikemijska kontrola neophodno je uvesti više od jednog leka. Većina studija pokazuje da nivo adherencije opada ukoliko se broj lekova u terapiji povećava (Thayer i sar., 2010). Elektronski monitoring pokazuje da se adherencija smanjuje uzimanjem većeg broja doza oralnih antidijabetičnih lekova dnevno (Claxton i sar., 2001). Trenutno, postoji veliki broj kombinacija fiksnih doza lekova za lečenje hiperglikemije kod pacijenata obolelih od DM tip 2 koji pojednostavljaju primenu i pozitivno utiču na adherenciju pacijenata u poređenju sa ekvivalentnim kombinacijama odvojenih tableta (Bailey i Day, 2009). Pacijenti koji koriste kombinacije fiksnih doza lekova manje upotrebljavaju zdravstvene resurse, imaju niže troškove zdravstvene zaštite, a životni vek im je duži u poređenju sa onima koji koriste kombinacije sa pojedinačnim dozama (Hutchins i sar., 2011). Podaci iz intervjua sa lekarima ukazuju da je odluka o propisivanju kombinacija fiksnih doza bila povezana sa povećanjem zadovoljstva lečenja kod pacijenata (Benford i sar., 2012). Broj doza koje pacijenti oboleli od DM tip 2 koriste dnevno takođe utiču na adherenciju, tako da pacijenti sa režimom doziranja jedanput na dan imaju višu adherenciju (61%) u odnosu na pacijente sa režimom doziranja dvaput dnevno oralnim antidijabetičnim lekovima (52%) (Dezzi i sar., 2002). Studija koja je obuhvatila 4.802 pacijenta zabeležila je da smanjenje višestruke primene lekova od 69,5% na 56,8% i povećanje doziranja jedanput na dan od 12% na 58,4% dovodi do povećanja sa 44% na 69,5% pacijenata koji postižu optimalno pridržavanje terapiji nakon 6 meseci (Guillausseau PJ, 2004). U jedanaest studija takođe je dokazano da doziranje jednom nedeljno dovodi do povećanja adherencije za 8,8-12% u odnosu na doziranje jedanput na dan (Kruk i Schwalbe, 2006). Anketiranjem 1.516 pacijenata sa tipom 2 dijabetesa, 46,8% anketiranih je prijavilo da bi radije jedanput nedeljno aplikovali sebi insulin, nego koristili režim doziranja jedanput na dan (Polonsky i sar., 2011). Jedna studija zabeležila je adherenciju od 79% za režim doziranja jedanput na dan, 66% za režim doziranja dvaput dnevno, a 38% za doziranje tri puta na dan kada su u pitanju oralni antidijabetični lekovi (Paes, 1997). Lekovi su uzimani u propisano vreme kod režima doziranja jedanput na dan u 77% slučajeva, dok je to 41% kod dvaput, a samo 5% kod režima doziranja lekova triput na dan za lečenje DM tip 2. Međutim 33% pacijenata koristi više lekova nego što je propisano, a to su pre svega pacijenti čiji se lekovi doziraju jednom dnevno. Pacijenti moraju u potpunosti shvatiti propisani režim, i mora imati pouzdan sistem za praćenje leka koji je uzet, jer na nivo adherencije takođe utiče i shvatanje propisanog režima lečenja koji lekari

često precenjuju. U studiji koja je provedena na 408 pacijenata, zabeleženo je da 50% imaju ograničeno poznavanje medicinskih termina i pojmova (na primer: stabilan krvni pritisak) i/ili instrukcija, kao na primer za doziranje. Adolescenti (10-20 godina starosti) će verovatno biti u kategoriji sa najnižim pridržavanjem terapiji i najvišim nivoom HbA1c u odnosu na mlađe i starije pacijente (Johnson i sar., 1999; Burkhart i sar., 2001).

Razlozi za neadherenciju prema terapiji uključuju starosnu dob, percepciju i trajanje bolesti, složenost režima doziranja, politerapiju, psihološke faktore, bezbednost, toleranciju i troškove. Mere za povećanje adherencije prema terapiji kod DM tipa 2 uključuju smanjenje složenosti režima doziranja, korišćenje lekova sa poboljšanim profilom bezbednosti, edukacijske inicijative, poboljšanje komunikacije lekar-pacijent i socijalnu podršku, što sve značajno može pomoći da se smanje troškovi lečenja.

1.5. Kvalitet života

Cilj u lečenju bolesnika sa dijabetesom je regulacija nivoa glukoze, postizanje zadovoljavajuće metaboličke kontrole i obezbeđivanje što boljeg kvaliteta života. Naime, adekvatna terapija za DM doprinosi boljoj kontroli glikemije čime se smanjuju komplikacije povezane sa DM i samim tim pozitivno utiče na kvalitet života pacijenata (Kleefstra i sar., 2005). Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije kvalitet života (Quality of life) je individualna percepcija pojedinca o svom položaju u životu u kontekstu kulture i sistema vrednosti u kome živi i u odnosu na svoje ciljeve, očekivanja, standarde i razmišljanja (The World Health Organization). Kvalitet života sa zdravstvenog aspekta (Health-related quality of life) može da se definiše kao stepen do kojeg je nečije uobičajeno ili očekivano fizičko, socijalno i emocionalno blagostanje (kvalitet života) narušeno njegovim zdravstvenim stanjem i/ili njegovim lečenjem (Finkelstein i sar., 2009). Kvalitet života i adherencija su povezani u literaturi o dijabetesu. Uočeno je, da kod pacijenata sa hroničnim bolestima kao što je DM, koji su adherentniji prema antidijabetičnim lekovima može doći do poboljšanja kvaliteta života i obrnuto (Saleem i sar., 2012).

1.5.1. Upitnici za određivanje kvaliteta života

Kada je u pitanju sam kvalitet života, objektivnost u njegovoj evaluaciji pokušava se postići korišćenjem odgovarajućih instrumenata procene odnosno upitnika. Upitnici koji se koriste u tu svrhu se mogu podeliti na: (1) generičke i (2) specifične. Kada su u pitanju generički upitnici, nedostatak im je što ne omogućavaju procenu aspekata specifičnih za jedno ili jednu grupu oboljenja, te su im senzitivnost i diskriminatorna sposobnost manje u odnosu na specifične upitnike. Oni odražavaju stepen oštećenja zdravlja kako ga doživljava sam bolesnik. Glavna prednost opštih upitnika je da se težina bolesti, to jest stepen oštećenja zdravlja kod različitih medicinskih stanja, odnosno bolesti može porediti. Na primer, može se porediti težina bolesti koju ispoljavaju oboleli od rinitisa i astme (Bousquet i sar., 1994). Generički upitnik koji je najčešće u upotrebi je Upitnik o kvalitetu života (Short Form 36 Health Survey (SF-36v2)) koji se koristi za procenu bazičnih vrednosti kvaliteta života i može se koristiti za poređenje ishoda lečenja pacijenata sa različitim oboljenjima i poređenje sa zdravom populacijom. Popunjava ga sam pacijent. Sastoji se od 36 pitanja od kojih se 35 koristi u formiranju osam skala kvaliteta života: (1) fizička funkcionalnost; (2) fizička sposobnost; (3) bolovi u telu; (4) opšte zdravlje; (5) vitalnost; (6) socijalna funkcionalnost; (7) mentalne sposobnosti i (8) mentalno zdravlje. Viši skor u skali ukazuje na bolje zdravstveno stanje. Osam skala kvaliteta života su sumirane u dve dimenzije kvaliteta života: (1) dimenzija fizičko zdravlje i (2) dimenzija mentalno zdravlje. Drugi generički upitnik koji se često poredi sa SF-36 jeste Skala kvaliteta blagostanja (Quality of Well-Being Scale (QWB)). Postoje dve verzije ovog upitnika. Originalna je dizajnirana tako da je popunjava osoba koja anketira. Druga verzija dizajnirana je tako da je sam pacijent popunjava. The Rand Quality of Well-Being Scale Self-Administered (QWB-SA), sličan SF-36, ima za cilj da sveobuhvatno proceni vezu zdravlja i dobrobiti ili blagostanja i kvaliteta života. Sadrži skale dizajnirane da odrede akutne i hronične emocionalne i fizičke simptome, mobilnost i fizičku aktivnost. Kvalitet života procenjen upitnikom QWB deo je sistema QALY (Quality Adjusted Life Years - kvalitetu prilagođene godine života odnosno godine života korigovane u odnosu na kvalitet) koji ima inkorporirano očekivano trajanje života i kvalitet života, pa se koristi u zdravstvenoj ekonomiji da bi se odredili prioriteti u preraspodeli sredstava. Ostali generički instrumenti koji se ređe koriste za procenu opšteg zdravstvenog stanja kod osoba sa dijabetesom su Profil uticaja bolesti (Sickness Impact Profile) (Bergner i sar., 1981) i notingemski zdravstveni profil (Nottingham Health Profile) (Hunt i sar., 1981). Mnogi generički upitnici o emocionalnom statusu upotrebljavani su u studijama koje su uključivale osobe sa dijabetesom, zbog dobro poznate povezanosti depresije i dijabetesa. Rezultati

studije preseka ispitivanja povezanosti depresije, anksioznosti i stresa sa DM tip 2, sprovedenoj u Bahreinu, ostrvskoj zemlji sa veoma visokom prevalencijom DM tipa 2, ukazali su na značajno veću učestalost ovih poremećaja u grupi bolesnika sa DM tip 2 u odnosu na kontrolnu grupu bez dijabetesa (Almawi i sar., 2008). Depresija kod ljudi sa dijabetesom je proučavana upotrebom sledećih upitnika: Bekova skala za samoprocenu depresije (the Beck Depression Inventory) (Beck i Beamesderfer, 1974), Zung skala za samo-određivanje depresije (the Zung Self-Rating Depression Scale) (Zung i sar., 1965) i Skala Centra za epidemiološke studije depresije (the Center for Epidemiological Studies Depression Scale) (Radloff, 1977). Anksioznost u ljudi sa dijabetesom određivana je upotrebom sledećih skala: Bekova skala za samoprocenu anksioznosti (the Beck Anxiety Inventory) (Steer i Beck, 1997) i Zung skala za samoodređivanje anksioznosti (the Zung Self-Rating Anxiety Scale) (Zung, 1978).

Pošto opšti upitnici mogu biti neosetljivi na one promene u kvalitetu života koje su važne za obolelog od određene bolesti, javila se potreba za stvaranjem specifičnih instrumenata za grupu bolesnika (npr. za starije), za određenu funkciju (bol, seksualne funkcije) ili za određenu bolest. Tako pored generičkih postoje i specifični upitnici kojima se vrši procena uticaja pojedinih oboljenja na kvalitet života. Kada je u pitanju DM, najčešće je u upotrebi Upitnik o kvalitetu života sa dijabetesom (The Diabetes Quality of Life Measure (DQOL)) (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group). Ovim upitnikom se određuje uticaj četiri dimenzije na dijabetes: zadovoljstva, uticaja lečenja, anksioznosti kod komplikacija i socijalnih pitanja. Niže vrednosti u ovoj skali su povezane sa komplikacijama dijabetesa i lošijom kontrolom glikemije. Podsetnik simptoma za tip 2 dijabetes (The Type 2 Diabetes Symptom Checklist) je skala koja se sastoji od 34 pitanja za procenu simptoma kao što su hipoglikemijski, kardiološki, neuropatski i fiziološki simptomi. Skala procene dijabetesa (The Appraisal of Diabetes Scale) ima 7 pitanja koja se fokusiraju na osećajima i stavovima pacijenata obolelih od dijabetesa i psihološkom uticaju dijabetesa (Polonsky, 2000; Carey i sar., 1991)

1.5.2. Faktori koji utiču na kvalitet života kod pacijenata sa DM tip 2

Na lošiji kvalitet života kod pacijenata sa DM utiču mnogobrojni faktori, kao što su: dužina trajanja bolesti, komplikacije dijabetesa, režim lečenja, demografske karakteristike i socijalno funkcionisanje.

Dužina trajanja DM je bitan faktor kada je u pitanju kvalitet života. Naime, što je DM duže prisutan, to je kvalitet života lošiji, što je dokazano u nekoliko studija korišćenjem različitih upitnika. Tako, na primer, kod pacijenata sa oba tipa DM koristeći generički upitnik Nottingham Health Profile (Aalto i sar., 1997), kao i kod pacijenata sa oba tipa DM koristeći SF-36 upitnik dokazana je ova povezanost (Glasgow i sar., 1997; Klein i sar., 1998; Thommasen i Zhang, 2006). Sa druge strane, u drugim studijama nije dokazana značajna povezanost kvaliteta života i dužine trajanja bolesti (Wredling i sar., 1995).

Drugi faktor koji utiče na kvalitet života pacijenata sa DM je postojanje komplikacija. Sa povećanjem težine komplikacija, kao i sa povećanjem njihovog broja smanjuju se skorovi skala SF-36 upitnika kod pacijenata sa DM tip 1, dok postojanje malog broja komplikacija kod pacijenata sa DM tip 2 slabije utiče na smanjenje vrednosti skorova u SF-36 upitniku (Jacobson i sar., 1994). Međutim, pokazano je da povećanje broja komplikacija i kod DM tip 2 pacijenata dovodi do nižih skorova u skalama SF-36 (Anderson i sar., 1997). Tako na primer prisustvo neuropatije, kardovaskularnih komplikacija ili bubrežne insuficijencije povezano je sa smanjenjem skorova u svim skalama SF-36 (Klein i sar., 1998; Ahroni i sar., 1994). Naime, najbitniji faktor koji utiče na kvalitet života jeste postojanje komplikacija, naročito koronarne arterijske bolesti i nevaskularnih komplikacija kao što su blaži mentalni poremećaji i oboljenja mišićno-skeletnog sistema (Wändell PE, 2005). Iako je kod pacijenata obolelih od DM tip 2 koristeći SF-36 upitnik dokazan lošiji kvalitet života kod prisustva komplikacija u brojnim studijama (Quah i sar., 2011; UK Prospective Diabetes Study Group; Davidson, 2005), u studiji Viinamäki i sar., (1995) ova povezanost nije dokazana.

I depresija ima snažan uticaj na razvoj dijabetesa i sam kvalitet života (Goldney i sar., 2004; Rose i sar., 2002). Prema rezultatima studije preseka Das-Munshi i sar. koja je obuhvatila više od 8000 osoba starosti 16–74 godine, osobe sa dijabetesom, bez obzira na podtip bolesti, imaju 1,5 puta veći rizik od razvoja mentalnih poremećaja, a posebno anksioznosti i depresije, nezavisno od godina života, pola, etničke pripadnosti i socioekonomskog statusa. Mentalni poremećaji povezani su sa lošim kvalitetom života, odsustvovanjem s posla i suboptimalnim pridržavanjem terapije i dijetalnog načina ishrane kod dijabetičara (Das-Munshi i sar., 2007).

Sledeći faktor koji utiče na kvalitet života je režim lečenja. Koristeći upitnik SF-36 pokazano je da pacijenti oboleli od DM tip 2 koji koriste insulin pokazuju lošiji kvalitet života od pacijenata sa DM tip 2 koji ga ne koriste. Naime, povećanje intenziteta lečenja kod pacijenata sa DM

tip 2 od početne dijete i vežbanja samo, do upotrebe oralnih antidijabetika a na kraju i insulina povezano je sa pogoršanjem kvaliteta života. Upotrebom upitnika SF-36 kod pacijenata sa DM tip 2 koji su koristili insulin dobijeni su niži skorovi u skalama fizičke sposobnosti i socijalne funkcionalnosti u odnosu na pacijente koji ne koriste insulin (Glasgow i sar., 1997)

Što se tiče demografskih karakteristika, muškarci oboleli od DM pokazuju bolji kvalitet života u odnosu na žene. Studija sprovedena u Grčkoj potvrđuje lošiji kvalitet života kod pacijentkinja ženskog pola (Maddigan i sar., 2005; Piette i Kerr, 2006). Takođe, u studijama sprovedenim kod pacijenata sa DM tip 2 najviše skorove u skali zdravlja imali su pacijenti sa DM tip 2 muškog pola koji nisu bili gojazni i nisu imali neuropatske ili kardiovaskularne komplikacije (Kiadaliri i sar., 2013; Coffey i sar., 2002). Nadalje, mlađi ljudi prijavljuju bolji kvalitet života u skalama fizičke sposobnosti i socijalne funkcionalnosti što se pokazuje višim skorovima u odnosu na starije osobe. Međutim, niži su skorovi u skali mentalnog zdravlja SF-36 upitnika zabeleženi od strane mlađih pacijenata sa DM tip 2 u odnosu na starije pacijente (Glasgow i sar., 1997; Rubin i Peyrot, 1999). Studija sprovedena u Grčkoj takođe povezuje loš kvalitet života i niže nivoe obrazovanja (Papadopoulos i sar., 2007). Postoji pozitivna povezanost kvaliteta života i bračnog statusa (Kiadaliri i sar., 2013). U studiji kod pacijenata sa DM tip 2 u Norveškoj, dokazano je da pacijenti koji žive sami pokazuju niže skorove u skalama fizičkog funkcionisanja i psihosocijalnog blagostanja (Hanestad, 1993).

Socijalno funkcionisanje je takođe faktor koji utiče na kvalitet života pacijenata obolelih od dijabetesa. Ukoliko porodica ili okruženje ne želi da učestvuje u borbi pacijenata sa DM za bolju glikoregulaciju, pacijent može da reaguje agresivnošću, otuđenosti, što dovodi do gubitka socijalne podrške, gubitka samopouzdanja, loše glikemijske kontrole, upotrebe alkohola, a to sve negativno utiče na kvalitet života (de la Monte i Wands, 2008; Benedict i sar., 2004; Wang i sar., 2015). Studija koja je obuhvatila 541 pacijenta sa DM tip 2, prosečne starosti 60,2 godina, pokazala je da oboleli pokazuju lošiji kvalitet života u odnosu na opštu populaciju u skalama fizičke funkcionalnosti, fizičke sposobnosti i opšteg zdravlja, dok u skalama socijalne funkcionalnosti i mentalnog zdravlja razlike nisu bile značajne (Ware i sar., 1993).

1.5.3. Odnos između kvaliteta života i adherencije

Odnos između kvaliteta života i adherencije je dobro dokumentovan u dostupnoj literaturi, ali rezultati mnogih studija su kontradiktorni. Neke studije su pokazale da je dobar kvalitet života povezan sa optimalnom adherencijom prema lečenju (Chaveepojnkamjorn i sar., 2008; Honish i sar., 2006; Shim i sar., 2012); Međutim, druge studije nisu dokazale ovu povezanost (Martinez i sar., 2008). Neki autori objašnjavaju da ova razlika u rezultatima studija može biti posledica korištenja različite metodologije za određivanje adherencije (Martinez i sar., 2008).

Pozitivna povezanost adherencije određene Kratkim upitnikom o lečenju (Brief Medication Questionnaire (BMQ)) i kvaliteta života određenog korišćenjem Upitnika kliničkog ispitivanja kvaliteta života u dijabetesu (The Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire (DQLCTQ)) dokazana je u studiji kod pacijenata obolelih od DM tip 2 sprovedenoj u Indoneziji (Perwitasari i Urbayatun, 2016). Povezanost takođe je dokazana i u drugim studijama, upotrebom drugih metoda za određivanje kako kvaliteta života tako i adherencije (Alfian i sar., 2016). Tako je pozitivna povezanost dokazana i u studiji u kojoj je korišćena Moriskyjeva skala za određivanje adherencije, a Diabetes 39 upitnik za određivanje kvaliteta života. Takođe je ova povezanost dokazana i u studiji koja je obuhvatila 108 pacijenata obolelih od DM tip 2, gde je adherencija određivana primenom "Diabetes Self-Care Activities Questionnaire", a SF-36 upitnik je korišten za određivanje kvaliteta života (Zioga i sar., 2016). Dobra adherencija u pogledu kontrole ishrane, fizičke vežbe, upotrebe lekova i nege stopala bila je povezana sa dobrim kvalitetom života određenim upotrebom WHOQOL-BREF upitnika u studiji sprovedenoj na Tajlandu (Chaveepojnkamjorn i sar., 2008).

Sa druge strane, u studiji na slučajnom uzorku od 238 pacijenata sa DM tip 2 sprovedenoj u Meksiku, korišćenjem indirektna metode brojanja tableta prilikom dve kućne posete za određivanje adherencije i WHO Upitnika o kvalitetu života (WHOQOL-100) za određivanje kvaliteta života nije dokazana povezanost adherencije i kvaliteta života (Martinez i sar., 2008).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja bili su:

1. Analiza obima potrošnje i strukture antidijabetičnih lekova na teritoriji Republike Srpske i njihovo poređenje sa upotrebom i strukturom propisivanja u okolnim zemljama kao i državama sa razvijenom farmakoterapijskom praksom.
2. Analiza obima potrošnje i strukture antidijabetičnih lekova u opštini Foča i poređenje sa savremenim farmakoterapijskim smernicama.
3. Određivanje procenta pokrivenosti antidijabetičnom terapijom pacijenata sa DM tip 2 tokom jedne godine u opštini Foča.
4. Određivanje adherencije pacijenata sa DM tipa 2 prema antidijabetičnoj terapiji metodom brojanja tableta/doza insulina i putem validiranog upitnika.
5. Određivanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem pacijenata sa DM tipa 2 u opštini Foča primenom validiranog upitnika SF-36v2 .
6. Određivanje prediktora neadherencije kod primene obe metode merenja adherencije u odnosu na karakteristike i kvalitet života pacijenata sa DM tip 2 u opštini Foča.

3. RADNE HIPOTEZE

U radu su testirane sledeće hipoteze:

1. Obim potrošnje i struktura antidijabetičnih lekova na teritoriji Republike Srpske u skladu je sa upotrebom i strukturom propisivanja u okolnim zemljama kao i državama sa razvijenom farmakoterapijskom praksom.
2. Struktura antidijabetičnih lekova na teritoriji opštine Foča odgovara savremenim farmakoterapijskim smernicama.
3. Procenat pokrivenosti antidijabetičnom terapijom pacijenata sa DM tip 2 tokom jedne godine u opštini Foča u skladu je sa ciljevima optimalne terapije i iznosi više od 90%.
4. Adherencija pacijenata sa DM tipa 2 prema antidijabetičnoj terapiji u opštini Foča u skladu je sa ciljevima optimalne terapije i iznosi više od 90% i ne postoji razlika u određivanju adherencije između dve metode merenja adherencije - brojanja tableta/doza insulina i primene validiranog upitnika.
5. Lošiji kvalitet života značajan je prediktor neadherencije prema antidijabetičkoj terapiji kod pacijenata sa DM tipa 2 u opštini Foča kod primene obe metode određivanja adherencije.
6. Sociodemografske, kliničke i karakteristike same terapije kao i ekonomski faktor su značajni prediktori neadherencije prema antidijabetičnoj terapiji pacijenata sa DM tip 2 u opštini Foča kod primene obe metode merenja adherencije.

4. MATERIJAL I METODE

Ispitivanje se sastojalo iz dva dela. Prvi deo analize odnosio se na farmakoepidemiološko ispitivanje primene antidijabetičnih lekova na nivou Republike Srpske.

Sprovedeno je retrospektivno farmakoepidemiološko praćenje upotrebe antidijabetičnih lekova kao i određivanje strukture ovih lekova na teritoriji Republike Srpske u periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013.godine. Podaci o potrošnji antidijabetičnih lekova koji se izdaju na recept za navedeni period dobijeni su od Fonda zdravstvenog osiguranja Republike Srpske. Ispitivanjem su obuhvaćene sledeće farmakoterapijske podgrupe grupe A: podgrupa A10A koja obuhvata insuline i analoge i podgrupa A10B koja obuhvata antidijabetike isključujući insuline.

Svi lekovi su klasifikovani ATC (Anatomsko-terapijsko-hemijska) klasifikacijom, a upotreba je izražena DDD (definisanim dnevnim dozama) na 1000 stanovnika na dan (DDD/1000st/dan). (Jakovljević i sar., 2007). Broj stanovnika Republike Srpske 2013. godine iznosio je 1 326 991, a broj dana navedene godine je 365. Broj stanovnika Foče 2013. godine iznosio je 19 811 (Agency for Statistics of Bosnia and Herzegovina, 2016).

Primena ATC/DDD metodologije je preporučena od strane SZO (Svetske zdravstvene organizacije) u istraživanjima upotrebe lekova i omogućava uvid u to koliki broj stanovnika je koristio određeni lek tokom jednog dana. Svrha ATC/DDD sistema je da posluži kao alat za prezentaciju i poređenje statističkih podataka o upotrebi lekova na internacionalnim i svim drugim nivoima. Anatomsko-terapijsko-hemijska (ATC) klasifikacija je sistem za klasifikaciju koji lekove deli u grupe na osnovu organa ili organskih sistema na koje deluju u skladu sa svojim hemijskim, farmakološkim i terapijskim svojstvima (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2016.) Svaka supstanca se identifikuje specifičnom alfanumeričkom oznakom, pa je moguće grupisati one sa sličnim karakteristikama u ATC nivoe. ATC klasifikacija zasniva se na šifri od sedam slovno-brojčanih znakova koji označavaju svaku supstancu ili svaki kombinovani preparat u prometu. Tih sedam slovno-brojčanih znakova daju pet nivoa:

- Prvi nivo je anatomski - latinično slovo (u našem slučaju A predstavlja oznaku za alimentarni trakt i metabolizam)
- Drugi nivo određuje terapijsku grupu - dva arapska broja (npr. A10 lekovi koji se koriste u lečenju dijabetes melitusa)

- Treći nivo određuje farmakološku podgrupu lekova – označen je dodatnim slovom- (npr. A10B lekovi za snižavanje glikemije, izuzev insulina)
- Četvrti nivo uže označava farmakološku podgrupu – još jedno latinično slovo (npr. A10BA je oznaka za bigvanide)
- Peti nivo je hemijski nivo – uvode se još dva arapska broja (npr. A10BA02 je ATC šifra za metformin)

Na primeru leka ampicilin objasnićemo klasifikovanje lekova u ATC sistemu:

J: antiinfektivni za sistemsku primenu (prvi nivo, glavna anatomska grupa)

J01: antibakterijski lekovi za sistemsku primenu (drugi nivo, glavna terapijska grupa)

J01C: beta laktamski antibiotici, penicilini (treći nivo, terapijska podgrupa)

J01CA: penicilini širokog spektra (četvrti nivo, hemijsko/terapijska grupa)

J01CA01: ampicilin (peti nivo, aktivna supstanca)

Pošto se često u prometu nalaze različite formulacije iste aktivne supstance, u zavisnosti od indikacijskog područja primene, kodovi ATC klasifikacije sa istom aktivnom supstancom su različiti. Tako na primer metronidazol ima 5 ATC kodova u zavisnosti od toga gde i za šta se primenjuje: A01AB17, D06BX01, G01AF01, J01XD01, P01AB01.

Farmakoepidemiološka ispitivanja se zasnivaju na konceptu definisane dnevne doze (DDD). Kako bi se omogućila poređenja intenzivnosti upotrebe pojedinih farmakoterapijskih grupa lekova u vremenu i različitim geografskim sredinama (regijama), stvorena je posebna statistička jedinica merenja upotrebe lekova, označena kao definisana dnevna doza (DDD) (Jakovljević i sar., 2007).

Definisana dnevna doza (DDD) je statistička merna jedinica, nezavisna od veličine pakovanja, doze, zaštićenog imena leka, proizvođača i cene. Predstavlja dogovorno utvrđenu prosečnu dnevnu dozu određenog leka koja se najčešće koristi za najčešću indikaciju kod odraslih osoba. Važno je naglasiti da je DDD merna jedinica i da ne odražava preporučenu dnevnu dozu (PDD) ili prepisanu dozu za individualnog pacijenta. DDD omogućava poređenje upotrebe različitih lekova kako međusobno, tako i između različitih zemalja ili nivoa zdravstvene zaštite. Definisana dnevna doza definiše se, kad god je to moguće, težinskim jedinicama (ili jedinicama aktivnosti, npr. za insulin) (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2016.). Kada je

nepraktično ili čak nemoguće DDD izraziti u težinskim jedinicama, kao što je to slučaj sa kombinovanim preparatima, za jedinicu praćenja upotrebe uzima se jedinica datog farmaceutskog oblika najmanje jačine (tableta, kapsula, ampula, najmanje pakovanje tube) sa oznakom ED, što je preuzeto iz EngeliDose iz rada Nordijskog saveta za lekove.

Izračunavanje broja definisanih dnevnih doza (DDD) rađeno je po formuli:

$$\text{Broj DDD} = \frac{\text{Doza leka} \times \text{Utrošena količina leka}}{\text{DDD}}$$

Metodologija izražavanja podataka i pristup obradi zahteva stavljanje u odnos dobijenih vrednosti o potrošnji lekova sa brojem stanovnika određene sredine za koju se radi analiza i vremenom na koje se ta potrošnja odnosi.

Intenzivnost upotrebe lekova u vanbolničkoj sredini izražava se u broju DDD na hiljadu članova posmatrane populacije propisanih za jedan dan (DDD/1000 stanovnika/1 dan).

Broj upotrebljenih DDD/1000st/dan računa se po sledećoj formuli:

$$\text{DDD} / 1000\text{st/dan} = \frac{\text{Broj izdatih doza} \times \text{Doza}[\text{mg}]}{\text{DDD}[\text{mg}] \times \text{Broj stanovnika} \times \text{Broj dana}}$$

Dobijeni podaci o upotrebi i strukturi antidijabetičnih lekova u Republici Srpskoj upoređeni su sa upotrebom i strukturom ovih lekova u Republici Srbiji na osnovu zvaničnih godišnjih izveštaja o potrošnji lekova Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije za 2013. godinu, kao i sa upotrebom i strukturom ovih lekova u Hrvatskoj na osnovu zvaničnih godišnjih izveštaja hrvatske Agencije za lijekove i medicinske proizvode za 2013. godinu u cilju ispitivanja uticaja istorijskih okolnosti na propisivanje (Radonjić i Đukić, 2014; Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske).

Takođe su podaci upoređeni sa upotrebom i strukturom ovih lekova u državama sa razvijenom farmakoterapijskom praksom - Danskom, Finskom i Norveškom – na osnovu zvaničnih godišnjih izveštaja o potrošnji lekova ovih država koji se redovno objavljuju na godišnjem nivou u elektronskoj verziji u cilju optimalizacije farmakoterapijske prakse.

Drugi deo ispitivanja odnosio se na farmakoepidemiološko ispitivanje primene antidijabetičnih lekova na nivou same opštine Foča.

Retrospektivno farmakoepidemiološko praćenje upotrebe antidijabetičnih lekova kao i određivanje strukture ovih lekova određeno je i na nivou same opštine Foča u istom periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013.godine. Broj stanovnika Foče 2013. godine iznosio je 19 811, a broj dana navedene godine je 365 (Agency for Statistics of Bosnia and Herzegovina, 2016). Struktura antidijabetičnih lekova na nivou opštine Foča upoređena je sa savremenim farmakoterapijskim smernicama. Takođe je poređena ukupna upotreba ovih lekova sa brojem pacijenata obolelih od DM tipa 1 i tipa 2 u istom periodu na teritoriji opštine Foča. U tu svrhu, podaci o ukupnom broju obolelih od DM tipa 1 i 2 u opštini Foča na 100% uzorku stanovništva dobijeni su iz baze podataka pacijenata sa DM iz Doma Zdravlja Foča. Prevalencija obolelih od DM tip 1 i 2 je izražena u procentima. Potrošnja antidijabetika i insulina (DDD/1000 stan/dan) upoređena je sa brojem obolelih osoba od DM na 1000 stanovnika (oboleli/1000 st).

Pregledom zdravstvenih kartona u Domu zdravlja određen je stepen obnovljivosti terapije tj. procenat pokrivenosti antidijabetičnom terapijom mereno redovnošću ponovnih popunjavanja recepata od strane lekara opšte prakse tokom jednogodišnjeg posmatranog perioda tj. od 01.01.2015. do 31.12.2015.godine (365 dana), kako bi se procenilo koliko redovno pacijenti preuzimaju recept od lekara opšte prakse. Procenat pokrivenosti terapijom određen je na osnovu broja dolazaka pacijenata zbog vađenja recepta za svoj antidijabetični lek kod lekara opšte prakse. Zabeležena je vrsta leka za lečenje DM koja je propisana na recept, doza, veličina pakovanja, režim doziranja kao i signatura lekara. Zadovoljavajući procenat pokrivenosti terapijom tokom jedne godine smatran je ako je pacijent na osnovu ponovno popunjenih recepata imao propisane antidijabetične lekove barem za 90% dana posmatranog perioda. Procenat pokrivenosti terapijom izračunat je deljenjem broja dana za koje je pacijent imao propisane lekove za posmatrani period sa ukupnim brojem dana posmatranog perioda i množenjem dobijene vrednosti sa 100. Ako je pacijentu propisano 2 ili više antidijabetičnih lekova, procenat pokrivenosti terapijom izračunat je za svaki lek pojedinačno i izražen je kao srednja vrednost.

U okviru farmakoepidemiološkog ispitivanja primene antidijabetičnih lekova u lečenju DM tip 2 na nivou same opštine Foča određena je i adherencija pacijenata prema antidijabetičnim lekovima kao i kvalitet života pacijenata sa DM tip 2. Ovaj deo ispitivanja sproveden je između 01.01.2015. i 31.12.2015.godine u zdravstvenom centru na primarnom nivou u Foči. Protokol za

ispitivanje odobren je od strane Etičkog Komiteta Univerziteta u Novom Sadu dana 08.05.2014. godine. Svim pacijentima je data informacija o ispitivanju i pismeni informisani pristanak pre prikupljanja podataka (Prilog 1, 2). Pacijenti koji su ispunjavali sledeće kriterijume bili su uključeni u ispitivanje: pacijenti stariji od 20 godina na terapiji antidijabetičnim lekovima; sa dijagnozom DM tip 2 najmanje dve godine (bazirano na Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, 10-ta revizija koda E11); nisu imali nijednu akutnu bolest tokom ispitivanja; medicinska dokumentacija je bila dostupna, uključujući prateće informacije poslednjih 12 meseci: vrednosti glikemije natašte, indeks telesne težine (BMI) i informacije o antidijabetičnoj terapiji. Vrednosti glikemije našte su određeni na osnovu srednje vrednosti tri poslednja merenja, sa graničnom vrednošću za normalnu glikemiju <6.1 mmol/L. Pacijenti koji su bili samo na dijeti su isključeni iz ispitivanja.

Potencijalni kandidati za uključivanje u ispitivanje izdvojeni su tokom redovnih pregleda sa njihovim lekarom opšte prakse. Nakon toga i ispitivač je dogovorio prvu kućnu posetu da bi popunili Opšti upitnik (Prilog 3) i brojali oralne antidijabetične lekove i insulin. Svaki pacijent je takođe posećen 1 mesec nakon prve posete. Ispitivač je bio pripremljen da intervjuiše pacijente tako da su pitanja postavljena na isti način i uobičajeni uslovi su slično obavljani.

Sledeće informacije uzete su iz zdravstvenih kartona: starost pacijenta i pol, dužina trajanja dijabetesa, glikemija našte (FBG očitavanje), indeks telesne mase (BMI), karakteristike lečenja: za oralne lekove - ime leka, doza, učestalost doziranja, a za insuline – broj insulinskih penova, zapremina svakog pena, broj jedinica insulina na dan, učestalost doziranja). Pacijenti su podeljeni u tri kategorije prema načinu lečenja: pacijenti na oralnim antidijabetičnim lekovima, pacijenti koji su koristili insulin i pacijenti koji su koristili i oralne lekove i insulin.

Da bi se odredilo da li se pacijenti pridržavaju lečenja (adherencija), svaki pacijent je posećen u dve različite posete. Tokom svake posete ispitivač je tražio od pacijenta da vidi lekove i prebrojao preostale tablete i zapisao volumen insulina. Svi pacijenti sa DM tip 2 u našem ispitivanju primali su insulinsku terapiju iz penova volumena od 3ml u pakovanjima od po 5 penova sa ukupno 1500 jedinica. Procenat adherencije određen je deljenjem razlike broja tableta (volumena insulina) zabeleženih tokom prve posete i broja tableta (volumena insulina) preostalih u bočici (insulinskom penu) tokom druge posete sa brojem tableta (volumenom insulina) prepisanim za dati vremenski interval kako je zavedeno u zdravstvenom kartonu. Rezultat je pomnožen sa 100. Ako je 2 ili više lekova propisano za pacijenta, adherencija je određena za svaki lek pojedinačno i izražena kao procenat. Određivanje adherencije analizirano je u grupi pacijenata po klasifikaciji Mason,

Matsuyama i Jue. Pacijenti su klasifikovani kao adherentni ako su uzeli 90% do 105% propisanih lekova, dok su pacijenti koji su uzeli <90% ili >105% klasifikovani kao neadherentni.

Tokom druge posete pacijentima sa DM tip 2 u opštini Foča, pacijenti su zamoljeni da popune i validirani upitnik za ocenu adherencije kao i upitnik za procenu kvaliteta života.

Ocena adherencije vršena je i putem validiranog upitnika, korišćenjem Skale za merenje adherencije (Medication Adherence Scale) autora Ramli i saradnika (2012) koji je nastao iz dva validna međunarodno prihvaćena upitnika: Hill-Bon-ove skale za komplijansu kod terapije arterijske hipertenzije (Hill-Bon Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale) (Kim i sar., 2000) i Moriskyjeva skala za merenje adherencije sa 8 pitanja (Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) (Morisky i sar., 1986) (Prilog 4). Potrebne modifikacije upitnika su urađene da bi se omogućili tačni odgovori na pitanja. Sadržaj, razumevanje, čitljivost i dizajn upitnika prethodno su testirani na 30 odraslih subjekata u Foči. Upitnik se sastojao iz 7 pitanja. Rezultat se tumačio na sledeći način. Četvorostepena Likertova skala je postavljena za svako pitanje: nikada=4; ponekad=3 (1-4 puta nedeljno); uglavnom=2 (više od 5 puta mesečno ili više od dva puta nedeljno); uvek=1. Ukupan zbir bodova za svakog ispitanika mogao je da varira od 7 (minimum) do 28 (maksimum). Niži skor (zbir bodova) ukazuje na nižu adherenciju. Ako je zbir (skor) bodova bio 28 ili 27 (zbog toga što je 1 bod oduzet od pitanja tkz. „nenamerne adherencije“ a to su pitanje broj 1 ili 6, pacijent je smatran da je adherentan. Zbir manji od 26 svrstavao je pacijenta kao neadherentnog.

Kvalitet života vezano za zdravlje ispitan je pomoću upitnika o kvalitetu života SF-36v2 (Short Form 36 Health Survey version 2 (SF-36v2)), dobro poznatog i široko primenjivanog instrumenta za samoocenu stanja zdravlja. U istraživanju je korišćena originalna srpska verzija SF-36v2 upitnika (Prilog 5), čije je korišćenje odobreno od strane QualityMetric Incorporated, licenca broj QM040291, koji se sastoji od 36 pitanja od kojih se 35 koristi u formiranju osam skala kvaliteta života (Maruish, 2011). Jedno pitanje ne ulazi u dalju analizu, a odnosi se na subjektivnu procenu pacijenta o promeni njegovog opšteg zdravstvenog stanja u protekle četiri nedelje. Po tipu odgovora pitanja su višestrukog izbora.

Pitanja su svrstana u osam skala:

- Fizičko funkcionisanje (PF - physical functioning): 10 pitanja
- Fizička sposobnost (RP - role limitation due to physical problems): 4 pitanja
- Telesni bol (BP - bodily pain): 2 pitanja

- Opšte zdravlje (GH - general health perception): 5 pitanja
- Vitalnost (VT - vitality): 4 pitanja
- Socijalno funkcionisanje (SF - social functioning): 2 pitanja
- Mentalna sposobnost (RE-role limitation due to emotional problems) – psihičko/mentalno zdravlje ograničenja zbog emocionalnih poteškoća: 3 pitanja
- Mentalno zdravlje – psihičko/mentalno zdravlje (MH - mental health): 5 pitanja

Skala PF meri koliko je fizička aktivnost ograničena zbog zdravlja tj. ograničenja efikasnosti ponašanja pri svakodnevnim fizičkim aktivnostima. Skala RP meri koliko fizičko zdravlje ima uticaja na rad i svakodnevne aktivnosti tj. meri opseg invaliditeta u svakodnevnim aktivnostima usled fizičkih problema. Skala BP meri ograničenja u aktivnostima zbog bola. Skala GH meri kako ispitanik vidi sopstveno zdravlje i njegov potencijalni pad. Skala VT meri koliko se ispitanik oseća „punim energije“, odnosno umornim. Skala SF meri koliko fizički ili emocionalni problemi utiču na normalne društvene aktivnosti. Skala RE meri koliki je uticaj emocionalnih problema na rad i svakodnevne aktivnosti. Skala MH meri opšte osećanje ispitanika (depresivan, srećan, zabrinut).

Pojedine skale obuhvaćene su različitem brojem pitanja, a njihov broj je empirijski utvrđen u skladu sa psihometrijskim kriterijumima pouzdanosti i valjanosti. Stoga se broj bodova zabeležen na svakoj skali upitnika transformiše u standardne vrednosti i baždaren je na jedinstvenu skalu čiji teorijski minimum iznosi 0, a maksimum 100. Prema tome, skor u svakoj skali je izražen u opsegu od 0 – 100 i to 0 predstavlja najlošiji skor, a 100 najbolji skor. Viši skor ukazuje na bolje zdravstveno stanje odnosno manja ograničenja u svakodnevnom životu, bolje funkcionisanje pacijenta ili manje telesne boli. Na taj način moguće je kvantitativno upoređivati različite manifestacije zdravlja koje upitnik meri. U tabeli 1. navedena su imena skala, broj pitanja koja predstavljaju njihovu meru, te značenje niskog, odnosno visokog rezultata.

Tabela 1. Skale zdravlja, broj pitanja za svaku skalu, značenje niskog ili visokog rezultata

Skala	Broj pitanja	Značenje niskog rezultata	Značenje visokog rezultata
Fizičko funkcionisanje (PF)	10	Velika ograničenost u obavljanju bilo kakve fizičke aktivnosti uključujući samostalno kupanje i oblačenje	Sposobnost za obavljanje svih fizičkih aktivnosti čak i vrlo napornih
Ograničenja zbog fizičkih poteškoća (RP)	4	Poteškoće u obavljanju dnevnih aktivnosti kao posledica lošeg zdravlja	Nepostojanje poteškoća u obavljanju dnevnih aktivnosti uzrokovanih zdravstvenim stanjem
Bolovi (BP)	2	Vrlo jaki i ograničavajući bolovi	Bez bolova
Percepcija opšteg zdravlja (GH)	5	Procena vlastitog zdravlja lošim i uverenje da će biti još lošije	Procena vlastitog zdravlja odličnim
Energija/ Vitalnost (VT)	4	Stalni osećaj umora i iscrpljenosti	Stalni osećaj energije i vitalnosti
Socijalno Funkcionisanje (SF)	2	Izrazite i teške poteškoće (ograničenost) u socijalnom funkcionisanju zbog fizičkih i psihičkih problema	Normalno socijalno funkcionisanje koje nije ometano problemima u fizičkom i psihičkom zdravlju
Ograničenja zbog emocionalnih poteškoća (RE)	3	Poteškoće u obavljanju posla i dnevnih aktivnosti uzrokovane emocionalnim problemima	Bez poteškoća u obavljanju posla i dnevnih aktivnosti koje su bile uzrokovane emocionalnim problemima
Psihičko zdravlje (MH)	5	Osećaj depresije i/ili napetosti celo vreme	Osećaj smirenosti, sreće celo vreme

Osam skala kvaliteta života su sumirane u dve dimenzije kvaliteta života: dimenzija fizičko zdravlje (*Physical Component Scale - PCS*) i dimenzija mentalno zdravlje (*Mental Component Scale - MCS*). Dimenzijom fizičko zdravlje (*Physical Component Scale - PCS*) obuhvaćene su sledećih pet skala: fizička funkcionalnost, fizička sposobnost, telesna bol, percepcija opšteg zdravlja i vitalnost. Skale fizička funkcionalnost, fizička sposobnost, telesna bol najviše koreliraju sa fizičkim zdravljem i u najvećoj meri dimenziji fizičkog zdravlja, međutim svaka skala obrađuje drugi aspekt fizičkog zdravlja. Skala fizičke funkcionalnosti meri ograničenja efikasnosti ponašanja pri svakodnevnim fizičkim aktivnostima. Skala fizičke sposobnosti meri opseg invaliditeta u svakodnevnim aktivnostima usled fizičkih problema. Skala telesne boli naročito se usredsređuje na težinu telesne boli i rezultujućim ograničenjima u aktivnostima zbog bola. Dimenzijom mentalno zdravlje (*Mental Component Scale - MCS*) obuhvaćene su sledećih pet skala: percepcija opšteg zdravlja, vitalnost, socijalna funkcionalnost, mentalne sposobnosti i mentalno zdravlje. Tri najbolja merila ove dimenzije su skale socijalna funkcionalnost i mentalne sposobnosti (najveći broj bodova dobijaju koji izjave da nemaju nikakvih ograničenja usled ličnih ili emocionalnih problema), kao i skala mentalnog zdravlja gde najviše rezultate postižu oni koji izjave da nemaju simptoma

psihološke patnje. Skorovi dimenzija predstavljaju srednju vrednost dobijenu sabiranjem odgovarajućih skala.

Kodiranje odgovora i proračun vrednosti osam skala i dveju dimenzija skorova vršena je prema QualityMetric Health Outcomes™ Scoring Software 5.0 baždarenih na jedinstvenu skalu čiji teorijski minimum iznosi 0, a maksimum 100 (Saris-Baglana i sar., 2010). Rezultati dobijeni analizom SF-36v2 upitnika prikazani su pomoću medijana i opsega za svih osam skala zdravlja zdravlja, kao i za dimenzije fizičkog i mentalnog zdravlja.

Na kraju drugog dela istraživanja određiće se prediktori neadherencije prema antidijabetičnoj terapiji u odnosu na sociodemografske, kliničke i karakteristike same terapije kao i u odnosu na ekonomski faktor (doplata cene leka) kod pacijenata sa DM tip 2 u opštini Foča kod primene obe metode merenja neadherencije.

Rezultati u ovom radu prikazani su tabelarno i u obliku grafikona. Za analizu primarnih podataka korišćene su deskriptivne statističke metode, metode za testiranje statističkih hipoteza i metode za analizu odnosa ishoda i potencijalnih prediktora. Od deskriptivnih statističkih metoda korišćene su mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mere varijabiliteta (standardna devijacija) i relativni brojevi (pokazatelji strukture). Od metoda za testiranje statističkih hipoteza korišćeni su: za poređenje dve grupe ispitanika (grupa adherentnih prema antidijabetičnoj terapiji i grupa neadherentnih prema antidijabetičnoj terapiji) korišćen je t-test za nezavisne uzorke, dok su za neparametrijske varijable korišćeni odgovarajući neparametarski testovi (Mann Whitney U test i Hi-kvadrat test).

Od metoda za analizu odnosa binarnih ishoda i potencijalnih prediktora korišćena je logistička regresija. Multivarijanta logistička regresija je uključila prediktore svih varijabli sa $p < 0,05$ u univarijantnoj analizi. Rezultati su prikazani kao odnos šansi (odds ratio - OR) uz 95% interval poverenja (confidence interval – CI). Sve p vrednosti manje od 0,05 su smatrane značajnim.

Od metoda za analizu povezanosti upotrebljeni su Pearsonov koeficijent linearne korelacije (r) i Spearmanov koeficijent korelacije ranga (r_s).

5. REZULTATI

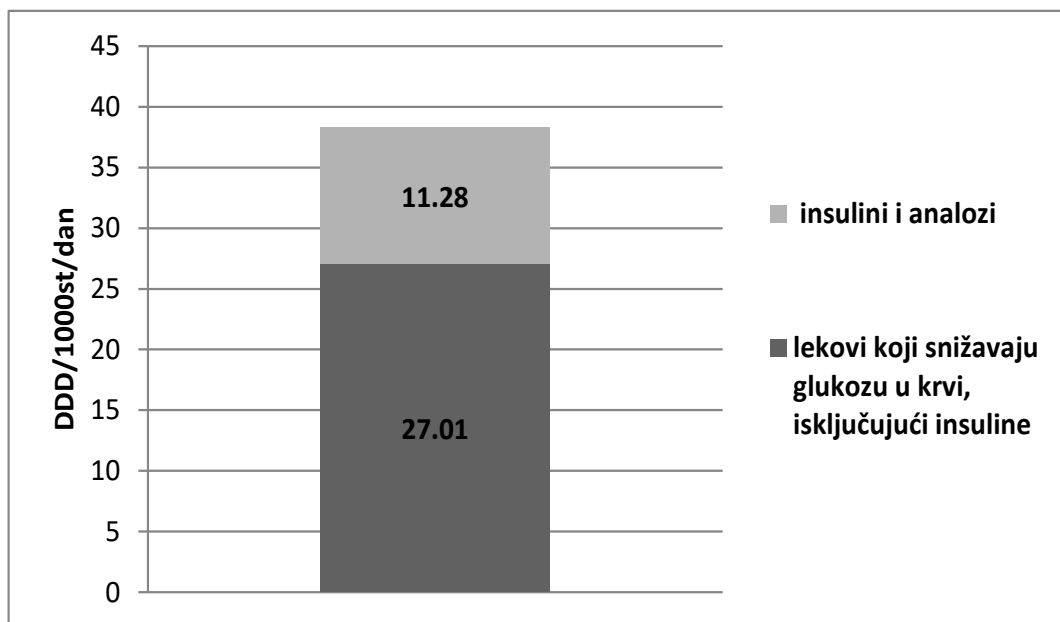
5.1. Rezultati upotrebe antidijabetičnih lekova na teritoriji Republike Srpske

Na teritoriji Republike Srpske u periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013 praćena je upotreba antidijabetičnih lekova za lećenje DM tip 1 i tip 2. Praćenjem upotrebe ovih lekova obuhvaćene su sledeće farmakoterapijske podgrupe: podgrupa A10A koja obuhvata insuline i analoge i podgrupa A10B koja obuhvata lekove koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline.

Ukupna upotreba antidijabetika za lećenje dijabetesa tip 1 i tip 2 na teritoriji Republike Srpske iznosila je 38,29 DDD/1000st/dan.

U grafikonu 1. prikazana je ukupna upotreba insulina i analoga (podgrupa A10A) kao i ukupna upotreba lekova koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline (podgrupa A10B) izražena u DDD/1000st/dan u Republici Srpskoj.

Upotreba insulina i analoga iznosila je 11,28 DDD/1000st/dan i činili su 29,46% od ukupne upotrebe lekova za lećenje dijabetesa. Upotreba lekova koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline iznosila je 27,01 DDD/1000st/dan i činili su 70,54% od ukupne upotrebe lekova za lećenje dijabetesa.



Grafikon 1. *Upotreba insulina i analoga, kao i lekova koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline na teritoriji Republike Srpske izražena u DDD/1000st/dan u periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013.*

U tabeli 2. prikazana je struktura i količina upotrebe insulina i analoga na teritoriji Republike Srpske izražena u DDD/1000st/dan i procentima korišćenih u periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013.godine.

U Republici Srpskoj, najviše su se upotrebljavali insulin i analozi srednje dugog dejstva (7,45 DDD/1000st/dan), zatim slede insulini i analozi kratkog dejstva (2,12 DDD/1000st/dan), a insulini i analozi dugog dejstva (1,71 DDD/1000st/dan) bili su najmanje korišćeni. Insulin aspart je najčešće korišćen predstavnik insulina i analoga srednje dugog ili dugog dejstva u kombinaciji sa insulinima kratkog dejstva. Najčešće korišćeni predstavnik insulina i analoga dugog dejstva bio je insulin detemir.

Tabela 2. Upotreba lekova iz podgrupe A10A na teritoriji Republike Srpske izražena u DDD/1000st/dan i procentima u periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013.

ATC klasifikacija	Grupa lekova	DDD/1000st/dan	
		n (broj)	%
A10A	INSULINI I ANALOZI	11,28	100
A10AB	Insulini i analozi, parenteralni, kratkog dejstva	2,12	18,79
A10AB01	insulin humani	0,01	0,09
A10AB05	insulin aspart	2,1	18,62
A10AB06	insulin glulizin	0,01	0,09
A10AC	Insulini i analozi, parenteralni, srednje dugog dejstva	0,001	0,01
A10AC01	insulin humani	0,001	0,01
A10AD	Insulini i analozi, parenteralni, srednje dugog ili dugog dejstva u komb. sa insulinom kratkog dejstva	7,45	66,05
A10AD01	insulin humani	0,003	0,03
A10AD04	insulin lispro	0,002	0,02
A10AD05	insulin aspart	7,44	65,96
A10AE	Insulini i analozi, parenteralni, dugog dejstva	1,71	15,16
A10AE04	insulin glargine	0,03	0,27
A10AE05	insulin detemir	1,68	14,89

U tabeli 3. prikazana je struktura i količina upotrebe lekova koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline na teritoriji Republike Srpske izražena u DDD/1000st/dan i procentima u periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013.godine.

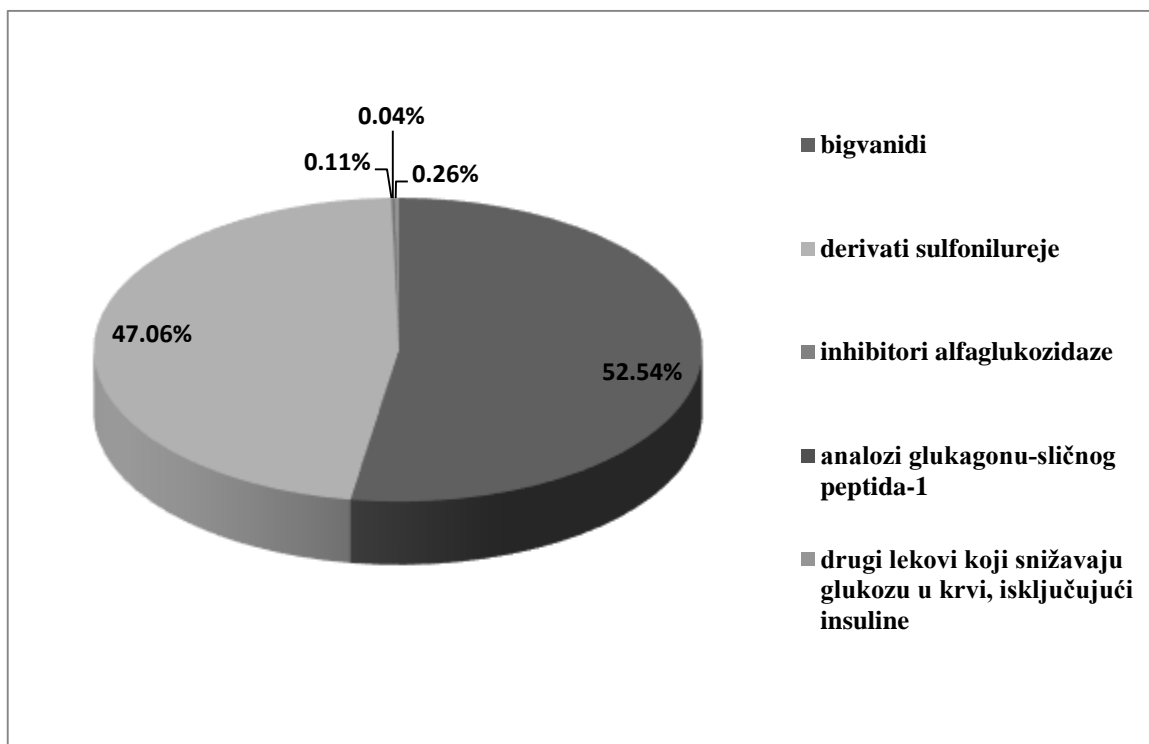
U Republici Srpskoj, najviše su se upotrebljavani bigvanidi (14,19 DDD/1000st/dan), zatim slede derivati sulfonilureje (12,71 DDD/1000st/dan), a potom ostali lekovi (0,07 DDD/1000st/dan). Upotreba inhibitora alfa-glukozidaze iznosila je 0,03 DDD/1000st/dan, analoga glukagonu-sličnog peptida-1 (GLP-1) 0,01 DDD/1000st/dan, a drugih lekova koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline 0,07 DDD/1000st/dan.

Tabela 3. *Upotreba lekova iz podgrupe A10B na teritoriji Republike Srpske izražena u DDD/1000st/dan i procentima u periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013.*

ATC klasifikacija	Grupa lekova	DDD/1000st/dan	
		n (broj)	%
A10B	LEKOVI KOJI SNIŽAVAJU GLUKOZU U KRVI ISKLJUČUJUĆI INSULINE	27,01	100
A10BA	bigvanidi	14,19	52,54
A10BB	derivati sulfonilureje	12,71	47,06
A10BF	inhibitori alfa-glukozidaze	0,03	0,11
A10BJ	analozi glukagonu-sličnog peptida-1	0,01	0,04
A10BX	drugi lekovi koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline	0,07	0,26

U grafikonu 2. predstavljena je upotreba bigvanida, derivata sulfonilureje i inhibitora alfa-glukozidaze, drugih lekova koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline i analoga glukagonu-sličnog peptida-1 (GLP-1), izražena u procentima na teritoriji Republike Srpske u periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013.godine.

Bigvanidi su bili najzastupljeniji u Republici Srpskoj sa 52,54%, a zastupljenost derivata sulfonilureje iznosila je 47,06%, inhibitora alfa-glukozidaze 0,11%, dok je procentualna zastupljenost drugih lekova koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline bila 0,26%, a analoga glukagonu-sličnog peptida-1 (GLP-1) 0,04%.



Grafikon 2. *Upotreba lekova koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline na teritoriji Republike Srpske izražena u procentima u periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013. godine.*

U tabeli 4. prikazana je upotreba antidijabetika iz podgrupe A10BA za posmatrani period na teritoriji Republike Srpske.

Metformin je bio jedini predstavnik grupe antihiperглиkemika koji je korišćen sa 14,19 DDD/1000st/dan.

Tabela 4. *Upotreba lekova iz podgrupe A10BA na teritoriji Republike Srpske izražena u DDD/1000st/dan u periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013.*

ATC Klasifikacija	Grupa lekova	DDD/1000st/dan
A10BA	BIGVANIDI	14,19
A10BA02	metformin	14,19

U tabeli 5. prikazana je upotreba antidijabetika iz podgrupe A10BB za posmatrani period na teritoriji Republike Srpske.

Kao predstavnici derivata sulfonilureje u Republici Srpskoj upotrebljavali su se glibenklamid sa 4,25 DDD/1000st/dan, gliklazid sa 2,72 DDD/1000st/dan i glimepirid sa 5,74 DDD/1000st/dan.

Tabela 5. *Upotreba lekova iz podgrupe A10BB na teritoriji Republike Srpske izražena u DDD/1000st/dan i procentima u periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013.*

ATC Klasifikacija	Grupa lekova	DDD/1000st/dan	
		n (broj)	%
A10BB	DERIVATI SULFONILUREJE	12,71	47,06
A10BB01	glibenklamid	4,25	15,73
A10BB09	gliklazid	2,72	10,07
A10BB12	glimepirid	5,74	21,25

U tabeli 6. prikazana je upotreba antidijabetika iz podgrupe A10BF, A10BJ i A10BX za posmatrani period u Republici Srpskoj.

Upotreba akarboze, predstavnika inhibitora alfa-glukozidaze, iznosila je 0,03 DDD/1000st/dan. Od drugih lekova koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline zastupljen je bio repaglinid (0,07 DDD/1000st/dan), dok je od analoga glukagonu-sličnog peptida-1 (GLP-1) liraglutid bio zastupljen (0,01 DDD/1000st/dan).

Tabela 6. Upotreba lekova iz podgrupa A10BF, A10BJ i A10BX na teritoriji Republike Srpske izražena u DDD/1000st/dan i procentima u periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013.

ATC Klasifikacija	Grupa lekova	DDD/1000st/dan	
		n (broj)	%
A10BF	INHIBITORI ALFAGLUKOZIDAZE	0,03	0,11
A10BF01	akarboza	0,03	0,11
A10BJ	ANALOZI GLUKAGONU-SLIČNOG PEPTIDA-1 (GLP-1)	0,01	0,04
A10BJ02	liraglutid	0,01	0,04
A10BX	DRUGI LEKOVI KOJI SNIŽAVAJU GLUKOZU U KRVI, ISKLJUČUJUĆI INSULINE	0,07	0,26
A10BX02	repaglinid	0,07	0,26

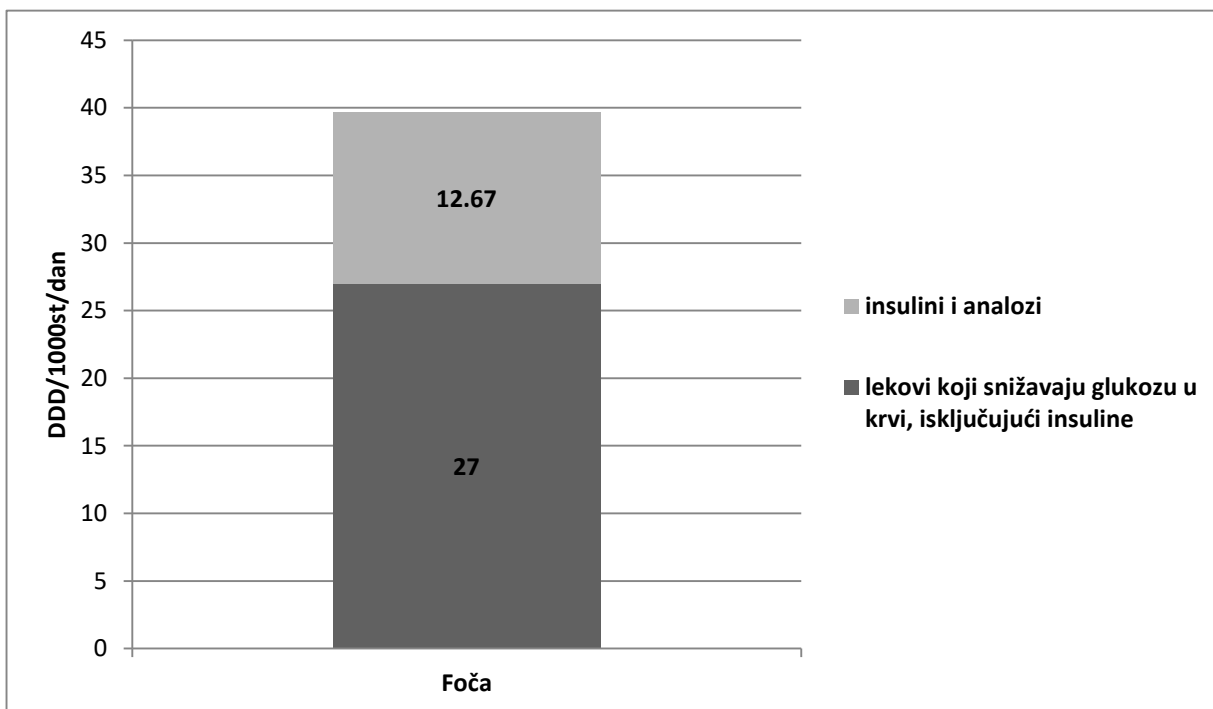
5.2. Rezultati upotrebe antidijabetičnih lekova na teritoriji opštine Foča

Na teritoriji Opštine Foča u periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013 praćena je upotreba antidijabetičnih lekova za lećenje DM tip 1 i tip 2. Praćenjem upotrebe ovih lekova obuhvaćene su sledeće farmakoterapijske podgrupe: podgrupa A10A koja obuhvata insuline i analoge i podgrupa A10B koja obuhvata lekove koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline.

Ukupna upotreba antidijabetika za lećenje dijabetesa tip 1 i tip 2 na teritoriji Opštine Foča iznosila je 39,67 DDD/1000st/dan.

U grafikonu 3. prikazana je ukupna upotreba insulina i analoga (podgrupa A10A) kao i ukupna upotreba lekova koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline (podgrupa A10B) izražena u DDD/1000st/dan na teritoriji Opštine Foča.

Upotreba insulina i analoga iznosila je 12,67 DDD/1000st/dan i činili su 31,94% od ukupne upotrebe lekova za lećenje dijabetesa. Upotreba lekova koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline iznosila je 27 DDD/1000st/dan i činili su 68,06% od ukupne upotrebe lekova za lećenje dijabetesa.



Grafikon 3. *Upotreba insulina i analoga i lekova koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline na teritoriji Opštine Foča izražena u DDD/1000st/dan u periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013.*

U tabeli 7. prikazana je struktura i količina upotrebe insulina i analoga na teritoriji Opštine Foča izražena u DDD/1000st/dan i procentima u periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013.godine.

U Foči je bila skoro jednaka upotreba insulina i analoga srednje dugog i kratkog dejstva (4,77 DDD/1000st/dan, odnosno 4,79 DDD/1000st/dan). Insulin aspart je bio najčešće korišćeni predstavnik insulina i analoga kratkog dejstva (4,79 DD/1000st/dan), kao i insulina i analoga srednje dugog ili dugog dejstva u kombinaciji sa insulinom kratkog dejstva (4,76 DDD/1000st/dan). Insulin detemir bio je najzastupljeniji predstavnik insulina i analoga dugog dejstva (3,08 DDD/1000st/dan), dok je potrošnja insulin glargine iznosila 0,03 DDD/1000st/dan.

Tabela 7. Upotreba lekova iz podgrupe A10A na teritoriji Opštine Foča izražena u DDD/1000st/dan i procentima u periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013.

ATC klasifikacija	Grupa lekova	DDD/1000st/dan	
		n(broj)	%
A10A	INSULINI I ANALOZI	12,67	100
A10AB	Insulini i analozi, parenteralni, kratkog dejstva	4,79	37,81
A10AB05	insulin aspart	4,79	37,81
A10AD	Insulini i analozi, parenteralni, srednje dugog ili dugog dejstva u komb. sa insulinom kratkog dejstva	4,77	37,65
A10AD01	insulin humani	0,01	0,08
A10AD05	insulin aspart	4,76	37,57
A10AE	Insulini i analozi, parenteralni, dugog dejstva	3,11	24,55
A10AE04	insulin glargine	0,03	0,24
A10AE05	insulin detemir	3,08	24,31

U tabeli 8. prikazana je struktura i količina upotrebe lekova koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline na teritoriji Opštine Foča izražena u DDD/1000st/dan i procentima, u periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013. godine.

Metformin je bio najviše korišćeni antihiperглиkemik, sa ukupnom upotrebom u Foči od 16,06 DDD/1000st/dan. Najviše korišćeni predstavnik derivata sulfonilureje bio je glimepirid (4,96 DDD/1000st/dan). Upotreba akarboze, predstavnika inhibitora alfa-glukozidaze, bila je 0,01 DDD/1000st/dan. Repaglinid je bio jedini korišćen od drugih lekova koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline (0,07 DDD/1000st/dan).

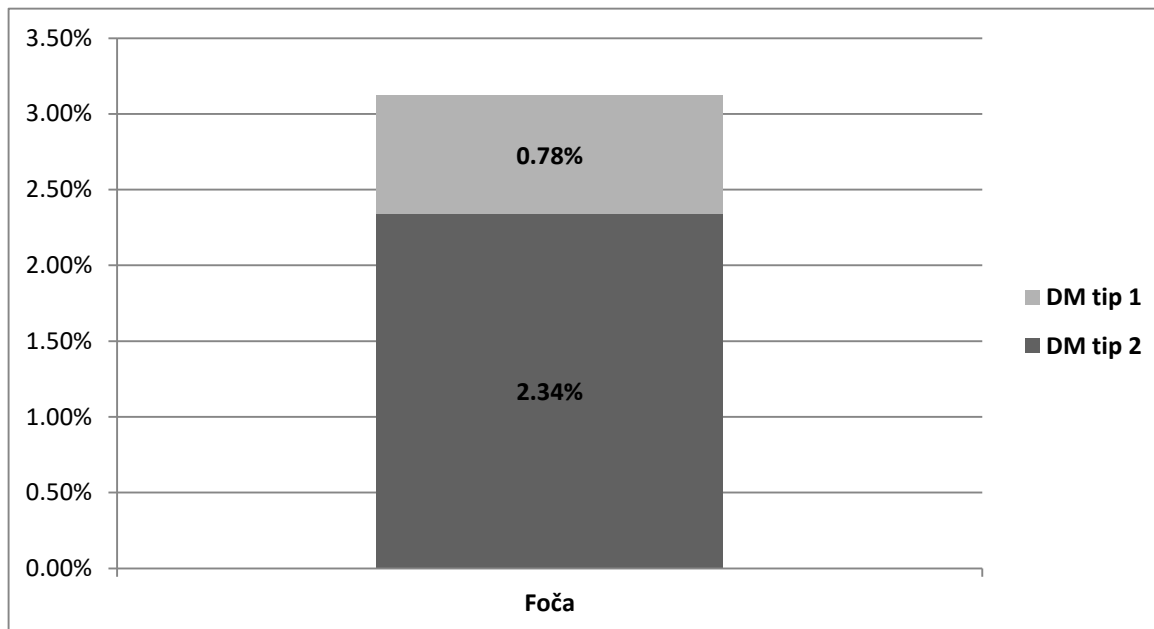
Tabela 8. *Upotreba lekova iz podgrupe A10B na teritoriji Opštine Foča izražena u DDD/1000st/dan i procentima u periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013.*

ATC klasifikacija	Grupa lekova	DDD/1000st/dan	
		n(broj)	%
A10B	LEKOVI KOJI SNIŽAVAJU GLUKOZU U KRVI ISKLUČUJUĆI INSULINE	27	100
A10BA	BIGVANIDI	16,06	59,48
A10BA02	metformin	16,06	59,48
A10BB	DERIVATI SULFONILUREJE	10,86	40,22
A10BB01	glibenklamid	4,27	15,81
A10BB09	gliklazid	1,63	6,04
A10BB12	glimepirid	4,96	18,37
A10BF	INHIBITORI ALFAGLUKOZIDAZE	0,01	0,04
A10BF01	akarboza	0,01	0,04
A10BX	DRUGI LEKOVI KOJI SNIŽAVAJU GLUKOZU U KRVI, ISKLUČUJUĆI INSULINE	0,07	0,26
A10BX02	repaglinid	0,07	0,26

5.2.1. Poređenje potrošnje antidijabetika sa brojem obolelih od dijabetes melitusa u opštini Foča

U grafikonu 4. prikazana je prevalencija dijabetes melitusa tipa 1 i 2 izražena u procentima u Foči.

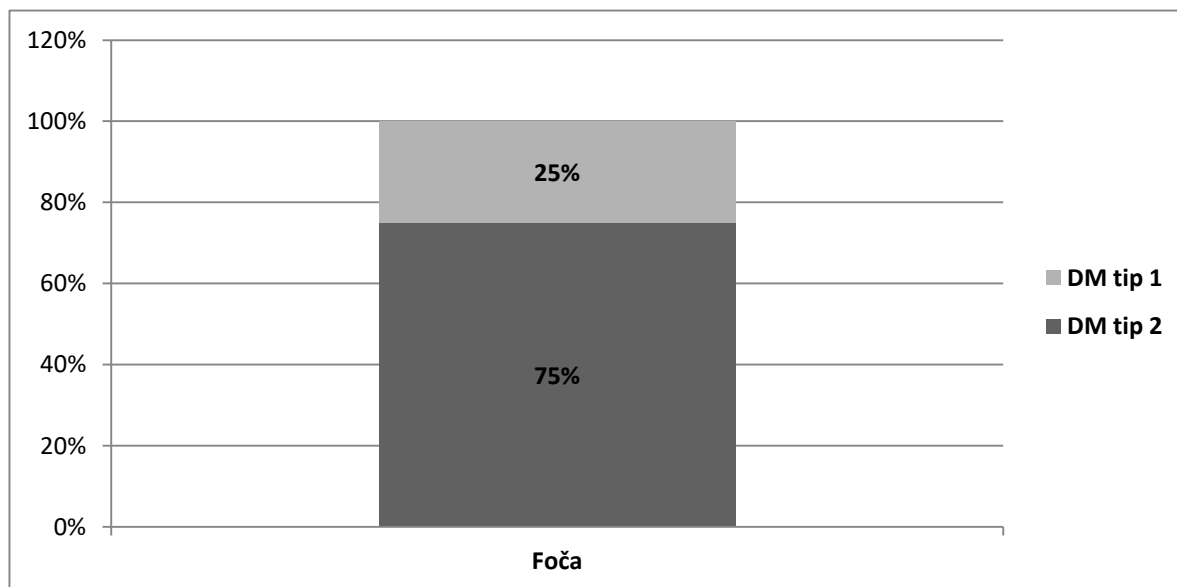
Prevalencija DM tip 1 iznosila je 0,78% u Foči, a prevalencija DM tip 2 iznosila je 2,34%. Ukupna prevalencija dijabetes melitusa u opštini Foča iznosila je 3,12%.



Grafikon 4. *Uporedni prikaz prevalencije dijabetesa melitusa tipa 1 i 2 izražena u procentima u Foči.*

U grafikonu 5. prikazana je zastupljenost dijabetesa melitusa tipa 1 i 2 izražena u procentima u Foči.

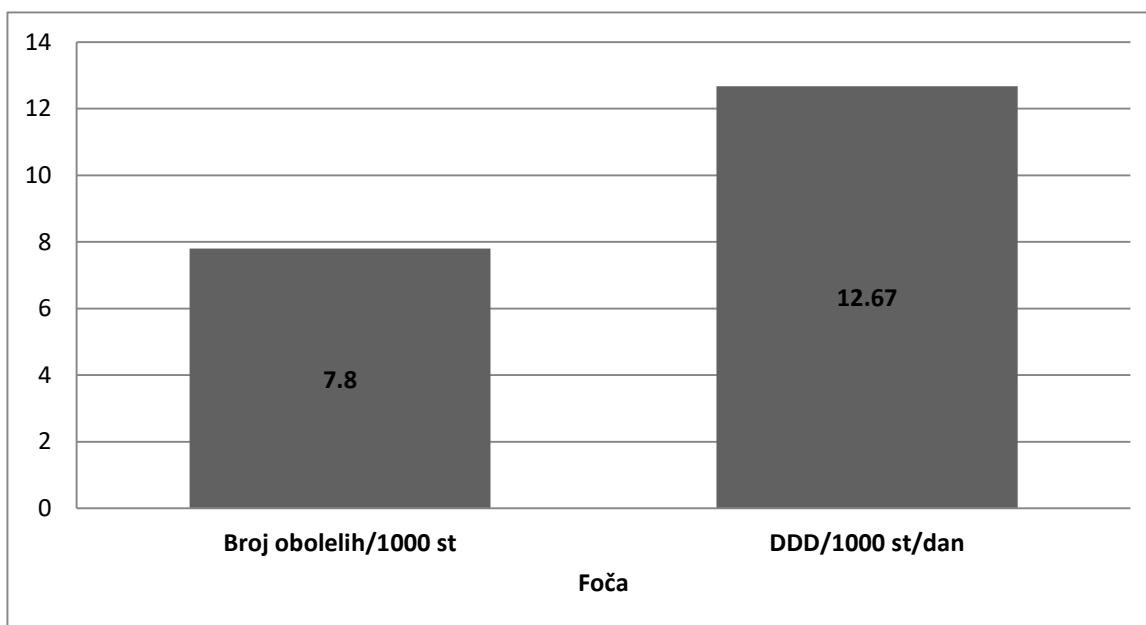
Procenat zastupljenosti DM tipa 1 među obolelima od dijabetesa iznosila je 25%, dok je procenat zastupljenosti pacijenata sa tipom 2 među obolelima od dijabetesa iznosila 75% u Foči.



Grafikon 5. *Uporedni prikaz zastupljenosti dijabetesa melitusa tipa 1 i 2 izražena u procentima na teritoriji Opštine Foča*

U grafikonu 6. prikazan je odnos pacijenata obolelih od DM tip 1 na 1000 stanovnika i upotrebe insulina i analoga na teritoriji Opštine Foča u 2013. godini.

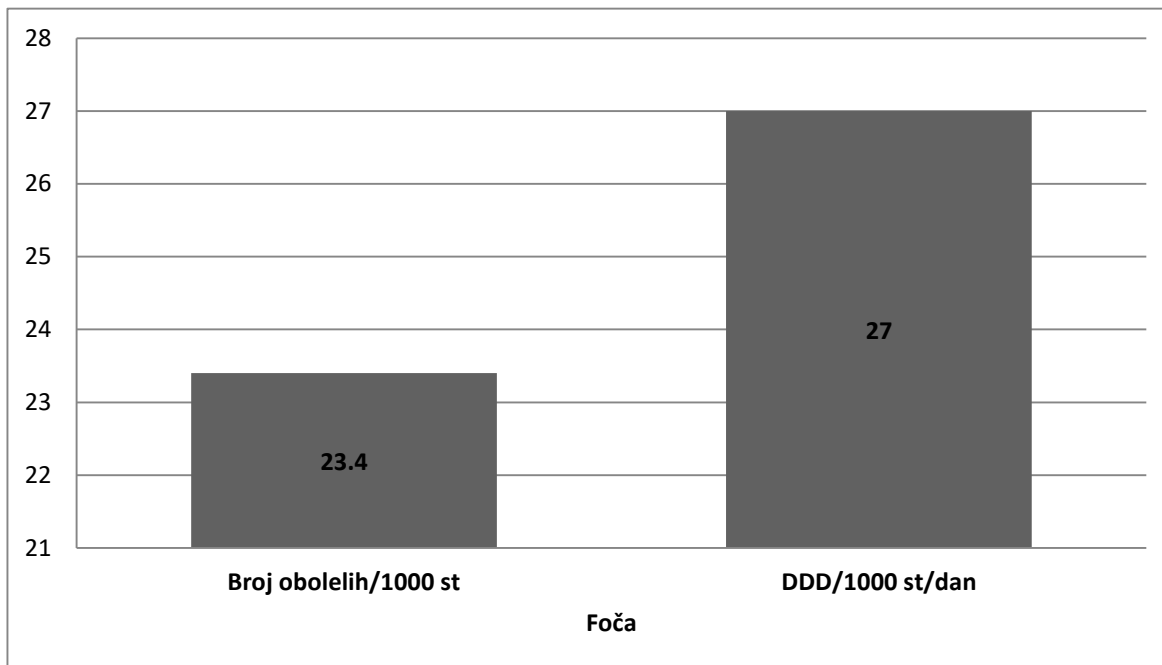
Ukupna upotreba insulina i analoga bila je veća od broja obolelih od DM tip 1 na 1000 stanovnika.



Grafikon 6. Odnos broja pacijenata sa DM tip 1 na 1000 stanovnika i upotrebe insulina i analoga (DDD/1000st/dan) na teritoriji Opštine Foča.

U grafikonu 7. prikazan je odnos broja pacijenata obolelih od DM tip 2 na 1000 stanovnika i upotrebe lekova koji snižavaju glukozu, isključujući insuline na teritoriji Opštine Foča

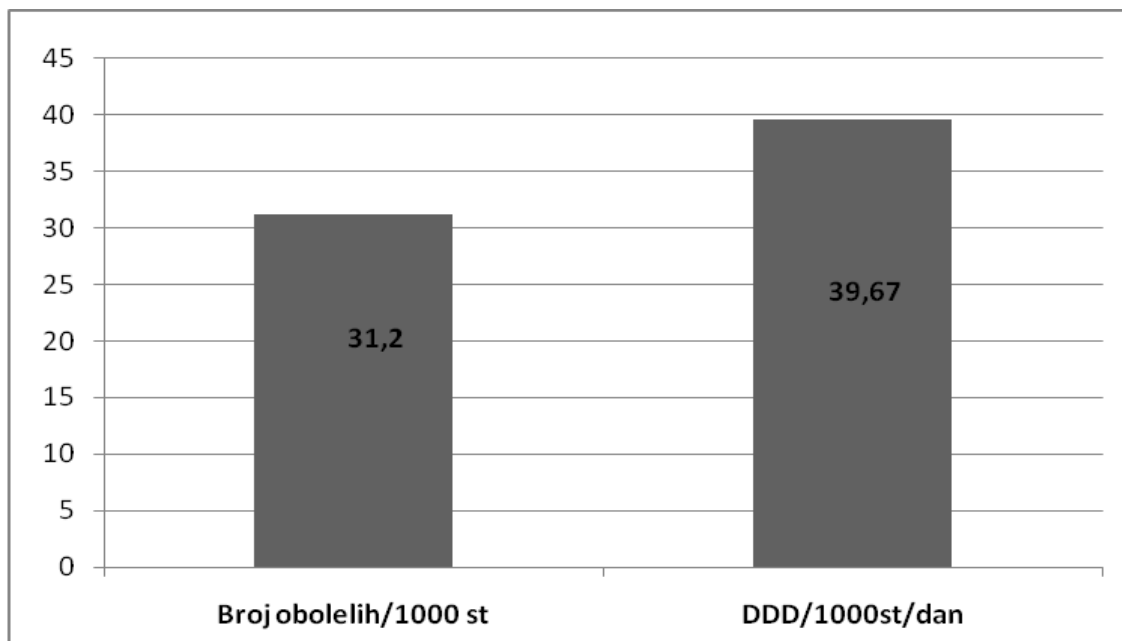
Na teritoriji Opštine Foča upotreba antidijabetika za lečenje DM tip 2 bila je nešto veća od broja obolelih od DM tip 2 na 1000 stanovnika.



Grafikon 7. Odnos broja pacijenata sa DM tip 2 na 1000 stanovnika i upotrebe lekova koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline (DDD/1000st/dan) na teritoriji Opštine Foča.

U grafikonu 8. prikazan je odnos broja pacijenata obolelih od DM na 1000 stanovnika i upotrebe antidijabetika na teritoriji Opštine Foča.

Na teritoriji Opštine Foča upotreba antidijabetika za lečenje DM bila je nešto veća od broja obolelih od DM na 1000 stanovnika.



Grafikon 8. Odnos broja pacijenata sa DM na 1000 stanovnika i upotrebe antidijabetika (DDD/1000st/dan) na teritoriji Opštine Foča.

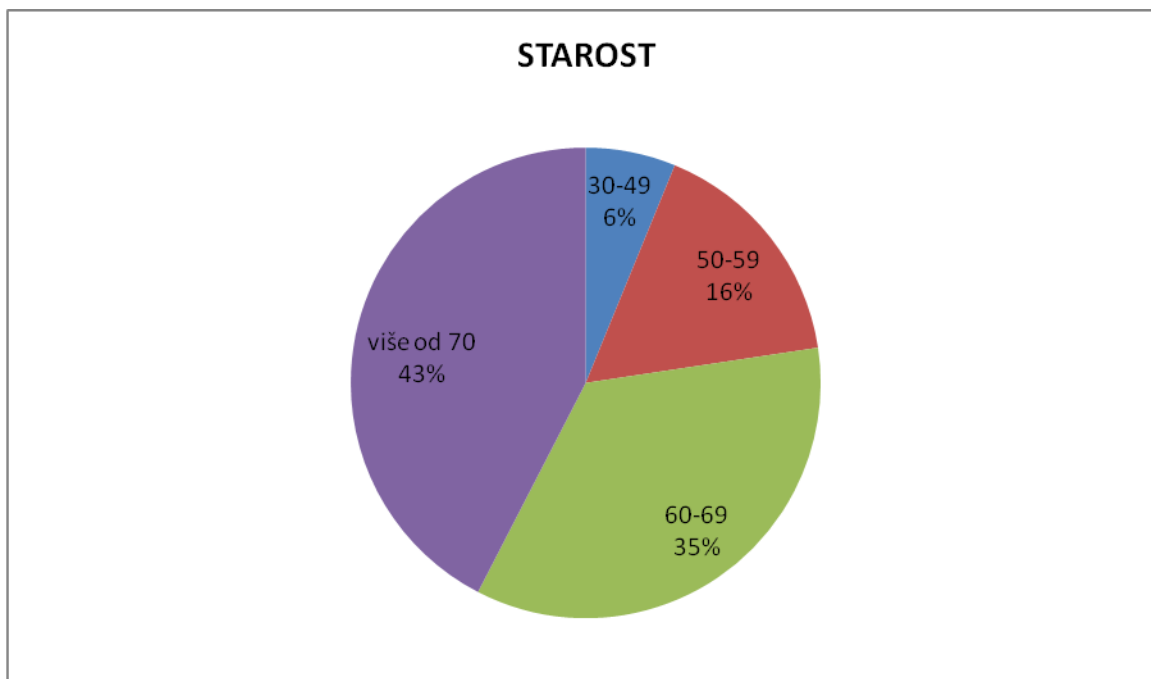
5.3. Karakteristike ispitanika

Ukupan broj obolelih od DM tip 2 u opštini Foča na 100% uzorku stanovništva dobijen iz baze podataka pacijenata sa DM iz Doma Zdravlja Foča iznosio je 464. Ovo ispitivanje uključivalo je ukupno 323 pacijenata, što čini 69,6% obolelih od DM tip 2 u ovoj opštini.

5.3.1. Sociodemografske karakteristike ispitanika

5.3.1.1. Starost ispitanika

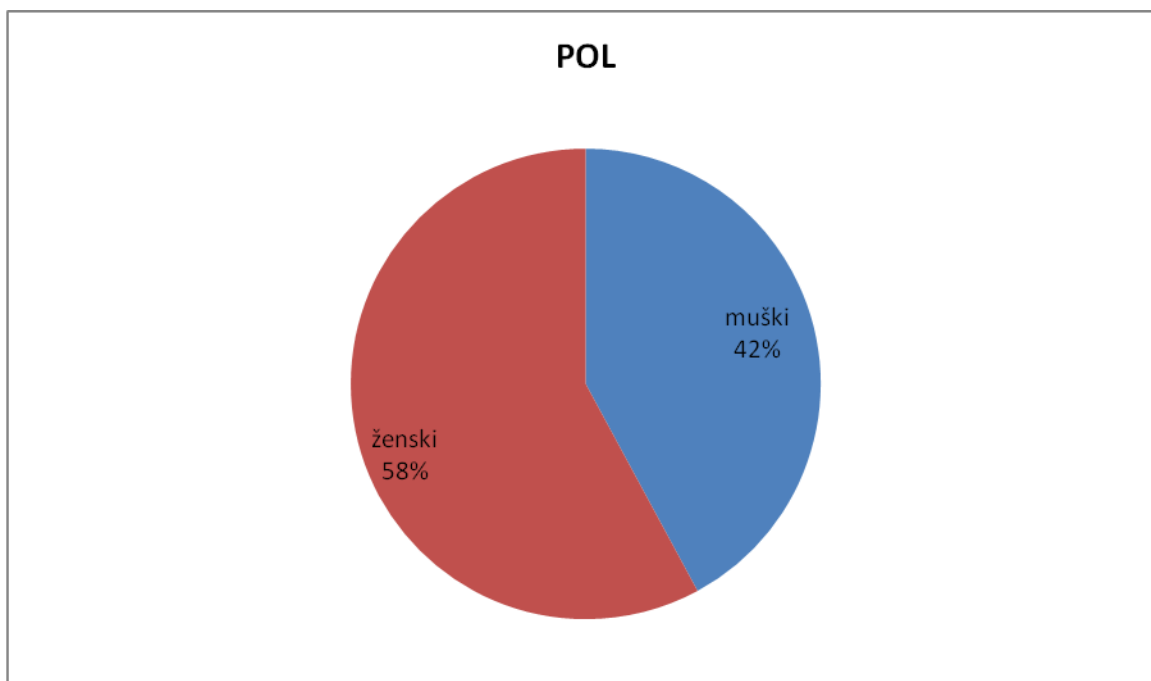
Prosečna starost svih pacijenata sa DM tip 2 u ispitivanju iznosila je $66,5 \pm 10,6$ godina. Najmlađi pacijent imao je 30,0 a najstariji 92,0 godine. Ispitanici su najčešće pripadali starosnoj kategoriji preko 70 godina (43%) (grafikon 9).



Grafikon 9. - *Distribucija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema kategorijama starosti*

5.3.1.2. Pol ispitanika

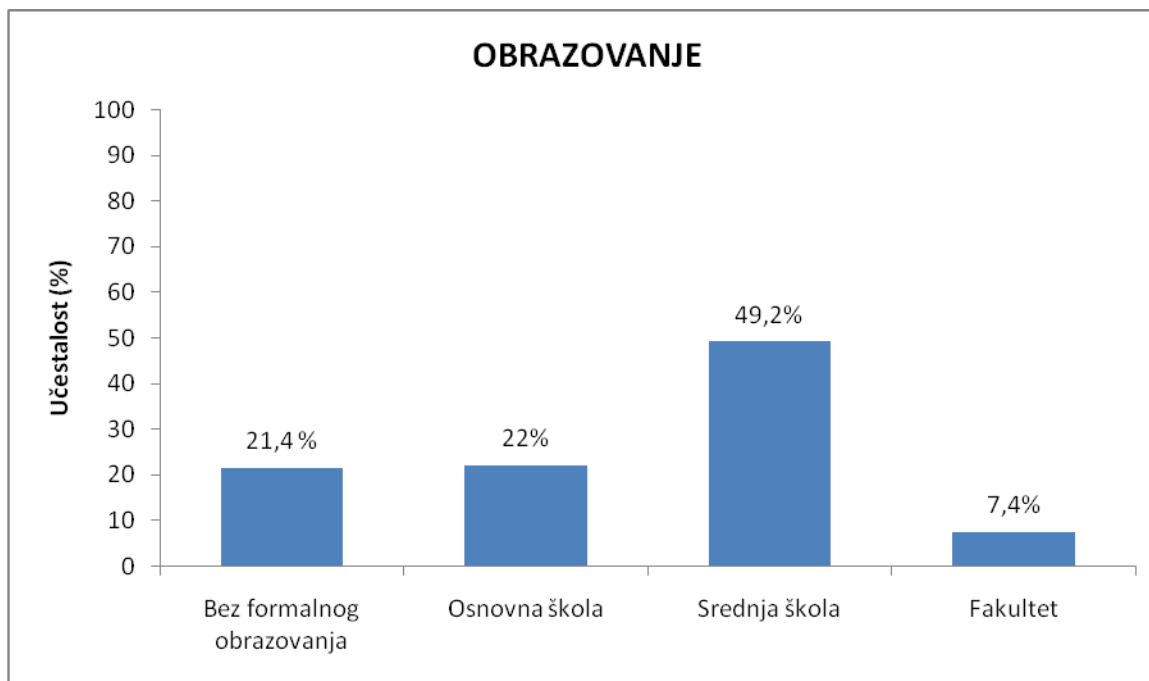
Od svih pacijenata sa DM tip 2 uključenih u ispitivanje, muškog pola bilo je 42,1% a ženskog 57,9% (grafikon 10).



Grafikon 10. - *Distribucija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema polu*

5.3.1.3. Obrazovanje ispitanika

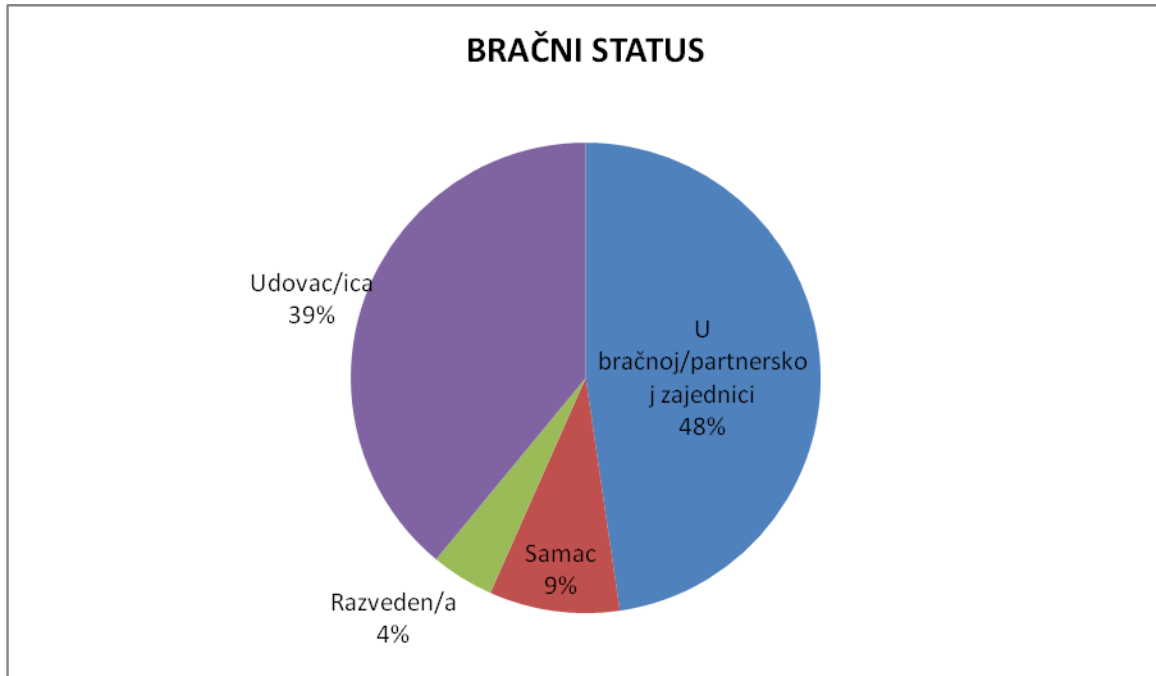
Od svih pacijenata sa DM tip 2 uključenih u ispitivanje u odnosu na stepen obrazovanja pacijenti su najčešće imali srednju školu (49,2%) (grafikon 11).



Grafikon 11. - Distribucija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema obrazovanju

5.3.1.4. Bračni status ispitanika

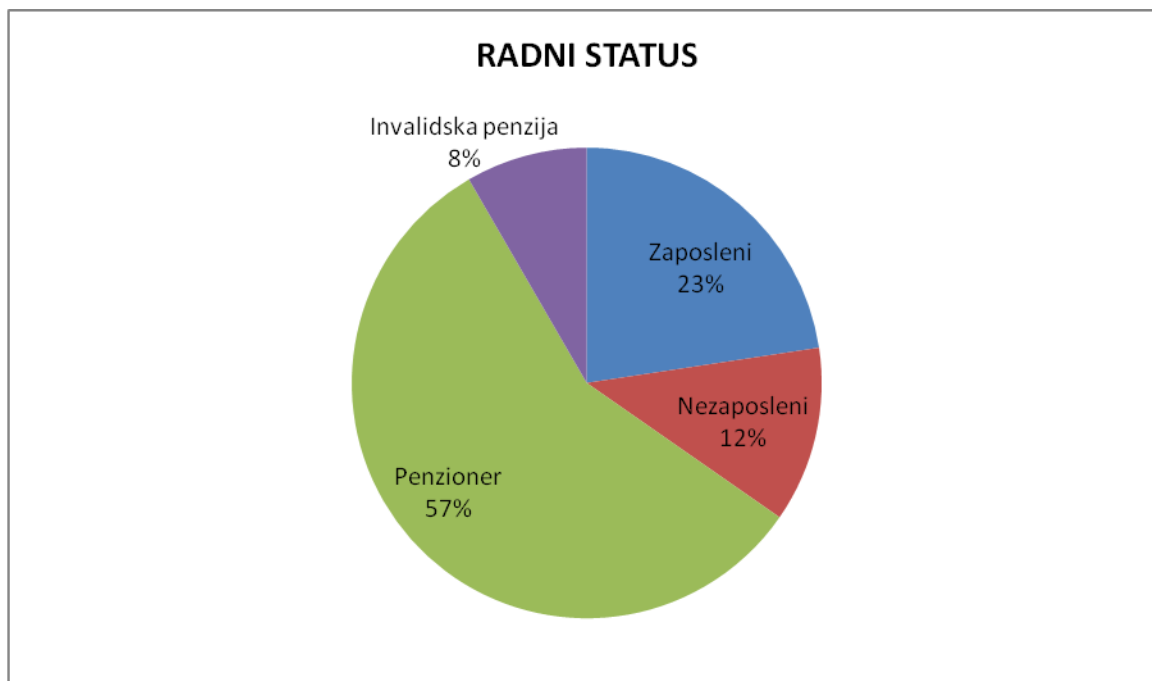
Od svih ispitanika uključenih u istraživanje u odnosu na bračni status, ispitanici su najčešće bili u bračnoj/partnerskoj zajednici (47,7%) (grafikon 12).



Grafikon 12. - Distribucija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema bračnom statusu

5.3.1.5. Radni status ispitanika

Od svih ispitanika uključenih u istraživanje u odnosu na radni status, ispitanici su najčešće bili u penziji (57,0%) (grafikon 13).

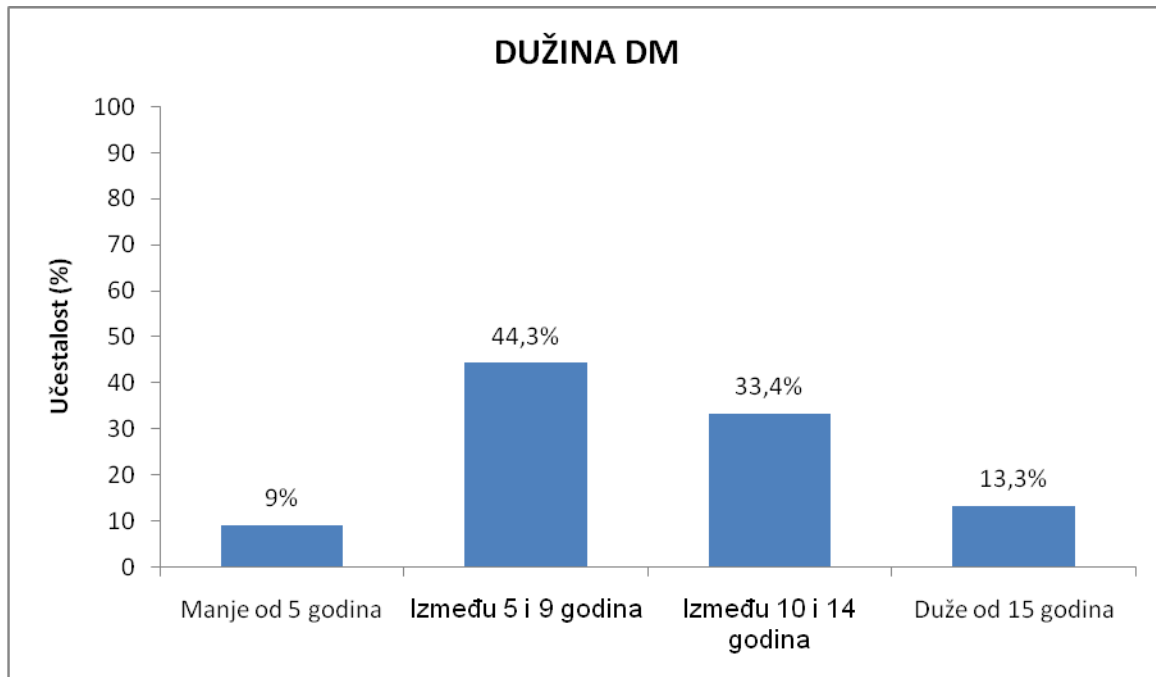


Grafikon 13. - Distribucija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema radnom statusu

5.3.2. Karakteristike ispitanika u odnosu na kliničke faktore

5.3.2.1. Dužina trajanja DM tip 2 kod ispitanika

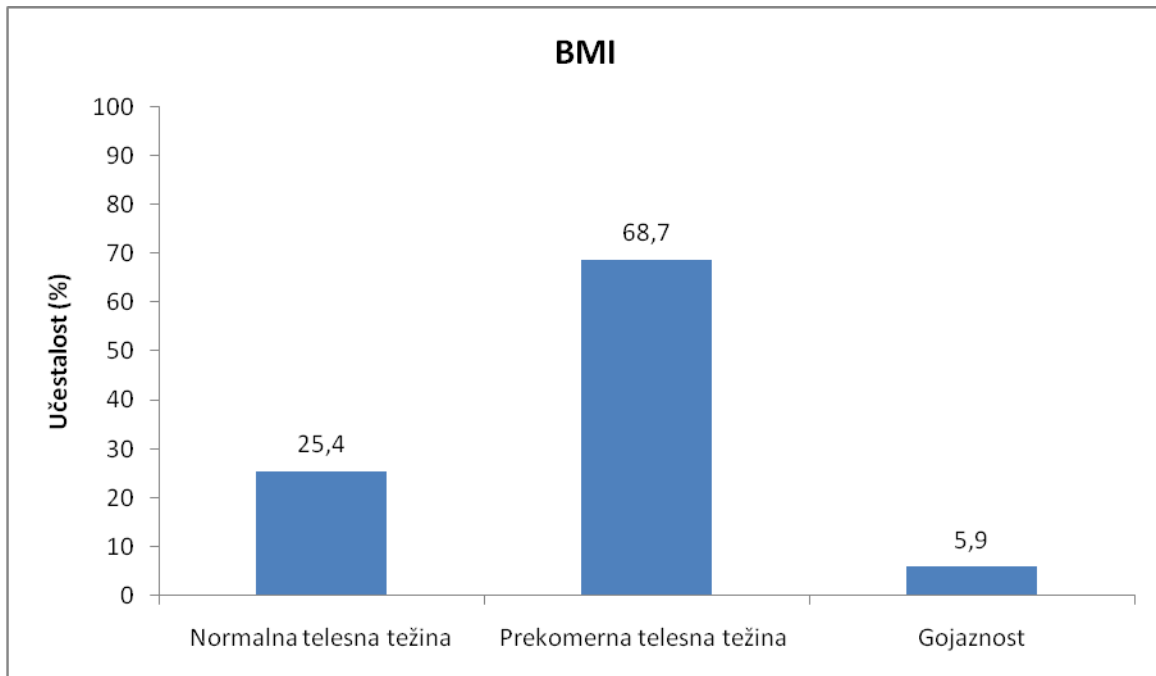
Od svih ispitanika uključenih u istraživanje, dužina trajanja DM tip 2 je najčešće bila između 5 i 9 godina (44,3%) (grafikon 14).



Grafikon 14. - Distribucija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema dužini trajanja dijabetes melitusa tip 2

5.3.2.2. Indeks telesne mase (BMI) ispitanika

Od svih ispitanika uključenih u istraživanje u odnosu na BMI, ispitanici su najčešće bili prekomerne telesne mase (68,7%) (grafikon 15).

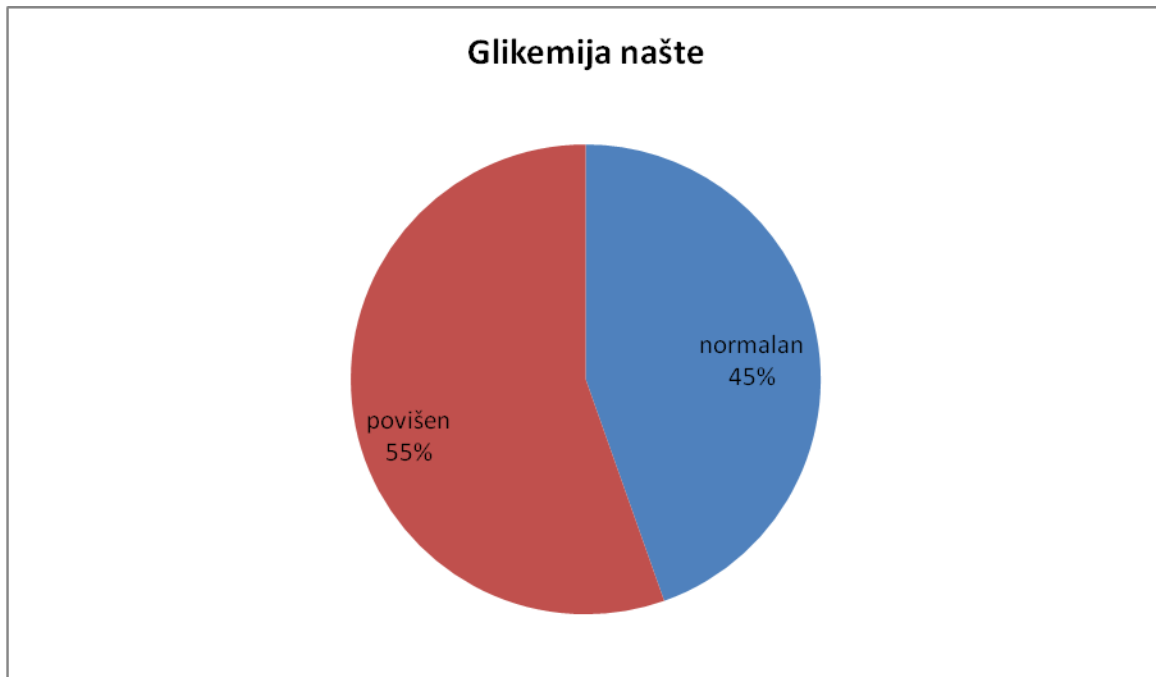


Grafikon 15. - *Distribucija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema indeksu telesne mase (BMI)*

5.3.2.3. Glikemija

Prosečna vrednost glikemije našte svih ispitanika u istraživanju iznosila je $8,0 \pm 2,6$ mmol/L. Najniža vrednost iznosila je 2,5 mmol/L a najviša 22,0 mmol/L.

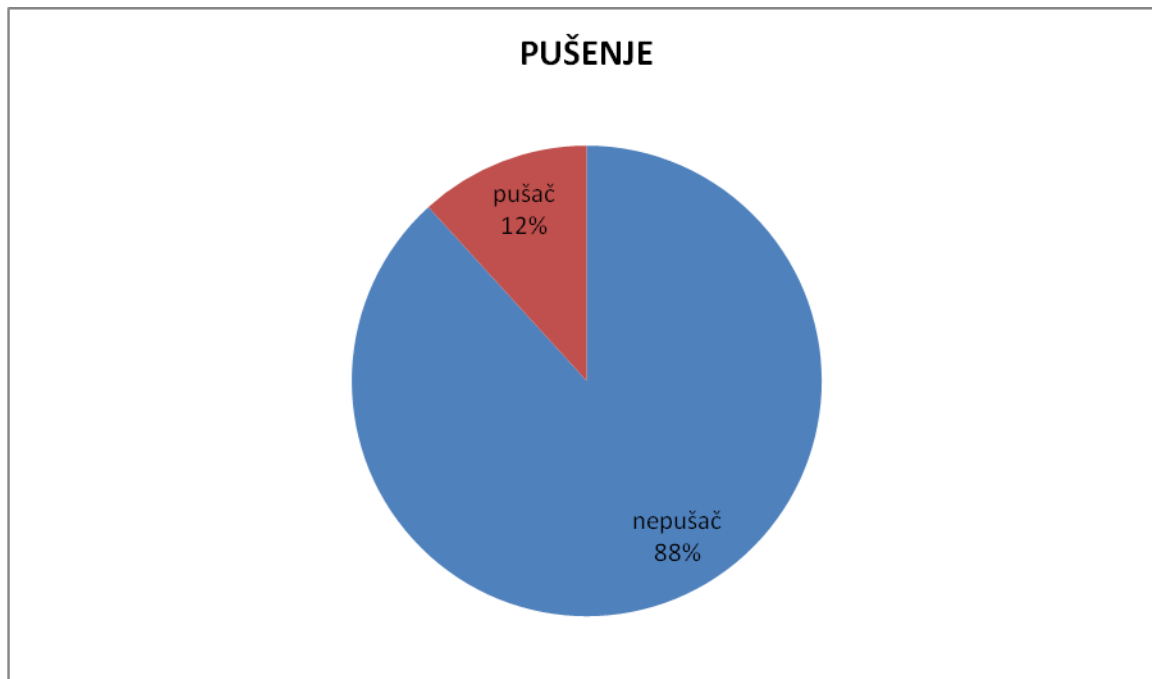
Od svih ispitanika uključenih u istraživanje, povišenu glikemiju našte imalo je 55% (grafikon 16).



Grafikon 16. - Distribucija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema vrednostima glikemije našte

5.3.2.4. Navika pušenja ispitanika

Od svih ispitanika uključenih u istraživanje, nepušača je bilo 88,2%, a pušača 11,8% (grafikon 17).

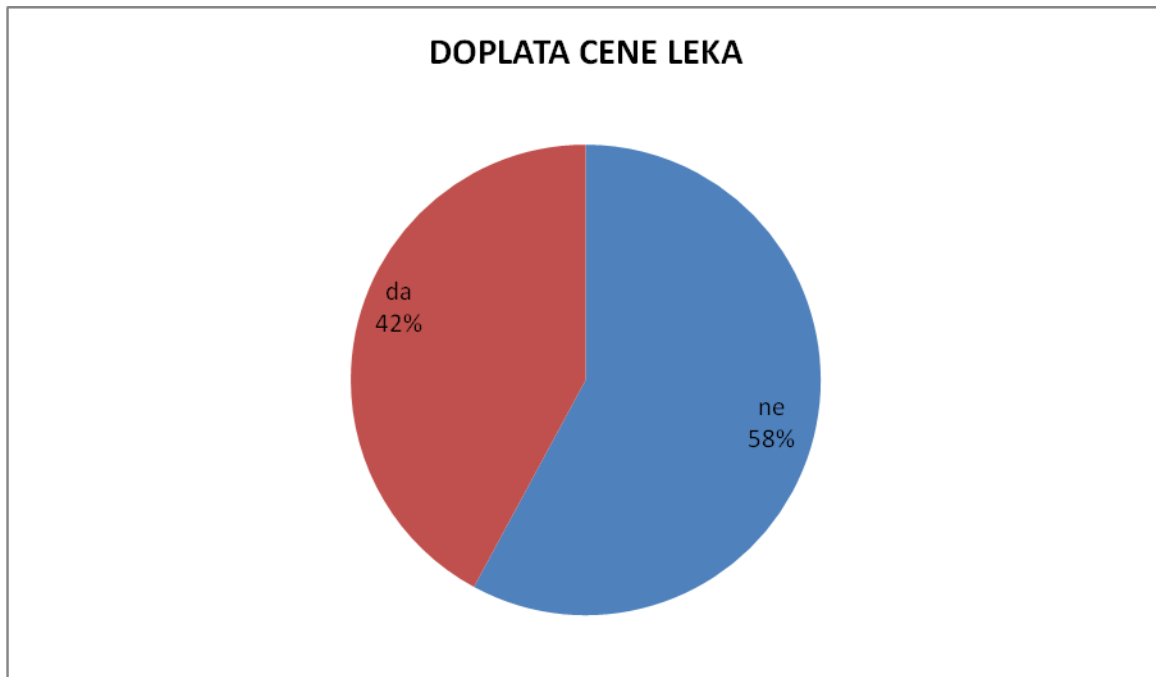


Grafikon 17. - Distribucija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema navici pušenja cigareta

5.3.3. Karakteristike ispitanika u odnosu na ekonomske faktore

5.3.3.1. Doplata cene leka

Od svih ispitanika uključenih u istraživanje, doplatu cene leka (procentualno učešće ispitanika u ceni leka) imalo je 42,1% (grafikon 18).

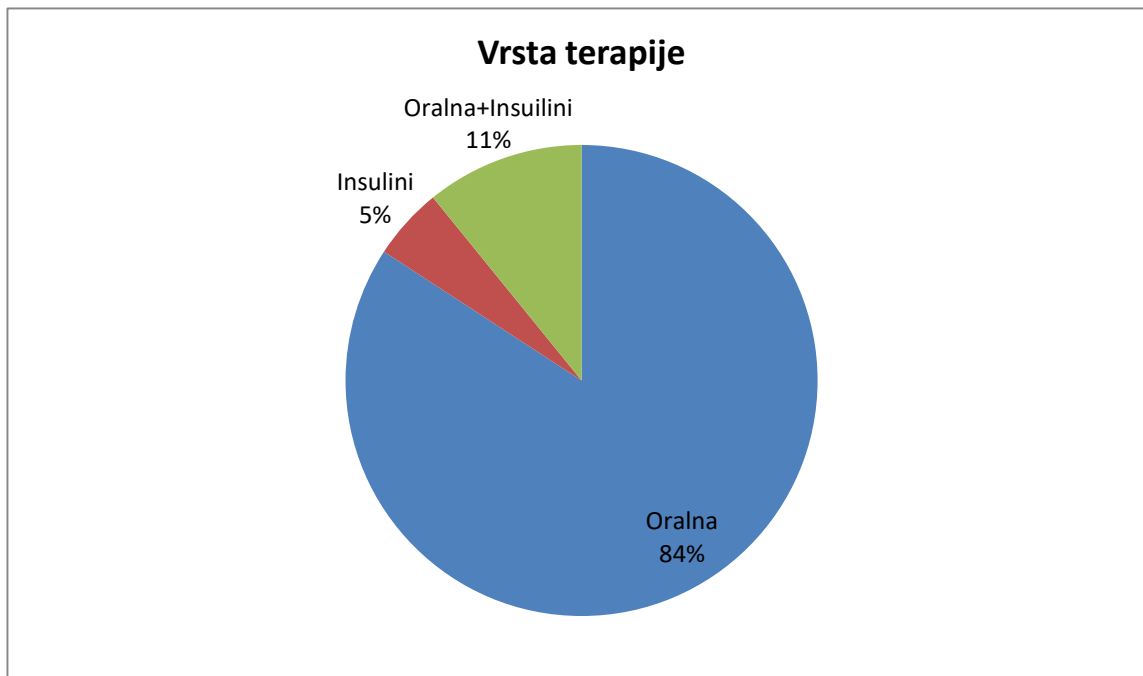


Grafikon 18. - *Distribucija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema doplati cene leka*

5.3.4. Karakteristike ispitanika u odnosu na antidijabetičnu terapiju

5.3.4.1. Vrsta terapije

Od terapije propisane pacijentima sa DM tip 2 uključenih u ispitivanje, najveći broj ispitanika je primalo samo oralne antidijabetike (84%), praćeno kombinacijom oralni antidijabetik sa insulinom (11%), a najređe je propisivan insulin (5%) (grafikon 19).



Grafikon 19. - Distribucija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema terapiji oralnim antidijabetikom, oralni antidijabetik u kombinaciji sa insulinom i terapiji insulinom

Najzastupljenija je bila terapija oralnim antidijabeticima kod pacijenata sa DM tip 2 (tabela 9). Više od polovine pacijenata koji su koristili terapiju oralnim antidijabeticima su na monoterapiji oralnim antidijabeticima (56,25%). Od ukupno 153 pacijenta koji su koristili monoterapiju oralnim antidijabeticima, najviše njih je koristilo metformin (135 pacijenata, odnosno 88,23%). Svi pacijenti koji su koristili oralnu kombinovanu terapiju koristili su kombinaciju metformina i derivata sulfonilureje. Najviše pacijenata (51,26%) koristilo je kombinaciju metformin/glimepirid. Ukupno 15,79% od svih pacijenata su bili na insulinskoj terapiji: 4,95% od ukupnog uzorka koristili su samo insulin, 10,84% je koristilo kombinaciju insulina i oralne terapije. Najčešće propisan tip

insulina je kratkodjelujući insulin (43,86%), zatim insulin dugog dejstva (33,33%). Najmanje propisan tip insulina je kombinacija kratkodjelujućeg i insulina srednje dugog delovanja (22.81%).

Tabela 9. *Distribucija antidijabetičnih lekova propisanih pacijentima sa dijabetes melitusom tip 2 u opštini Foča*

Vrsta terapije	n	%
Monoterapija	169	52,32
Monoterapija – insulin	16	4,95
Insulin aspart	7	2,17
Insulin detemir	6	1,86
Insulin humani	2	0,62
Insulin lispro	1	0,31
Monoterapija – oralni antidijabetici	153	47,37
Glibenklamid	5	1,55
Gliklazid	2	0,62
Glimepirid	11	3,41
Metformin	135	41,80
Kombinacija	154	47,68
Kombinacija oralni antidijabetici	119	36,84
Metformin glibenklamid	51	15,79
Metformin gliklazid	5	1,55
Metformin glimepirid	61	18,89
Metformin glimepiridglibenklamid	2	0,62
Kombinacija – oralni antidijabetici + insulin	35	10,84
Metformin glibenklamid insulin detemir	2	0,62
Metformin glimepirid insulin detemir	1	0,31
Metformin glimepirid insulin glargin	2	0,62
Metformin insulin aspart	20	6,19
Metformin insulin aspart insulin detemir	4	1,24
Metformin insulin aspart insulin humani	1	0,31
Metformin insulin detemir	3	0,93
Metformin insulin glargin insulin glulisin	1	0,31
Metformin glimepirid insulin detemir	1	0,31
Ukupno	323	100,00

n=broj pacijenata

Najzastupljenija je bila terapija oralnim antidijabeticima u svim starosnim grupama (tabela 10). Od svih pacijenata na monoterapiji u svim starosnim grupama njih 90% ili više koristilo je monoterapiju oralnim antidijabeticima. Od pacijenata koji su na terapiji oralnim antidijabeticima u svim starosnim grupama monoterapiju oralnim antidijabeticima koristilo je više od 50% pacijenata, izuzev u grupi od 60-69 godina (70,58%, 65,85% , 47,37%, 57,98%). Najčešće korišćeni predstavnik oralnih antidijabetika u svim starosnim grupama bio je metformin. Svi pacijenti koji su koristili oralnu kombinovanu terapiju upotrebljavali su kombinaciju metformina i derivata sulfonilureje (najčešće metformin/glimepirid ili metformin/glibenklamid).

Tabela 10. Distribucija antidijabetičnih lekova propisanih pacijentima sa dijabetes melitusom tip 2 prema starosnim grupama u opštini Foča

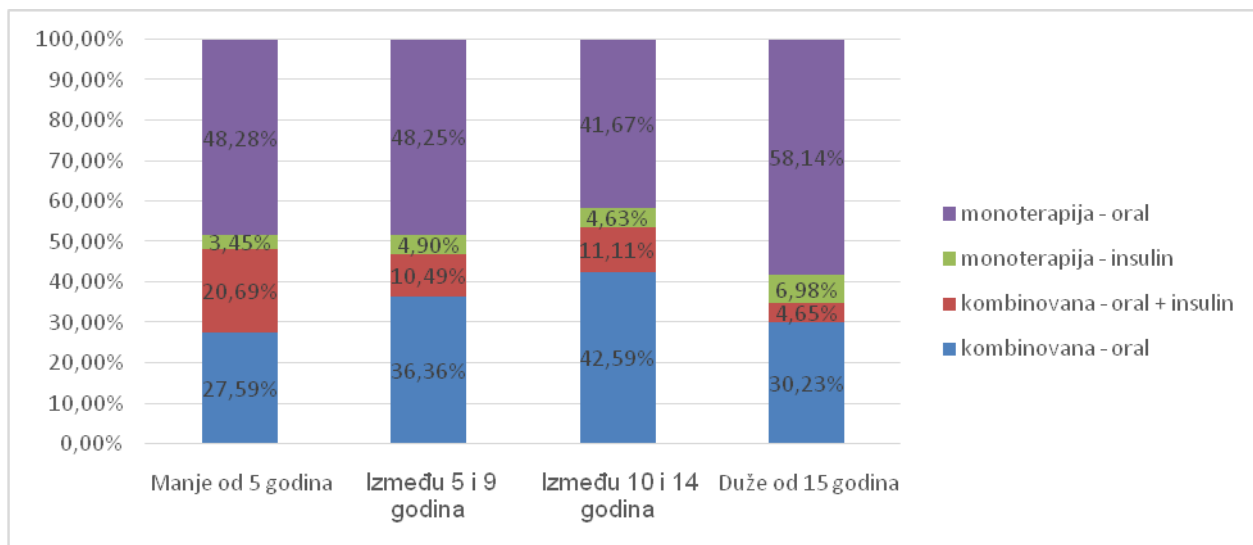
Starosna grupa	30-49		50-59		60-69		>70	
	n	%	n	%	n	%	N	%
Monoterapija	13	65,00	30	56,60	50	44,25	76	55,47
Monoterapija – insulin	1	5,00	3	5,66	5	4,42	7	5,11
Insulin aspart		0,00	1	1,89	2	1,77	4	2,92
Insulin detemir	1	5,00	2	3,77	1	0,88	2	1,46
Insulin humani		0,00		0,00	1	0,88	1	0,73
Insulin lispro		0,00		0,00	1	0,88		0,00
Monoterapija – oralni antidijabetici	12	60,00	27	50,94	45	39,82	69	50,36
Glibenklamid		0,00	1	1,89	1	0,88	3	2,19
Gliklazid		0,00		0,00		0,00	2	1,46
Glimepirid	1	5,00		0,00	4	3,54	6	4,38
Metformin	11	55,00	26	49,06	40	35,40	58	42,34
Kombinacija	7	35,00	23	43,40	63	55,75	61	44,53
Kombinacija – oralni antidijabetici	5	25,00	14	26,42	50	44,25	50	36,50
Metformin glibenklamid	1	5,00	8	15,09	18	15,93	24	17,52
Metformin gliklazid		0,00		0,00	3	2,65	2	1,46
Metformin glimepirid	4	20,00	6	11,32	28	24,78	23	16,79
Metformin glimepiridglibenklamide		0,00		0,00	1	0,88	1	0,73
Kombinacija – oralni antidijabetici + insulin	2	10,00	9	16,98	13	11,50	11	8,03
Metformin glibenklamid insulin detemir		0,00		0,00		0,00	2	1,46
Metformin glimepirid insulin detemir		0,00	1	1,89		0,00		0,00
Metformin glimepirid insulin glargin	1	5,00		0,00		0,00	1	0,73
Metformin insulin aspart	1	5,00	6	11,32	10	8,85	3	2,19
Metformin insulin aspart insulin detemir		0,00		0,00	2	1,77	2	1,46
Metformin insulin aspart insulin humani		0,00	1	1,89		0,00		0,00
Metformin insulin detemir		0,00	1	1,89		0,00	2	1,46
Metformin insulin glargin insulin glulisin		0,00		0,00		0,00	1	0,73
Metformin glimepirid insulin detemir		0,00		0,00	1	0,88		0,00
Ukupno	20	100,00	53	100,00	113	100,00	137	100,00

Najzastupljenija je bila terapija oralnim antidijabeticima kod oba pola pacijenata sa DM tip 2 (tabela 11). Od svih pacijenata koji su koristili terapiju oralnim antidijabeticima, kako među pacijentima muškog, tako i ženskog pola, više od 50% njih bilo je na monoterapiji oralnim antidijabeticima (61,26%, odnosno 52,79%). Najviše je korišćen metformin. Svi pacijenti koji su koristili kombinaciju oralnih antidijabetika upotrebljavali su kombinaciju metformina i derivata sulfonilureje. Najzastupljenija kombinacija među pacijentima oba pola bila je metformin/glimepirid.

Tabela 11. *Distribucija antidijabetičnih lekova propisanih pacijentima sa dijabetes melitusom tip 2 prema polu u opštini Foča*

Pol	Muški		Ženski	
	n	%	n	%
Monoterapija	75	55,15	94	50,27
Monoterapija – insulin	7	5,15	9	4,81
Insulin aspart	3	2,21	4	2,14
Insulin detemir	3	2,21	3	1,60
Insulin humani	1	0,74	1	0,53
Insulin lispro		0,00	1	0,53
Monoterapija – oralni antidijabetici	68	50,00	85	45,45
Glibenklamid	2	1,47	3	1,60
Gliklazid	1	0,74	1	0,53
Glimepirid	4	2,94	7	3,74
Metformin	61	44,85	74	39,57
Kombinacija	61	44,85	93	49,73
Kombinacija – oralni antidijabetici	43	31,62	76	40,64
Metformin glibenklamid	20	14,71	31	16,58
Metformin gliklazid	1	0,74	4	2,14
Metformin glimepirid	21	15,44	40	21,39
Metformin glimepiridglibenklamid	1	0,74	1	0,53
Kombinacija – oralni antidijabetici+ insulin	18	13,24	17	9,09
Metformin glibenklamid insulin detemir	1	0,74	1	0,53
Metformin glimepirid insulin detemir		0,00	1	0,53
Metformin glimepirid insulin glargin	1	0,74	1	0,53
Metformin insulin aspart	9	6,62	11	5,88
Metformin insulin aspart insulin detemir	2	1,47	2	1,07
Metformin insulin aspart insulin humani	1	0,74		0,00
Metformin insulin detemir	2	1,47	1	0,53
Metformin insulin glargin insulin glulisin	1	0,74		0,00
Metformin glimepirid insulin detemir	1	0,74		0,00
Ukupno	136	100,00	187	100,00

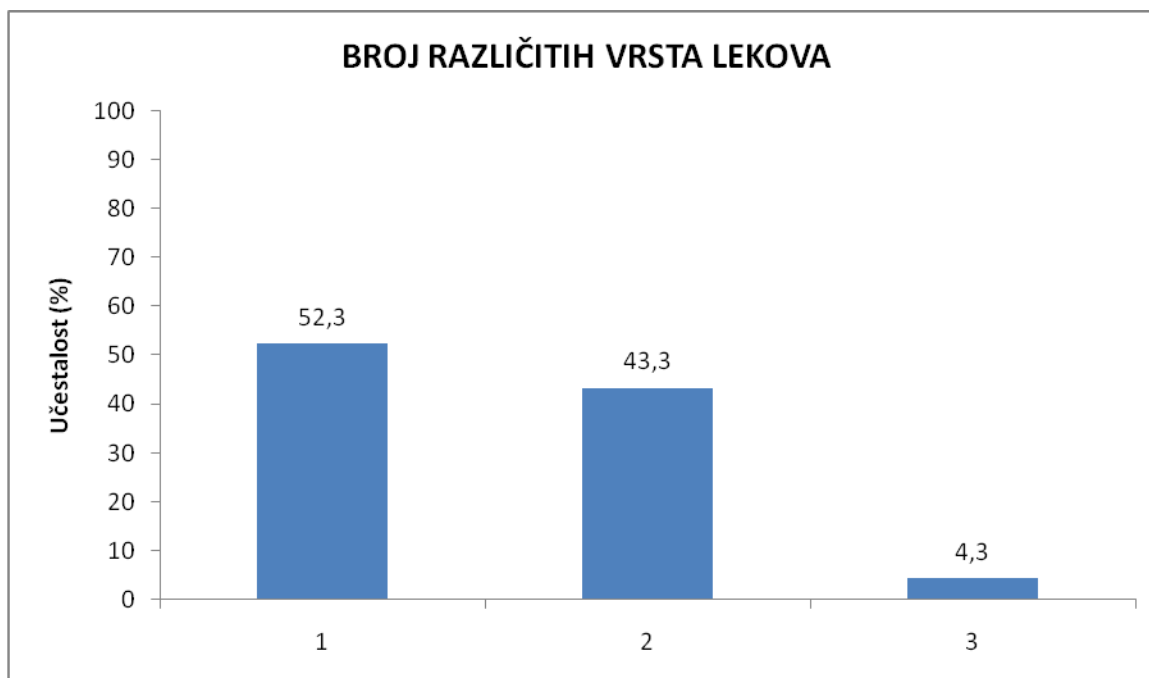
Kod svih pacijenata, bez obzira na dužinu trajanja dijabetesa, najzastupljenija je terapija oralnim antidijabeticima (75,87%, 84,61%, 84,26%, 88,37%) (grafikon 20). U svim grupama, zavisno od dužine trajanja dijabetesa, kombinovana terapija oralnim antidijabeticima sa insulinom ima prednost u odnosu na monoterapiju insulinom, izuzev u grupi pacijenata koji imaju dijabetes duže od 15 godina (grafikon 20).



Grafikon 20. *Distribucija antidijabetika propisanih pacijentima sa dijabetes melitusom tip 2 prema dužini trajanja dijabetesa*

5.3.4.2. Broj različitih vrsta lekova

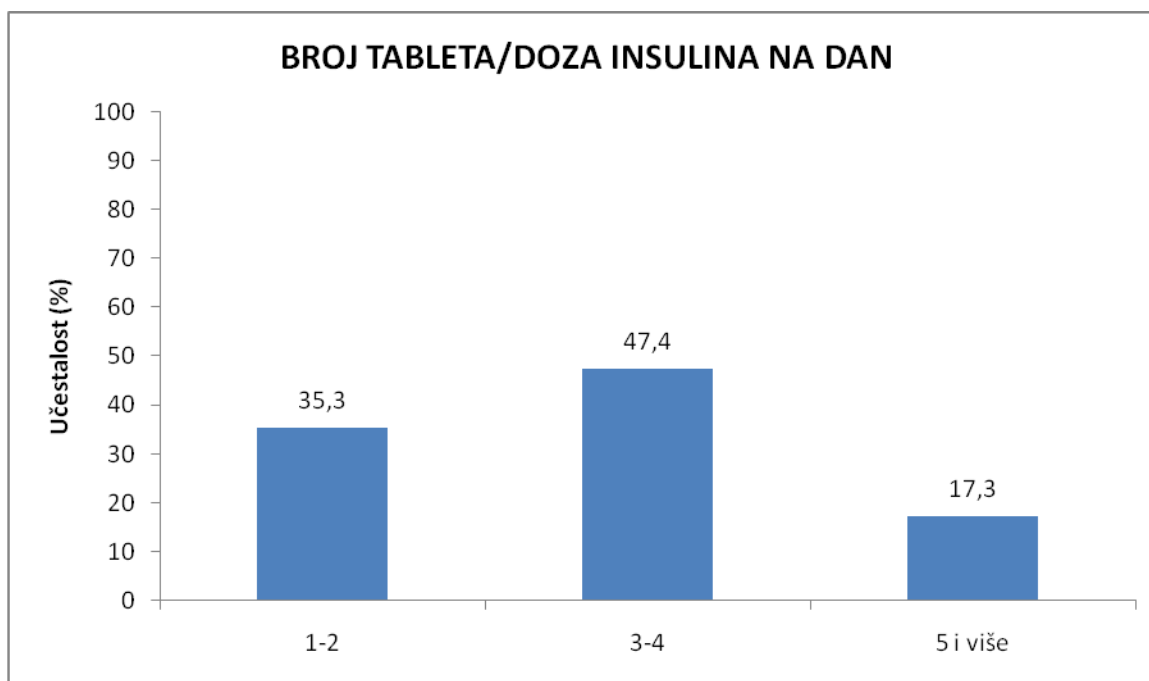
Od svih pacijenata sa DM tip 2 uključenih u ispitivanje, kod polovine pacijenata najčešće je bila propisana jedna vrsta leka (52,3%) (grafikon 21).



Grafikon 21. - *Distribucija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema broju različitih vrsta lekova*

5.3.4.3. Broj tableta/doza insulina na dan

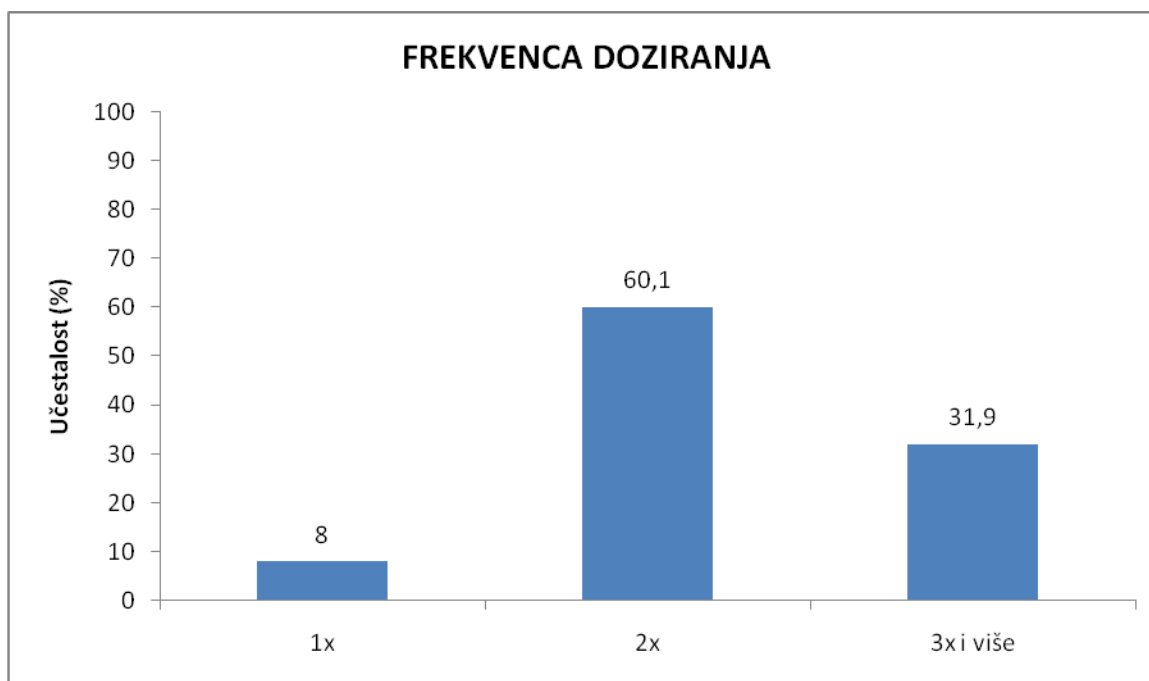
Od ukupno 323 pacijenta sa DM tip 2 uključenih u ispitivanje, ispitanicima je najčešće bilo propisano 3-4 tableta/doza insulina dnevno (47,4%) (grafikon 22).



Grafikon 22. Distribucija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema broju tableta/doza insulina na dan

5.3.4.4. Frekvencija doziranja leka

Ispitanici uključeni u istraživanje najčešće su ih uzimali propisane antidijabetične lekove dva puta na dan (60,1%) (grafikon 23).



Grafikon 23. - Distribucija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema frekvenci doziranja antidijabetičnih lekova

5.4. Rezultati pokrivenosti antidijabetičnom terapijom pacijenata sa DM tip 2 mereno redovnošću ponovnih popunjavanja recepta tokom jednogodišnjeg perioda u opštini Foča

Od ukupno 323 pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2, 282 (87%) je redovno dolazilo kod lekara opšte prakse po recept za antidijabetičnu terapiju, a 42 (13%) neredovno određivano na osnovu ponovno popunjenih recepata od strane lekara opšte prakse. Prosečna vrednost procenta ponovnih popunjavanja recepta tj. pokrivenosti antidijabetičnom terapijom iznosila je $94.91 \pm 12.07\%$.

Postoji statistički značajna razlika između ispitanika koji su redovno i onih koji su neredovno dolazili po propisani recept u odnosu na starosne grupe, obrazovanje, radni status, trajanje DM. Redovno po recept su češće dolazili pacijenti starosti od 60-69 godina (92,92%), a neredovno od 30-49 godina (25%) (Hi-kvadrat=14,32; p=0,002). Ispitanici sa formalnim obrazovanjem su češće dolazili po recept kod lekara opšte prakse dok su oni sa bez formalnog obrazovanja češće bili neredovni u preuzimanju propisanog recepta (Hi-kvadrat=9,921; p=0,019). Postoji statistički značajna razlika u učestalosti kategorija radnog statusa (Hi-kvadrat=8,56; p=0,036). Penzioneri su dolazili po propisani recept, a neredovno su češće preuzimali recept ispitanici sa invalidskom penzijom (Tabela 12).

Tabela 12. Pokrivenosti antidijabetičnom terapijom tokom jednogodišnjeg perioda u odnosu na sociodemografske karakteristike pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2

Godine	Prosečna Vrednost	redovno		neredovno		Statistička značajnost
		n	%	n	%	
30-49	89,58%	15	75,00%	5	25,00%	p=0,002 Hi-kvadrat=14,32
50-59	93,70%	45	84,91%	8	15,09%	
60-69	97,71%	105	92,92%	8	7,08%	
>70	93,85%	116	84,67%	21	15,33%	
Pol						
Muški	94,79%	116	85,29%	20	14,71%	p=0,703
Ženski	95,01%	165	88,24%	22	11,76%	Hi-kvadrat=0,146
Obrazovanje						
Bez formalnog obrazovanja	91,54%	55	79,71%	14	20,29%	p=0,019 Hi-kvadrat=9,921
Fakultet	95,48%	21	87,50%	3	12,50%	
Osnovna škola	96,13%	64	90,14%	7	9,86%	
Srednja škola	95,75%	141	88,68%	18	11,32%	
Bračni status						
Razveden/a	91,07%	11	78,57%	3	21,43%	p=0,078 Hi-kvadrat=6,828
Samac	89,07%	21	72,41%	8	27,59%	
U bračnoj/partnerskoj zajednici	96,64%	140	90,91%	14	9,09%	
Udovac/ica	94,57%	109	86,51%	17	13,49%	
Radni status						
Zaposleni	94,28%	63	86,30%	10	13,70%	p=0,036 Hi-kvadrat =8,56
Nezaposleni	93,37%	32	82,05%	7	17,95%	
Penzioner	96,06%	164	89,13%	20	10,87%	
Invalidska penzija	91,04%	22	81,48%	5	18,52%	

Ispitanici sa dužinom trajanja DM između 5-9 godina češće su dolazili po recept, dok su oni sa dužinom trajanja preko 15 godina češće bili neredovni u preuzimanju propisanog recepta (Hi-kvadrat=9,928; p=0,019) (Tabela 13). Ne postoji statistički značajna razlika između ispitanika koji su redovno i onih koji su neredovno dolazili po propisani recept kod lekara opšte prakse u odnosu na pol, bračni status, indeks telesne mase, vrednosti glikemije, naviku pušenja cigareta, vrste terapije, doplatu cene leka, broj različitih vrsta lekova, frekvenciju doziranja, broj tableta/doza insulina na dan (Tabela 13,14).

Tabela 13. Pokrivenosti antidijabetičnom terapijom tokom jednogodišnjeg perioda u odnosu na kliničke karakteristike pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2

	Prosečna vrednost	Redovno		neredovno		Statistička značajnost
		N	%	N	%	
Trajanje DM						
a) Manje od 5 godina	92,23%	24	82,76%	5	17,24%	p=0,019 Hi-kvadrat =9,928
b) Između 5 i 9 godina	96,73%	130	90,91%	13	9,09%	
c) Između 10 i 14 godina	94,75%	93	86,11%	15	13,89%	
d) Duže od 15 godina	91,08%	34	79,07%	9	20,93%	
Indeks telesne mase BMI						
Normalna telesna težina	94,20%	69	84,15%	13	15,85%	p=0,99 Hi-kvadrat =0,20
Gojaznost	93,42%	16	84,21%	3	15,79%	
Prekomerna telesna težina	95,30%	196	88,29%	26	11,71%	
Glikemija našte						
Povišena (≥ 6.1 mmol/L)	94,31%	154	86,03%	25	13,97%	p=0,356
Normalna (< 6.0 mmol/L)	95,66%	127	88,19%	17	11,81%	Hi-kvadrat =0,851
Navika pušenja						
Nepušač	95,32%	252	88,42%	33	11,58%	p=0,091
Pušač	91,88%	29	76,32%	9	23,68%	Hi-kvadrat =2,849

Tabela 14. Pokrivenosti antidijabetičnom terapijom pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 tokom jednogodišnjeg perioda u odnosu na karakteristike pacijenata u vezi sa ekonomskim faktorom i karakteristikama same antidijabetične terapije

	Prosečna vrednost	Redovno	neredovno	Statistička značajnost		
Doplata cene leka						
Ne	95,63%	167	89,30%	20	10,70%	p=0,059; Hi-kvadrat =3,578
Da	93,93%	114	83,82%	22	16,18%	
Vrsta terapije						
insulin	98,44%	15	93,75%	1	6,25%	p=0,455 Hi-kvadrat=1,577
oralna terapija	94,60%	224	86,03%	38	13,97%	
oralna + insulin	96,19%	32	91,43%	3	8,57%	
Broj različitih vrsta lekova						
1	94,87%	147	86,98%	22	13,02%	p=0,406 Hi-kvadrat =1,801
2	94,70%	121	86,43%	19	13,57%	
3	97,61%	13	92,86%	1	7,14%	
Frekvencija doziranja						
1x	91,02%	19	73,08%	7	26,92%	p=0,65 Hi-kvadrat =2,81
2x	94,88%	170	87,63%	24	12,37%	
3 i više	95,95%	92	89,32%	11	10,68%	
Broj tableta/doza insulina						
1--2	93,12%	94	82,46%	20	17,54%	p=0,404 Hi-kvadrat =1,81
3--4	95,64%	137	89,54%	16	10,46%	
5 i više	96,57%	50	89,29%	6	10,71%	

5.5. Rezultati adherencije pacijenata sa DM tip 2 prema antidijabetičnoj terapiji određeni metodom brojanja tableta/doza insulina i kvaliteta života merenog SF-36v2 upitnikom kao i rezultati povezanosti karakteristike pacijenata i kvaliteta života sa postojanjem neadherencije prema antidijabetičnoj terapiji

5.5.1. Status adherencije pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 određen metodom brojanja tableta/doza insulina

Od ukupno 323 pacijenta sa dijabetes melitusom tip 2 uključenih u ovo ispitivanje, 169 (52,3%) bilo je adherentnih, a 154 (47,7%) bilo je neadherentnih, određivano metodom brojanja tableta/doza insulina (tabela 15).

Tabela 15. *Status adherencije pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 određen metodom brojanjem tableta/doza insulina*

Status adherencije	n	%
adherentni	169	52,3
neadherentni	154	47,7
Ukupno	323	100,0

n- broj pacijenata
% - procenat pacijenata

5.5.2. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema starosti i starosnim grupama određena metodom brojanjem tableta/doza insulina

Prosečna starost adherentnih pacijenata iznosila je $65,3 \pm 9,9$ godina, dok je kod neadherentnih pacijenata bila $67,9 \pm 11,3$. Neadherentni su bili značajno stariji u odnosu na adherentne ($t=2,131$; $p=0,034$) (tabela 16).

Tabela 16. – *Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema starosti određena metodom brojanjem tableta/doza insulina*

Status adherencije	n	x	sd	med	min	max
adherentni	169	65,3	9,9	66,0	30,0	87,0
neadherentni	154	67,9	11,3	69,5	31,0	92,0
Ukupno	323	66,5	10,6	67,0	30,0	92,0

(n- broj pacijenata; x- aritmetička sredina; med – medijana; sd - standardna devijacija; min – minimalna vrednost; max - maksimalna vrednost)

Najveću adherenciju prema propisanoj terapiji pokazali su pacijenti starosti od 60-69 godina (40,8%), dok su ispitanici preko 70 godina bili najčešće neadherentni (49,4%). Nije dokazana statistički značajna razlika između adherentnih i neadherentnih ispitanika u odnosu na starosne grupe (Hi-kvadrat= $7,618$; $p=0,055$) (tabela 17).

Tabela 17. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema starosnim grupama određena metodom brojanjem tableta/doza insulina

Starosna grupa	Status adherencije					
	adherentni		neadherentni		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
30-49	9	5,3	11	7,1	20	6,2
50-59	30	17,8	23	14,9	53	16,4
60-69	69	40,8	44	28,6	113	35,0
više od 70	61	36,1	76	49,4	137	42,4
Ukupno	169	100,0	154	100,0	323	100,0

n- broj pacijenata
% - procenat pacijenata

5.5.3. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema polu određena metodom brojanjem tableta/doza insulina

Kod adherentnih pacijenata muškog pola bilo je 40,2% a ženskog 59,8%, kod neadherentnih ispitanika muškog pola bilo je 44,2% a ženskog 55,8%. Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti pola između adherentnih i neadherentnih pacijenata (Hi-kvadrat=0,508; p=0,476) (tabela 18).

Tabela 18. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema polu određena metodom brojanjem tableta/doza insulina

Pol	Status adherencije				Ukupno	
	adherentni		neadherentni		n	%
	n	%	n	%		
Muški	68	40,2	68	44,2	136	42,1
Ženski	101	59,8	86	55,8	187	57,9
Ukupno	169	100,0	154	100,0	323	100,0

n- broj pacijenata
% - procenat pacijenata

5.5.4. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema obrazovanju određena metodom brojanjem tableta/doza insulina

Adherentni i neadherentni ispitanici najčešće su imali srednju školu (56,2% prema 41,6%). Postoji statistički značajna razlika u stepenu obrazovanja između adherentnih i neadherentnih ($U=10163,5$; $p<0,001$). Adherentni su bili češće sa fakultetskim obrazovanjem a neadherentni bez formalnog obrazovanja (tabela 19).

Tabela 19. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema stepenu obrazovanja određena metodom brojanjem tableta/doza insulina

Obrazovanje	Status adherencije				Ukupno	
	adherentni		neadherentni		n	%
	n	%	n	%		
Bez formalnog obrazovanja	22	13,0	47	30,5	69	21,4
Osnovna škola	37	21,9	34	22,1	71	22,0
Srednja škola	95	56,2	64	41,6	159	49,2
Fakultet	15	8,9	9	5,8	24	7,4
Ukupno	169	100,0	154	100,0	323	100,0

n- broj pacijenata
% - procenat pacijenata

5.5.5. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema bračnom statusu određena metodom brojanjem tableta/doza insulina

U odnosu na bračni status, adherentni ispitanici su češće bili u bračnoj/partnerskoj zajednici (55,6%), dok su neadherentni češće bili udovac/ica (46,1%), (tabela 20). Postoji statistički značajna razlika u učestalosti kategorija bračnog status između adherentnih i neadherentnih ispitanika (Hi-kvadrat=9,172; p=0,027).

Tabela 20. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema bračnom statusu određena metodom brojanjem tableta/doza insulina

Bračni status	Status adherencije				Ukupno	
	adherentni		neadherentni		n	%
	n	%	n	%		
U bračnoj/partnerskoj zajednici	94	55,6	60	39,0	154	47,7
Samac	13	7,7	16	10,4	29	9,0
Razveden/a	7	4,1	7	4,5	14	4,3
Udovac/ica	55	32,5	71	46,1	126	39,0
Ukupno	169	100,0	154	100,0	323	100,0

n- broj pacijenata

% - procenat pacijenata

5.5.6. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema radnom statusu određena metodom brojanjem tableta/doza insulina

U odnosu na radni status, i adherentni i neadherentni ispitanici najčešće su bili penzioneri (56,8% prema 57,1%, respektivno). Postoji statistički značajna razlika u učestalosti radnog statusa između adherentnih i neadherentnih ispitanika (Hi-kvadrat=9,502; p=0,023). Adherentni su češće bili zaposleni a neadherentni su češće bili ispitanici sa invalidskom penzijom (tabela 21).

Tabela 21. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema radnom statusu određena metodom brojanjem tableta/doza insulina

Radni status	Status adherencije				Ukupno	
	adherentni		neadherentni			
	n	%	n	%	n	%
Zaposleni	43	25,4	30	19,5	73	22,6
Nezaposleni	23	13,6	16	10,4	39	12,1
Penzioner	96	56,8	88	57,1	184	57,0
Invalidska penzija	7	4,1	20	13,0	27	8,4
Ukupno	169	100,0	154	100,0	323	100,0

n- broj pacijenata

% - procenat pacijenata

5.5.7. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema dužini trajanja dijabetes melitusa određena metodom brojanjem tableta/doza insulina

Postoji statistički značajna razlika u dužini trajanja dijabetes melitusa između adherentnih i neadherentnih ispitanika ($U=10435,5$; $p=0,001$). Najčešće trajanje dužine dijabetes melitusa kod adherentnih ispitanika iznosilo je između 5 i 9 godina (50,3%), dok je kod neadherentnih najčešće trajanje dužine dijabetes melitusa bilo između 10 i 14 godina (38,3%) (tabela 22).

Tabela 22. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema dužini trajanja dijabetes melitusa određena metodom brojanjem tableta/doza insulina

Dužina trajanja dijabetes melitusa	Status adherencije				Ukupno	
	adherentni		neadherentni			
	n	%	n	%	n	%
Manje od 5 godina	19	11,2	10	6,5	29	9,0
Između 5 i 9 godina	85	50,3	58	37,7	143	44,3
Između 10 i 14 godina	49	29,0	59	38,3	108	33,4
Duže od 15 godina	16	9,5	27	17,5	43	13,3
Ukupno	169	100,0	154	100,0	323	100,0

n- broj pacijenata

% - procenat pacijenata

5.5.8. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema indeksu telesne mase (BMI) određena metodom brojanjem tableta/doza insulina

Adherentni i neadherentni ispitanici najčešće su bili sa prekomernom telesnom težinom (62,1% prema 76,0%, respektivno). Postoji statistički značajna razlika u stepenu BMI između adherentnih i neadherentnih ($U=11333,5$; $p=0,014$). Adherentni ispitanici su češće bili sa normalnom telesnom težinom dok su neadherentni češće bili sa prekomernom telesnom težinom (tabela 23).

Tabela 23. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema indeksu telesne mase (BMI) određena metodom brojanjem tableta/doza insulina

BMI	Status adherencije				Ukupno	
	adherentni		neadherentni			
	n	%	n	%	n	%
Normalna telesna težina (BMI < 25kg)	54	32,0	28	18,2	82	25,4
Prekomerna telesna težina (BMI 25≤30kg)	105	62,1	117	76,0	222	68,7
Gojaznost (BMI > 30kg)	10	5,9	9	5,8	19	5,9
Ukupno	169	100,0	154	100,0	323	100,0

n- broj pacijenata
% - procenat pacijenata

5.5.9. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema vrednostima glikemije našte određena metodom brojanjem tableta/doza insulina

Prosečna vrednost glikemije našte kod adherentnih ispitanika iznosi $7,9 \pm 2,6$, dok je kod neadherentnih ispitanika $8,1 \pm 2,6$. Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima glikemije našte između ispitivanih grupa ($t=0,954$; $p=0,341$) (Tabela 24).

Tabela 24. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema vrednostima glikemije našte određena metodom brojanjem tableta/doza insulina

Prosečna vrednost glikemije našte	n	x	sd	med	min	max
adherentni	169	7,9	2,6	7,2	4,3	16,5
neadherentni	154	8,1	2,6	7,7	2,5	22,0
Ukupno	323	8,0	2,6	7,3	2,5	22,0

5.5.10. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema navici pušenja cigareta određena metodom brojanjem tableta/doza insulina

Kod adherentnih ispitanika pušača je bilo 11,8% a kod neadherentnih 11,7%. Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti navike pušenja između adherentnih i neadherentnih ispitanika (Hi-kvadrat=0,002; p=0,968), (tabela 25).

Tabela 25. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema navici pušenja cigareta određena metodom brojanjem tableta/doza insulina

Navika pušenja	Status adherencije				Ukupno	
	adherentni		neadherentni			
	n	%	n	%	n	%
Nepušač	149	88,2	136	88,3	285	88,2
Pušač	20	11,8	18	11,7	38	11,8
Ukupno	169	100,0	154	100,0	323	100,0

n- broj pacijenata
% - procenat pacijenata

5.5.11. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema doplati cene leka određena metodom brojanjem tableta/doza insulina

Doplatu cene leka je imalo 33,7% adherentnih ispitanika i 51,3% neadherentnih. Postoji statistički značajna razlika u učestalosti doplate između adherentnih i neadherentnih ispitanika (Hi-kvadrat=10,205; p=0,001). Ispitanici sa doplatom bili su skloniji neadherenciji prema propisanoj terapiji (tabela 26).

Tabela 26. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema doplati cene leka određena metodom brojanjem tableta/doza insulina

Doplata cene leka	Status adherencije				Ukupno	
	adherentni		neadherentni			
	n	%	n	%	n	%
Ne	112	66,3	75	48,7	187	57,9
Da	57	33,7	79	51,3	136	42,1
Ukupno	169	100,0	154	100,0	323	100,0

n- broj pacijenata

% - procenat pacijenata

5.5.12. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema vrsti terapije oralnim antidijabetikom, oralni antidijabetik u kombinaciji sa insulinom i terapiji insulinom određena metodom brojanjem tableta/doza insulina

Adherentni i neadherentni ispitanici najčešće su koristili oralnu vrstu terapije (75,7% prema 93,5%, tim redosledom). Postoji statistički značajna razlika u učestalosti vrste terapije između ispitivanih grupa (Hi-kvadrat=22,722; $p < 0,001$). Neadherentni su bili skloniji nepridržavanju oralnoj terapiji. Udeo ispitanika na terapiji insulinom kao i kombinaciji insulina i oralnih antidijabetika bio je značajno veći u grupi adherentnih (9,5% i 14,8%, tim redosledom) u odnosu na njihov udeo u grupi neadherentnih (0% i 6,5% tim redosledom) (tabela 27).

Tabela 27. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema terapiji oralnim antidijabetikom, oralni antidijabetik u kombinaciji sa insulinom i terapiji insulinom

Terapija 3	Status adherencije				Ukupno	
	adherentni		neadherentni		n	%
	n	%	n	%		
Oralna	128	75,7	144	93,5	272	84,2
Insulini	16	9,5	0	0,0	16	5,0
Oralna+Insulini	25	14,8	10	6,5	35	10,8
Ukupno	169	100,0	154	100,0	323	100,0

n- broj pacijenata

% - procenat pacijenata

5.5.13. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema broju različitih vrsta antidijabetičnih lekova određena metodom brojanja tableta/doza insulina

Adherentni i neadherentni ispitanici najčešće su koristili po jednu vrstu leka u terapiji dijabetes melitusa tipa 2 (55,0% prema 49,4%). Ne postoji statistički značajna razlika u broju različitih vrsta lekova između adherentnih i neadherentnih ispitanika ($U=12358,0$; $p=0,375$) (tabela 28).

Tabela 28. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema broju različitih vrsta antidijabetičnih lekova

Broj vrsta lekova	Status adherencije				Ukupno	
	adherentni		neadherentni		n	%
	n	%	n	%		
1	93	55,0	76	49,4	169	52,3
2	68	40,2	72	46,8	140	43,3
3	8	4,7	6	3,9	14	4,3
Ukupno	169	100,0	154	100,0	323	100,0

n- broj pacijenata

% - procenat pacijenata

5.5.14. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema broju doza leka (jedna tableta ili jedna doza insulina) na dan određena metodom brojanjem tableta/doza insulina

I adherentnim i neadherentnim ispitanicima najčešće bilo propisano 3-4 tableta/doza insulina (47,3% prema 47,4%, tim redosledom). Ne postoji statistički značajna razlika u broju tableta/doza insulina dnevno između adherentnih i neadherentnih ispitanika ($U=12139,5$; $p=0,257$) (tabela 29).

Tabela 29. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema broju tableta/doza insulina na dan

Broj tableta/doza insulina dnevno	Status adherencije				Ukupno	
	adherentni		neadherentni		n	%
	n	%	n	%		
1-2	56	33,1	58	37,7	114	35,3
3-4	80	47,3	73	47,4	153	47,4
5 i više	33	19,5	23	14,9	56	17,3
Ukupno	169	100,0	154	100,0	323	100,0

n- broj pacijenata

% - procenat pacijenata

5.5.15. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema frekvenciji doziranja antidijabetika određena metodom brojanjem tableta/doza insulina

Adherentni i neadherentni ispitanici najčešće su antidijabetike uzimali 2 puta na dan (61,5% prema 58,4%, respektivno). Ne postoji statistički značajna razlika u frekvenci doziranja između adherentnih i neadherentnih ispitanika ($U=12193,5$; $p=0,259$), (tabela 30).

Tabela 30. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema frekvenci doziranja antidijabetika

Frekvencija doziranja antidijabetika	Status adherencije				Ukupno	
	adherentni		neadherentni		n	%
	n	%	n	%		
1x	9	5,3	17	11,0	26	8,0
2x	104	61,5	90	58,4	194	60,1
3x i više	56	33,1	47	30,5	103	31,9
Ukupno	169	100,0	154	100,0	323	100,0

n- broj pacijenata

% - procenat pacijenata

5.5.16. Kvalitet života pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 vezan za zdravlje meren SF-36v2 upitnikom kod adherentnih i neadherentnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 odredivan metodom brojanja tableta/doza insulin

5.5.16.1. Skala fizičkog funkcionisanja

Medijana vrednosti skale fizičkog funkcionisanja svih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 u ovom ispitivanju iznosi 65. Minimalna vrednost iznosi 0, a maksimalna 100 (opseg).

Medijana vrednosti skale fizičke funkcionalnosti kod adherentnih ispitanika iznosi 70 (opseg, 0-100), dok je kod neadherentnih 40 (opseg, 0-100). Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana skale fizičke funkcionalnosti između ispitivanih grupa ($U=9288,0$; $p<0,001$) (Tabela 31). Adherentni ispitanici su imali statistički značajno višu vrednost na skali fizičkog funkcionisanja u odnosu na neadherentne ispitanike.

Tabela 31. Rezultati skale fizičkog funkcionisanja kod adherentnih i neadherentnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 mereni SF-36v2 upitnikom

Skala fizičkog funkcionisanja	n	x	sd	med	min	max
adherentni	169	63,4	28,2	70,0	0,0	100,0
neadherentni	154	47,8	32,7	40,0	0,0	100,0
Ukupno	323	55,9	31,4	65,0	0,0	100,0

(n- broj pacijenata; x- aritmetička sredina; med – medijana ; sd - standardna devijacija; min – minimalna vrednost; max - maksimalna vrednost)

5.5.16.2. Skala fizičke sposobnosti

Medijana vrednosti skale fizičke sposobnosti svih ispitanika iznosi 68,8. Minimalna vrednost iznosi 0, a maksimalna 100.

Medijana vrednosti skale fizičke sposobnosti kod adherentnih ispitanika iznosi 75 (raspon 0-100), dok je kod neadherentnih 50 (opseg, 0-100). Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana skale fizičke sposobnosti između ispitivanih grupa ($U=9867,0$; $p<0,001$) (Tabela 32).

Adherentni su pokazali statistički značajno višu vrednost na skali fizičke sposobnosti odnosu na neadherentne ispitanike.

Tabela 32. Rezultati skale fizičke sposobnosti adherentnih i neadherentnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 mereni SF-36v2 upitnikom

Skala fizičke sposobnosti	n	x	sd	med	min	max
Adherentni	169	64,6	30,8	75,0	0,0	100,0
Neadherentni	154	50,8	33,8	50,0	0,0	100,0
Ukupno	323	58,0	32,9	68,8	0,0	100,0

(n- broj pacijenata; x- aritmetička sredina; med – medijana; sd - standardna devijacija; min – minimalna vrednost; max - maksimalna vrednost)

5.5.16.3. Skala telesne boli

Medijana vrednosti skale telesne boli svih ispitanika iznosi 52. Minimalna vrednost iznosi 0, a maksimalna 100.

Medijana vrednosti skale telesne boli kod adherentnih ispitanika iznosi 62 (opseg, 0-100), dok je kod neadherentnih 51,5 (opseg, 0-100).

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana skale telesne boli između ispitivanih grupa (Tabela 33). Adherentni su pokazali statistički značajno višu vrednost na skali telesne boli u odnosu na neadherentne ispitanike ($U=10778,5$; $p=0,007$).

Tabela 33. *Rezultati skale telesne boli kod adherentnih i neadherentnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 mereni SF-36v2 upitnikom*

Skala telesne boli	n	x	sd	med	min	max
Adherentni	169	61,0	30,0	62,0	0,0	100,0
Neadherentni	154	51,6	29,3	51,5	0,0	100,0
Ukupno	323	56,5	30,0	52,0	0,0	100,0

(n- broj pacijenata; x- aritmetička sredina; med – medijana; sd - standardna devijacija; min – minimalna vrednost; max - maksimalna vrednost)

5.5.16.4. Skala opšteg zdravlja

Medijana vrednosti skale opšteg zdravlja svih ispitanika iznosi 50. Minimalna vrednost iznosi 0, a maksimalna 95.

Medijana vrednosti skale opšteg zdravlja kod adherentnih ispitanika iznosi 55 (opseg, 0-92), dok je kod neadherentnih 40 (opseg, 0-95).

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana skale opšteg zdravlja između ispitivanih grupa (Tabela 34). Adherentni su pokazali statistički značajno višu vrednost na skali opšteg zdravlja u odnosu na neadherentne ispitanike ($U=10109,0$; $p=0,001$).

Tabela 34. *Rezultati skale opšteg zdravlja kod adherentnih i neadherentnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 mereni SF-36v2 upitnikom*

Skala opšteg zdravlja	n	x	sd	med	min	max
Adherentni	169	52,6	21,6	55,0	0,0	92,0
Neadherentni	154	43,1	25,2	40,0	0,0	95,0
Ukupno	323	48,1	23,8	50,0	0,0	95,0

(n- broj pacijenata; x- aritmetička sredina; med – medijana; sd - standardna devijacija; min – minimalna vrednost; max - maksimalna vrednost)

5.5.16.5. Skala vitalnosti

Medijana vrednosti skale vitalnosti svih ispitanika iznosi 56,3. Minimalna vrednost iznosi 0, a maksimalna 100.

Medijana vrednosti skale vitalnosti kod adherentnih ispitanika iznosi 62,5 (opseg, 0-100), dok je kod neadherentnih 50 (opseg, 0-100).

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana skale vitalnosti između ispitivanih grupa (Tabela 35). Adherentni su pokazali statistički značajno višu vrednost na skali vitalnosti u odnosu na neadherentne ispitanike ($U=9610,5$; $p<0,001$).

Tabela 35. Rezultati skale vitalnosti kod adherentnih i neadherentnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 mereni SF-36v2 upitnikom

Skala vitalnosti	n	x	sd	med	min	max
Adherentni	169	60,9	24,2	62,5	0,0	100,0
Neadherentni	154	48,6	26,6	50,0	0,0	100,0
Ukupno	323	55,0	26,1	56,3	0,0	100,0

(n- broj pacijenata; x- aritmetička sredina; med – medijana; sd - standardna devijacija; min – minimalna vrednost; max - maksimalna vrednost)

5.5.16.6. Skala socijalnog funkcionisanja

Medijana vrednosti skale socijalnog funkcionisanja svih ispitanika iznosi 75. Minimalna vrednost iznosi 0, a maksimalna 100.

Medijana vrednosti skale socijalnog funkcionisanja kod adherentnih ispitanika iznosi 75 (raspon 0-100), dok je kod neadherentnih 50 (raspon 0-100). Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana skale socijalnog funkcionisanja između ispitivanih grupa (Tabela 36).

Adherentni su pokazali statistički značajno višu vrednost na skali socijalnog funkcionisanja u odnosu na neadherentne ispitanike ($U=9306,5$; $p<0,001$).

Tabela 36. Rezultati skale socijalnog funkcionisanja kod adherentnih i neadherentnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 mereni SF-36v2 upitnikom

Skala socijalnog funkcionisanja	n	x	sd	med	min	max
Adherentni	169	69,8	29,6	75,0	0,0	100,0
Neadherentni	154	53,7	32,3	50,0	0,0	100,0
Ukupno	323	62,1	31,9	75,0	0,0	100,0

(n- broj pacijenata; x- aritmetička sredina; med – medijana; sd - standardna devijacija; min – minimalna vrednost; max - maksimalna vrednost)

5.5.16.7. Skala mentalne sposobnosti

Medijana vrednosti skale mentalne sposobnosti svih ispitanika iznosi 75. Minimalna vrednost iznosi 0, a maksimalna 100.

Medijana vrednosti skale mentalne sposobnosti kod adherentnih ispitanika iznosi 100 (opseg, 0-100), dok je kod neadherentnih 75 (opseg, 0-100). Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana skale mentalne sposobnosti između ispitivanih grupa ($U=9388,0$; $p<0,001$), (Tabela 37). Adherentni su pokazali statistički značajno višu vrednost na skali mentalne sposobnosti u odnosu na neadherentne ispitanike

Tabela 37. Rezultati skale mentalne sposobnosti kod adherentnih i neadherentnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 mereni SF-36v2 upitnikom

Skala mentalne sposobnosti	n	x	sd	med	min	max
adherentni	169	78,5	30,6	100,0	0,0	100,0
neadherentni	154	60,7	37,4	75,0	0,0	100,0
Ukupno	323	70,0	35,1	75,0	0,0	100,0

(n- broj pacijenata; x- aritmetička sredina; med – medijana; sd - standardna devijacija; min – minimalna vrednost; max - maksimalna vrednost)

5.5.16.8. Skala mentalnog zdravlja

Medijana vrednosti skale mentalnog zdravlja svih ispitanika iznosi 75. Minimalna vrednost iznosi 0, a maksimalna 100.

Medijana vrednosti skale mentalnog zdravlja kod adherentnih ispitanika iznosi 85 (raspon 0-100), dok je kod neadherentnih 55 (raspon 0-100). Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana skale mentalnog zdravlja između ispitivanih grupa ($U=8831,5$; $p<0,001$), (Tabela 38). Adherentni su pokazali statistički značajno višu vrednost na skali mentalnog zdravlja u odnosu na neadherentne ispitanike.

Tabela 38. Rezultati skale mentalnog zdravlja kod adherentnih i neadherentnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 mereni SF-36v2 upitnikom

Skala mentalnog zdravlja	n	x	sd	med	min	max
adherentni	169	74,8	23,6	85,0	0,0	100,0
neadherentni	154	58,3	30,1	55,0	0,0	100,0
Ukupno	323	67,0	28,1	75,0	0,0	100,0

(n- broj pacijenata; x- aritmetička sredina; med – medijana; sd - standardna devijacija; min – minimalna vrednost; max - maksimalna vrednost)

5.5.16.9. Dimenzija fizičkog zdravlja

Medijana vrednosti dimenzije fizičkog zdravlja svih ispitanika iznosi 41,4. Minimalna vrednost iznosi 12, a maksimalna 65,5.

Medijana vrednosti dimenzije fizičkog zdravlja kod adherentnih ispitanika iznosi 42,8 (opseg, 18,8-59,3), dok je kod neadherentnih 37,7 (opseg, 12-65,5). Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana dimenzije fizičkog zdravlja između ispitivanih grupa ($U=10626,0$; $p=0,004$), (Tabela 39). Adherentni su pokazali statistički značajno višu vrednost dimenzije fizičkog zdravlja u odnosu na neadherentne ispitanike.

Tabela 39. *Rezultati dimenzije fizičkog zdravlja kod adherentnih i neadherentnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 mereni SF-36v2 upitnikom*

Dimenzija fizičkog zdravlja	n	x	sd	med	min	max
Adherentni	169	43,1	10,6	42,8	18,8	59,3
Neadherentni	154	39,7	11,1	37,7	12,0	65,5
Ukupno	323	41,5	10,9	41,4	12,0	65,5

(n- broj pacijenata; x- aritmetička sredina; med – medijana; sd - standardna devijacija; min – minimalna vrednost; max - maksimalna vrednost)

5.5.16.10. Dimenzija mentalnog zdravlja

Medijana vrednosti dimenzije mentalnog zdravlja svih ispitanika iznosi 53,2. Minimalna vrednost iznosi 12,7, a maksimalna 72,2.

Medijana vrednosti dimenzije mentalnog zdravlja kod adherentnih ispitanika iznosi 56,9 (opseg, 14,4-66,9), dok je kod neadherentnih 44 (opseg, 12,7-72,2). Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana dimenzije mentalnog zdravlja između ispitivanih grupa ($U=8902,0$; $p<0,001$), (Tabela 40). Adherentni su pokazali statistički značajno višu vrednost dimenzije mentalnog zdravlja u odnosu na neadherentne ispitanike.

Tabela 40. *Rezultati dimenzije mentalnog zdravlja kod adherentnih i neadherentnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 mereni SF-36v2 upitnikom*

Dimenzija mentalnog zdravlja	n	x	sd	med	min	max
Adherentni	169	50,9	12,7	56,9	14,4	66,9
Neadherentni	154	42,8	15,5	44,0	12,7	72,2
Ukupno	323	47,1	14,7	53,2	12,7	72,2

(n- broj pacijenata; x- aritmetička sredina; med – medijana; sd - standardna devijacija; min – minimalna vrednost; max - maksimalna vrednost)

5.5.16.11. Povezanost karakteristika pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 kao i kvaliteta života sa postojanjem neadherencije prema antidijabetičkoj terapiji određivane metodom brojanja tableta/doza insulina

Povezanost karakteristika pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i njihovog kvaliteta života sa postojanjem neadherencije prema antidijabetičkoj terapiji određivane metodom brojanja tableta/doza insulina prvo je ispitana primenom univarijantne logističke regresije (Tabela 41). U univarijantnim logističkim modelima varijable koje su povezane sa povećanom mogućnošću za neadherenciju pacijenata prema antidijabetičkoj terapiji su: **niži stepen obrazovanja** ($B=-0,479$; $p<0,001$), **bračno stanje** [udovac/ica ($B=0,704$; $p=0,007$) u odnosu na život u bračnoj/partnerskoj zajednici kao referentnoj kategoriji], **radni status** [invalidska penzija ($B=1,410$; $p=0,005$) u odnosu na zaposlene kao referentnu kategoriju], **veća dužina DM** ($B=0,445$; $p=0,001$), **viši BMI** ($B=0,508$; $p=0,020$), **doplata** ($B=0,727$; $p=0,001$), **terapija** [oralna+insulini ($B=-1,034$; $p=0,009$) u odnosu na oralnu terapiju kao referentnu kategoriju], niži skor na **skali fizičke funkcionalnosti** ($B=-0,013$; $p<0,001$), niži skor na **skali fizičke sposobnosti** ($B=-0,016$; $p<0,001$), niži skor na **skali bolovi u telu** ($B=-0,011$; $p=0,005$), niži skor na **skali opšte zdravlje** ($B=-0,017$; $p<0,001$); niži skor na **skali vitalnosti** ($B=-0,019$; $p<0,001$), niži skor na **skali socijalne funkcionalnosti** ($B=-0,016$; $p<0,001$), niži skor na **skali mentalnog zdravlja** ($B=-0,022$, $p<0,001$), niži skor na **dimenziji fizičko zdravlje** ($B=-0,029$ $p=0,006$), niži skor na **dimenziji mentalno zdravlje** ($B=-0,040$, $p=0,001$).

Tabela 41. Varijable koje su povezane sa povećanom mogućnošću za neadherenciju pacijenata prema antidijabetičkoj terapiji

Nezavisna varijabla	B	p	OR	95% interval poverenja	
				donja granica	gornja granica
Starosna grupa	0,153	0,218	1,17	0,91	1,49
Pol	-0,161	0,476	0,85	0,55	1,33
Obrazovanje	-0,479	<0,001	0,62	0,48	0,80
Bračno stanje					
u bračnoj/partnerskoj zajednici	referentna kategorija				
samac	0,657	0,108	1,93	0,87	4,29
razveden/a	0,449	0,422	1,57	0,52	4,69
udovac/ica	0,704	0,007	2,02	1,25	3,26
Radni status					
zaposleni	referentna kategorija				
nezaposleni	-0,003	0,994	0,10	0,45	2,20
penzioner	0,273	0,329	1,31	1,31	2,27
invalidska penzija	1,410	0,005	4,10	1,54	10,90
Dužina DM	0,445	0,001	1,56	1,19	2,05
BMI	0,508	0,020	1,66	1,08	2,55
Pušenje	-0,014	0,968	0,99	0,50	1,94
Glikemija (normalan/povišen)	0,437	0,053	1,55	0,99	2,41
Doplata cene leka	0,727	0,001	2,07	1,32	3,24
Vrsta terapije					
Oralna	referentna kategorija				
Insulini	-21,321	0,998	-	-	-
Oralna+Insulini	-1,034	0,009	0,36	0,16	0,77
Broj različitih lekova	0,144	0,454	1,15	0,79	1,68
Broj tableta / dan	-0,185	0,245	0,83	0,61	1,14
Frekvencija doziranja	-0,244	0,202	0,78	0,54	1,14
Skala fizičke funkcionalnosti	-0,016	<0,001	0,98	0,98	0,99
Skala fizička sposobnost	-0,013	<0,001	0,99	0,98	0,99
Skala bolovi u telu	-0,011	0,005	0,99	0,98	1,00
Skala opšte zdravlje	-0,017	<0,001	0,98	0,97	0,99
Skala vitalnost	-0,019	<0,001	0,98	0,97	0,99
Skala socijalna funkcionalnost	-0,016	<0,001	0,98	0,98	0,99
Skala mentalna sposobnost	-0,015	<0,001	0,99	0,98	0,99
Skala mentalno zdravlje	-0,022	<0,001	0,98	0,97	0,99
Dimenzija fizičko zdravlje	-0,029	0,006	0,97	0,95	0,99
Dimenzija mentalno zdravlje	-0,040	<0,001	0,96	0,95	0,98

B=koeficijent, p-statistička značajnost, OR-odnos verovatnoće (odds ratio), 95% interval poverenja (confidence interval -CI)

U model multivarijantne logističke regresije uključeni su oni prediktori neadherencije koji su u modelima univarijantne logističke regresije bili statistički značajni, na nivou značajnosti od 0,05. Model sadrži 9 prediktora navedenih u Tabeli 42. koju su upoređeni na 323 ispitanika (od kojih je 154 imalo ishod od interesa, tj. bili su neadherentni). Ceo model (sa svim prediktorima) bio je statistički značajan (hi-kvadrat=60,765; DF=14; p<0,001). Ne postoji značajna multikolinearnost između prediktora.

U modelu multivarijantne logističke regresije statistički značajni prediktori neadherencije su: **doplata cene leka** (B=0,570; p=0,025), čiji je odnos šansi OR=1,77, što pokazuje da ispitanici koji plaćaju doplatu za lekove imaju skoro 1,8 puta veću šansu da budu neadherentni, uz kontrolu svih ostalih faktora u modelu; i varijabla **Dimenzija mentalno zdravlje** (B=-0,035; p=0,011), čiji je odnos šansi OR=0,97, što pokazuje da ispitanici za svaku dodatnu jedinicu skora imaju za 3% manju šansu da budu neadherentni, uz kontrolu svih ostalih faktora u modelu.

Tabela 42. Prediktori neadherencije pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema antidijabetičkoj terapiji

Nezavisna varijabla	B	p	OR	95% interval poverenja	
				donja granica	gornja granica
<i>Obrazovanje</i>	0,082	0,760	1,09	0,64	1,84
<i>Bračno stanje</i>					
u bračnoj/partnerskoj zajednici	referentna kategorija				
samac	0,308	0,548	1,36	0,50	3,71
razveden/a	0,373	0,528	1,45	0,46	4,63
udovac/ica	0,218	0,540	1,24	0,62	2,50
<i>Radni status</i>					
zaposleni	referentna kategorija				
nezaposleni	-0,275	0,537	0,76	0,32	1,82
penzioner	-0,497	0,210	0,61	0,28	1,32
invalidska penzija	0,042	0,956	1,04	0,23	4,76
<i>Dužina DM</i>	-0,029	0,911	0,97	0,58	1,62
<i>BMI</i>	0,421	0,089	1,52	0,94	2,48
<i>Doplata cene leka</i>	0,570	0,025	1,77	1,07	2,91
<i>Vrsta terapije</i>					
Oralna	referentna kategorija				
Insulini	-20,896	0,988	-	-	-
Oralna+Insulini	-0,724	0,084	0,48	0,21	1,10
<i>Dimenzija fizičko zdravlje</i>	-0,012	0,428	0,99	0,96	1,02
<i>Dimenzija mentalno zdravlje</i>	-0,035	0,011	0,97	0,94	0,99

B=koeficijent, p-statistička značajnost, OR-odnos verovatnoće (odds ratio), 95% interval poverenja (confidence interval -CI)

5.6. Rezultati adherencije pacijenata sa DM tip 2 prema antidijabetičnoj terapiji određene putem upitnika i kvaliteta života merenog SF-36v2 upitnikom kao i rezultati povezanosti karakteristike pacijenata i kvaliteta života sa postojanjem neadherencije prema antidijabetičnoj terapiji

5.6.1. Status adherencije pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 određen putem upitnika

Skor adherencije za svako pitanje u samom upitniku sumiran je u Tabeli 43. Pacijenti su najnižu prosečnu vrednost skora ostvarili kod odgovora na pitanje Koliko često zaboravite da uzimate Vaš lek? ($3,34 \pm 0,54$).

Tabela 43. Skor adherencije pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2

Pitanja	Skor adherencije (n[%])				x± sd
	1	2	3	4	
1. Koliko često zaboravite da uzmete Vaš lek?	0 (0,00%)	10 (3,10%)	195 (60,37%)	118 (36,53%)	3,34±0,54
2. Koliko često ne uzmete lek na svoju ruku?	0 (0,00%)	0 (0,00%)	47 (14,55%)	276 (85,45%)	3,85±0,35
3. Koliko često zaboravite da uzmete Vaš lek jer se osećate dobro?	0 (0,00%)	7 (2,17%)	61 (18,89%)	255 (78,95%)	3,76±0,47
4. Koliko često uzimate Vaš lek ređe nego što je potrebno?	0 (0,00%)	5 (1,55%)	107 (33,13%)	211 (65,33%)	3,63±0,51
5. Koliko često prekinete da uzimate Vaš lek zbog neželjenih dejstava leka?	0 (0,00%)	2 (0,62%)	1 (0,31%)	320 (99,07%)	3,98±0,17
6. Koliko često zaboravite da ponesete Vaš lek sa sobom tokom putovanja?	0 (0,00%)	15 (4,64%)	56 (17,34%)	252 (78,02%)	3,73±0,53
7. Koliko često ne uzmete Vaš lek jer Vam je ponestalo leka kod kuće?	0 (0,00%)	26 (8,05%)	35 (10,84%)	262 (81,11%)	3,68±0,54

Mediana skora: 26 (25-28). Objašnjenje bodovne skale skora adherencije: nikada=4; ponekad=3 (1-4 puta nedeljno); uglavnom=2 (više od 5 puta mesečno ili više od dva puta nedeljno); uvek=1.

Na osnovu dobijenih zbiru bodova pacijenti su svrstani u grupu adherentnih i u grupu neadherentnih. Frekvencija distribucije prikazana je u Tabeli 44. Od svih pacijenata sa DM tip 2, 44,9% ih je bilo adherentno određivano putem upitnika.

Tabela 44. *Frekvencija distribucije adherentnih i neadherentnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 određena putem upitnika*

Skor adherencije	Status adherencije	n	%
Ukupan skor (28)	Adherentan	90	27,86%
27 (pitanje 1 or 6)	Adherentan	55	17,03%
27 (other)	Neadherentan	9	2,97%
23-26	Neadherentan	154	47,685
19-22	Neadherentan	15	4,64%
Ukupno		323	100,00%

n- broj pacijenata

% - procenat pacijenata

Od ukupno 323 pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 uključenih u ovo ispitivanje, 145 (44,9%) bilo je adherentnih, a 178 (51,5%) bilo je neadherentnih određeno putem upitnika (tabela 45).

Tabela 45. *Status adherencije pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 određen putem upitnika*

Status adherencije pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2	n	%
Adherentni	145	44,9
neadherentni	178	51,5
Ukupno	323	100,0

n- broj pacijenata

% - procenat pacijenata

5.6.2. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema starosnim grupama određena putem upitnika

Najveću adherenciju prema propisanoj terapiji pokazali su pacijenti starosti od 60-69 godina (42,1%), dok su ispitanici preko 70 godina bili najčešće neadherentni (48,9%). Dokazana statistički značajna razlika između adherentnih i neadherentnih ispitanika u odnosu na starosne grupe (Hi-kvadrat=10,821; p=0,013) (tabela 46).

Tabela 46. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema starosnim grupama određena putem upitnika

Starosna grupa	Status adherencije					
	adherentni		neadherentni		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
30-49	6	4,1	17	7,9	20	6,2
50-59	28	19,3	25	14	53	16,4
60-69	61	42,1	52	29,2	113	35,0
više od 70	50	34,5	87	48,9	137	42,4
Ukupno	145	100,0	178	100,0	323	100,0

n- broj pacijenata

% - procenat pacijenata

5.6.3. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema polu određena putem upitnika

Kod adherentnih pacijenata muškog pola bilo je 34,5%, a ženskog 65,5%. Kod neadherentnih ispitanika muškog pola bilo je 48,3% a ženskog 51,7%. Postojala je statistički značajna razlika u učestalosti pola između adherentnih i neadherentnih pacijenata (Hi-kvadrat=6,271; p=0,012) (tabela 47).

Tabela 47. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema polu određena putem upitnika

Pol	Status adherencije				Ukupno	
	adherentni		neadherentni		n	%
	n	%	n	%		
Muški	50	34,5	86	48,3	136	42,1
Ženski	95	65,5	92	51,7	187	57,9
Ukupno	145	100,0	178	100,0	323	100,0

n- broj pacijenata

% - procenat pacijenata

5.6.4. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema obrazovanju određena putem upitnika

Adherentni i neadherentni ispitanici najčešće su imali srednju školu (59,3% prema 41,0%). Postoji statistički značajna razlika u stepenu obrazovanja između adherentnih i neadherentnih (U=20,796; p=0,001). Adherentni su bili češće sa fakultetskim obrazovanjem a neadherentni bez formalnog obrazovanja (tabela 48).

Tabela 48. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema stepenu obrazovanja određena putem upitnika

Obrazovanje	Status adherencije				Ukupno	
	adherentni		neadherentni			
	n	%	n	%	n	%
Bez formalnog obrazovanja	16	11,0	53	29,8	69	21,4
Osnovna škola	29	20,0	42	23,6	71	22,0
Srednja škola	86	59,3	73	41,0	159	49,2
Fakultet	14	9,7	10	5,6	24	7,4
Ukupno	145	100,0	178	100,0	323	100,0

n- broj pacijenata

% - procenat pacijenata

5.6.5. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema bračnom statusu određena putem upitnika

U odnosu na bračni status, adherentni ispitanici su češće bili u bračnoj/partnerskoj zajednici (58,6%), dok su neadherentni češće bili udovac/ica (44,4%), (tabela 49). Postoji statistički značajna razlika u učestalosti kategorija bračnog status između adherentnih i neadherentnih ispitanika (Hi-kvadrat=13,529; p=0,004).

Tabela 49. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema bračnom statusu određena putem upitnika

Bračni status	Status adherencije				Ukupno	
	adherentni		neadherentni		n	%
	n	%	n	%		
U bračnoj/partnerskoj zajednici	85	58,6	69	38,8	154	47,7
Samac	8	5,5	21	11,8	29	9,0
Razveden/a	5	3,4	9	5,1	14	4,3
Udovac/ica	47	32,4	79	44,4	126	39,0
Ukupno	145	100,0	178	100,0	323	100,0

n- broj pacijenata

% - procenat pacijenata

5.6.6. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema radnom statusu određena putem upitnika

U odnosu na radni status, i adherentni i neadherentni ispitanici najčešće su bili penzioneri (55,9% prema 57,9%, respektivno). Postoji statistički značajna razlika u učestalosti radnog statusa između adherentnih i neadherentnih ispitanika (Hi-kvadrat=11,422; p=0,010). Adherentni su češće bili zaposleni, a neadherentni su češće bili ispitanici sa invalidskom penzijom (tabela 50).

Tabela 50. *Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema radnom statusu određena putem upitnika*

Radni status	Status adherencije				Ukupno	
	adherentni		neadherentni			
	n	%	n	%	n	%
Zaposleni	41	28,3	32	18,0	73	22,6
Nezaposleni	18	12,4	21	11,8	39	12,1
Penzioner	81	55,9	103	57,9	184	57,0
Invalidska penzija	5	3,4	22	12,4	27	8,4
Ukupno	145	100,0	178	100,0	323	100,0

n- broj pacijenata
% - procenat pacijenata

5.6.7. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema dužini trajanja dijabetes melitusa određena putem upitnika

Postoji statistički značajna razlika u dužini trajanja dijabetes melitusa između adherentnih i neadherentnih ispitanika ($U=22,734$; $p=0,001$). Najčešće trajanje dužine dijabetes melitusa kod adherentnih ispitanika iznosilo je između 5 i 9 godina (57,9%), dok je kod neadherentnih najčešće trajanje dužine dijabetes melitusa bilo između 10 i 14 godina (38,8%) (tabela 51).

Tabela 51. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema dužini trajanja dijabetes melitusa određena putem upitnika

Dužina trajanja dijabetes melitusa	Status adherencije				Ukupno	
	adherentni		neadherentni			
	n	%	n	%	n	%
Manje od 5 godina	12	8,3	17	9,6	29	9,0
Između 5 i 9 godina	84	57,9	59	33,1	143	44,3
Između 10 i 14 godina	39	26,9	69	38,8	108	33,4
Duže od 15 godina	10	6,9	33	18,5	43	13,3
Ukupno	145	100,0	178	100,0	323	100,0

n- broj pacijenata

% - procenat pacijenata

5.6.8. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema indeksu telesne mase (BMI) određena putem upitnika

Adherentni i neadherentni ispitanici najčešće su bili sa prekomernom telesnom težinom (62,1% prema 74,2%, respektivno). Postoji statistički značajna razlika u stepenu BMI između adherentnih i neadherentnih ($U=10,384$; $p=0,006$). Adherentni ispitanici su češće bili sa normalnom telesnom težinom dok su neadherentni češće bili sa prekomernom telesnom težinom (tabela 52).

Tabela 52. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema indeksu telesne mase (BMI) određena putem upitnika

BMI	Status adherencije				Ukupno	
	adherentni		neadherentni			
	n	%	n	%	n	%
Normalna telesna težina (BMI < 25kg)	49	38,8	33	18,5	82	25,4
Prekomerna telesna težina (BMI 25≤30kg)	90	62,1	132	74,2	222	68,7
Gojaznost (BMI > 30kg)	6	4,1	13	7,3	19	5,9
Ukupno	145	100,0	178	100,0	323	100,0

n- broj pacijenata

% - procenat pacijenata

5.6.9. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema vrednostima glikemije našte određena putem upitnika

Prosečna vrednost glikemije našte kod adherentnih ispitanika iznosi $7,8 \pm 2,6$, dok je kod neadherentnih ispitanika $8,1 \pm 2,6$ (Tabela 53). Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima glikemije našte između ispitivanih grupa ($t=0,954$; $p=0,341$).

Tabela 53. – Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema vrednostima glikemije našte određena putem upitnika

Glikemija našte	n	x	sd	med	min	max
adherentni	169	7,8	2,6	6,9	4,6	16,5
neadherentni	154	8,1	2,6	7,7	2,5	22,0
Ukupno	323	8,0	2,6	7,3	2,5	22,0

5.6.10. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema navici pušenja cigareta određena putem upitnika

Kod adherentnih ispitanika pušača je bilo 8,3%, a kod neadherentnih 14,6%. Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti navike pušenja između adherentnih i neadherentnih ispitanika (Hi-kvadrat=3,085; p=0,079) (tabela 54).

Tabela 54. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema navici pušenja cigareta određena putem upitnika

Navika pušenja	Status adherencije				Ukupno	
	adherentni		neadherentni			
	n	%	n	%	n	%
nepušač	133	91,7	152	85,4	285	88,2
pušač	12	8,3	26	14,6	38	11,8
Ukupno	145	100,0	178	100,0	323	100,0

n- broj pacijenata

% - procenat pacijenata

5.6.11. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema doplati cene leka određena putem upitnika

Doplatu cene leka je imalo 36,6% adherentnih ispitanika i 46,6% neadherentnih. Nije zabeležena statistički značajna razlika u učestalosti doplate između adherentnih i neadherentnih ispitanika (Hi-kvadrat=3,329; p=0,068) (tabela 55).

Tabela 55. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema doplati cene leka određena putem upitnika

Doplata cene leka	Status adherencije					
	adherentni		neadherentni		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
ne	92	63,4	95	53,4	187	57,9
da	53	36,6	83	46,6	136	42,1
Ukupno	145	100,0	178	100,0	323	100,0

n- broj pacijenata

% - procenat pacijenata

5.6.12. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema vrsti terapije oralnim antidijabetikom, oralni antidijabetik u kombinaciji sa insulinom i terapiji insulinom određena putem upitnika

Adherentni i neadherentni ispitanici najčešće su koristili oralnu vrstu terapije (81,4% prema 86,5%, tim redosledom). Nije zabeležena statistički značajna razlika u učestalosti vrste terapije između ispitivanih grupa (Hi-kvadrat=1,668; p=0,434). Neadherentni su bili skloniji nepridržavanju oralnoj terapiji. Udeo ispitanika na terapiji insulinom kao i kombinaciji insulina i oralnih antidijabetika bio je veći u grupi adherentnih (5,5% i 13,1%, tim redosledom) u odnosu na njihov udeo u grupi neadherentnih (4,5% i 9,0%, tim redosledom) (tabela 56).

Tabela 56. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema terapiji oralnim antidijabetikom, oralni antidijabetik u kombinaciji sa insulinom i terapiji insulinom

Terapija 3	Status adherencije				Ukupno	
	adherentni		neadherentni		n	%
	n	%	n	%		
Oralna	118	81,4	154	86,5	272	84,2
Insulini	8	5,5	8	4,5	16	5,0
Oralna+Insulini	19	13,1	16	9,0	35	10,8
Ukupno	145	100,0	178	100,0	323	100,0

n- broj pacijenata

% - procenat pacijenata

5.6.13. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema broju različitih vrsta antidijabetičnih lekova određena putem upitnika

Adherentni i neadherentni ispitanici najčešće su koristili po jednu vrstu leka u terapiji dijabetes melitusa tipa 2 (55,2% prema 50%). Ne postoji statistički značajna razlika u broju različitih vrsta lekova između adherentnih i neadherentnih ispitanika ($U=12244,5$; $p=0,369$) (tabela 57).

Tabela 57. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema broju različitih vrsta antidijabetičnih lekova

Broj vrsta lekova	Status adherencije				Ukupno	
	adherentni		neadherentni		n	%
	n	%	n	%		
1	80	55,2	89	50,0	169	52,3
2	59	40,7	81	45,5	140	43,3
3	6	4,1	8	4,5	14	4,3
Ukupno	145	100,0	178	100,0	323	100,0

n- broj pacijenata

% - procenat pacijenata

5.6.14. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema broju doza leka (jedna tableta ili jedna doza insulina) na dan određena putem upitnika

I adherentnim i neadherentnim ispitanicima najčešće je bilo propisano 3-4 tableta/doza insulina (44,1% i 50%, tim redosledom). Ne postoji statistički značajna razlika u broju tableta/doza insulina dnevno između adherentnih i neadherentnih ispitanika ($U=11897,5$; $p=0,189$) (tabela 58).

Tabela 58. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema broju tableta/doza insulina na dan

Broj tableta/doza insulina dnevno	Status adherencije				Ukupno	
	adherentni		neadherentni		n	%
	n	%	n	%		
1-2	49	33,8	65	36,5	114	35,3
3-4	64	44,1	89	50,0	153	47,4
5 i više	32	22,1	24	13,5	56	17,3
Ukupno	145	100,0	178	100,0	323	100,0

n- broj pacijenata

% - procenat pacijenata

5.6.15. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema frekvenciji doziranja antidijabetika određena putem upitnika

Adherentni i neadherentni ispitanici najčešće su antidijabetike uzimali 2 puta na dan (59,3% prema 60,7% respektivno). Ne postoji statistički značajna razlika u frekvenci doziranja između adherentnih i neadherentnih ispitanika ($U=11794,0$; $p=0,124$) (tabela 59).

Tabela 59. Adherencija pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema frekvenci doziranja antidiijabetika

Frekvencija doziranja antidiijabetika	Status adherencije				Ukupno	
	adherentni		neadherentni		n	%
	n	%	n	%		
1x	8	5,5	18	10,1	26	8,0
2x	86	59,3	108	60,7	194	60,1
3x i više	51	35,2	52	29,2	103	31,9
Ukupno	145	100,0	178	100,0	323	100,0

n- broj pacijenata

% - procenat pacijenata

5.6.16. Kvalitet života pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 vezan za zdravlje meren SF-36v2 upitnikom kod adherentnih i neadherentnih pacijenata sa DM tip 2 određivan putem upitnika

5.6.16.1. Skala fizičkog funkcionisanja

Medijana vrednosti skale fizičke funkcionalnosti kod adherentnih ispitanika iznosi 75 (opseg, 0-100), dok je kod neadherentnih 35 (opseg, 0-100). Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana skale fizičke funkcionalnosti između ispitivanih grupa ($U=8204,5$; $p=0,001$) (Tabela 60). Adherentni ispitanici su imali statistički značajno višu vrednost na skali fizičkog funkcionisanja u odnosu na neadherentne ispitanike.

Tabela 60. Rezultati skale fizičkog funkcionisanja kod adherentnih i neadherentnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 mereni SF-36v2 upitnikom

Skala fizičkog funkcionisanja	n	x	sd	med	min	max
adherentni	145	67,4	25,7	75,0	0,0	100,0
neadherentni	178	46,6	32,5	35,0	0,0	100,0
Ukupno	323	55,9	31,4	65,0	0,0	100,0

(n- broj pacijenata; x- aritmetička sredina; med – medijana ; sd - standardna devijacija; min – minimalna vrednost; max - maksimalna vrednost)

5.6.16.2. Skala fizičke sposobnosti

Medijana vrednosti skale fizičke sposobnosti kod adherentnih ispitanika iznosi 75 (raspon 0-100), dok je kod neadherentnih 50 (opseg, 0-100). Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana skale fizičke sposobnosti između ispitivanih grupa ($U=9197,0$; $p=0,001$) (Tabela 61). Adherentni su pokazali statistički značajno višu vrednost na skali fizičke sposobnosti u odnosu na neadherentne ispitanike.

Tabela 61. Rezultati skale fizičke sposobnosti adherentnih i neadherentnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 mereni SF-36v2 upitnikom

Skala fizičke sposobnosti	n	x	sd	med	min	max
Adherentni	145	67,5	29,2	75,0	0,0	100,0
Neadherentni	178	50,3	33,9	50,0	0,0	100,0
Ukupno	323	58,0	32,9	68,7	0,0	100,0

(n- broj pacijenata; x- aritmetička sredina; med – medijana; sd - standardna devijacija; min – minimalna vrednost; max - maksimalna vrednost)

5.6.16.3. Skala telesne boli

Medijana vrednosti skale telesne boli kod adherentnih ispitanika iznosi 74 (opseg, 0-100), dok je kod neadherentnih 41 (opseg, 0-100).

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana skale telesne boli između ispitivanih grupa (Tabela 62). Adherentni su pokazali statistički značajno višu vrednost na skali telesne boli u odnosu na neadherentne ispitanike ($U=9843,5$; $p=0,001$).

Tabela 62. Rezultati skale telesne boli kod adherentnih i neadherentnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 mereni SF-36v2 upitnikom

Skala telesne boli	n	x	sd	med	min	max
Adherentni	145	63,6	29,6	74,0	0,0	100,0
Neadherentni	178	50,7	29,0	41,0	0,0	100,0
Ukupno	323	56,5	29,9	52,0	0,0	100,0

(n- broj pacijenata; x- aritmetička sredina; med – medijana; sd - standardna devijacija; min – minimalna vrednost; max - maksimalna vrednost)

5.6.16.4. Skala opšteg zdravlja

Medijana vrednosti skale opšteg zdravlja kod adherentnih ispitanika iznosi 55 (opseg, 5-95), dok je kod neadherentnih 40 (opseg, 0-90).

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana skale opšteg zdravlja između ispitivanih grupa (Tabela 63). Adherentni su pokazali su pokazali statistički značajno višu vrednost na skali opšteg zdravlja u odnosu na neadherentne ispitanike ($U=9627,5$; $p=0,001$).

Tabela 63. Rezultati skale opšteg zdravlja kod adherentnih i neadherentnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 mereni SF-36v2 upitnikom

Skala opšteg zdravlja	n	x	sd	med	min	max
adherentni	145	54,1	20,7	55,0	5,0	95,0
neadherentni	178	43,2	25,1	40,0	0,0	90,0
Ukupno	323	48,1	23,8	50,0	0,0	95,0

(n- broj pacijenata; x- aritmetička sredina; med – medijana; sd - standardna devijacija; min – minimalna vrednost; max - maksimalna vrednost)

5.6.16.5. Skala vitalnosti

Medijana vrednosti skale vitalnosti kod adherentnih ispitanika iznosi 62,5 (opseg, 0-100), dok je kod neadherentnih 50 (opseg, 0-100).

Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana skale vitalnosti između ispitivanih grupa (Tabela 64). Adherentni su pokazali statistički značajno višu vrednost na skali vitalnosti u odnosu na neadherentne ispitanike ($U=9613,0$; $p=0,001$).

Tabela 64. Rezultati skale vitalnosti kod adherentnih i neadherentnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 mereni SF-36v2 upitnikom

Skala vitalnosti	n	x	sd	med	min	max
Adherentni	145	61,7	23,1	62,5	0,0	100,0
Neadherentni	178	49,5	27,1	50,0	0,0	100,0
Ukupno	323	55,0	26,1	56,3	0,0	100,0

(n- broj pacijenata; x- aritmetička sredina; med – medijana; sd - standardna devijacija; min – minimalna vrednost; max - maksimalna vrednost)

5.6.16.6. Skala socijalnog funkcionisanja

Medijana vrednosti skale socijalnog funkcionisanja kod adherentnih ispitanika iznosi 75 (raspon 0-100), dok je kod neadherentnih 50 (raspon 0-100). Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana skale socijalnog funkcionisanja između ispitivanih grupa (Tabela 65).

Adherentni su pokazali statistički značajno višu vrednost na skali socijalnog funkcionisanja u odnosu na neadherentne ispitanike ($U=8463,5$; $p=0,001$).

Tabela 65. Rezultati skale socijalnog funkcionisanja kod adherentnih i neadherentnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 mereni SF-36v2 upitnikom

Skala socijalnog funkcionisanja	n	x	sd	med	min	max
Adherentni	145	73,1	27,3	75,0	0,0	100,0
neadherentni	178	53,3	32,7	50,0	0,0	100,0
Ukupno	323	62,1	31,9	75,0	0,0	100,0

(n- broj pacijenata; x- aritmetička sredina; med – medijana; sd - standardna devijacija; min – minimalna vrednost; max - maksimalna vrednost)

5.6.16.7. Skala mentalne sposobnosti

Medijana vrednosti skale mentalne sposobnosti kod adherentnih ispitanika iznosi 100 (opseg, 0-100), dok je kod neadherentnih 75 (opseg, 0-100). Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana skale mentalne sposobnosti između ispitivanih grupa ($U=9500,5$; $p=0,001$), (Tabela 66). Adherentni su pokazali statistički značajno višu vrednost na skali mentalne sposobnosti u odnosu na neadherentne ispitanike

Tabela 66. Rezultati skale mentalne sposobnosti kod adherentnih i neadherentnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 mereni SF-36v2 upitnikom

Skala mentalne sposobnosti	n	x	sd	med	min	max
adherentni	145	79,7	28,9	100,0	0,0	100,0
neadherentni	178	62,1	37,6	75,0	0,0	100,0
Ukupno	323	70,0	35,1	75,0	0,0	100,0

(n- broj pacijenata; x- aritmetička sredina; med – medijana; sd - standardna devijacija; min – minimalna vrednost; max - maksimalna vrednost)

5.6.16.8. Skala mentalnog zdravlja

Medijana vrednosti skale mentalnog zdravlja kod adherentnih ispitanika iznosi 85 (raspon 0-100), dok je kod neadherentnih 60 (raspon 0-100). Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana skale mentalnog zdravlja između ispitivanih grupa ($U=8754,5$; $p=0,001$), (Tabela 67). Adherentni su pokazali statistički značajno višu vrednost na skali mentalnog zdravlja u odnosu na neadherentne ispitanike.

Tabela 67. Rezultati skale mentalnog zdravlja kod adherentnih i neadherentnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 mereni SF-36v2 upitnikom

Skala mentalnog zdravlja	n	x	sd	med	min	max
adherentni	145	76,5	21,6	85,0	0,0	100,0
neadherentni	178	59,2	30,2	60,0	0,0	100,0
Ukupno	323	66,9	28,1	75,0	0,0	100,0

(n- broj pacijenata; x- aritmetička sredina; med – medijana; sd - standardna devijacija; min – minimalna vrednost; max - maksimalna vrednost)

5.6.16.9. Dimenzija fizičkog zdravlja

Medijana vrednosti dimenzije fizičkog zdravlja kod adherentnih ispitanika iznosi 45,2 (opseg, 18,8-60,1), dok je kod neadherentnih 36,5 (opseg, 12-65,5). Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana dimenzije fizičkog zdravlja između ispitivanih grupa ($U=9385,5$; $p=0,001$) (Tabela 68). Adherentni su pokazali statistički značajno višu vrednost dimenzije fizičkog zdravlja u odnosu na neadherentne ispitanike.

Tabela 68. *Rezultati dimenzije fizičkog zdravlja kod adherentnih i neadherentnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 mereni SF-36v2 upitnikom*

Dimenzija fizičkog zdravlja	n	x	sd	med	min	max
Adherentni	145	44,3	9,9	45,2	18,8	60,1
Neadherentni	178	39,2	11,2	36,5	12,0	65,5
Ukupno	323	41,5	10,9	41,4	12,0	65,5

(n- broj pacijenata; x- aritmetička sredina; med – medijana; sd - standardna devijacija; min – minimalna vrednost; max - maksimalna vrednost)

5.6.16.10. Dimenzija mentalnog zdravlja

Medijana vrednosti dimenzije mentalnog zdravlja kod adherentnih ispitanika iznosi 56,8 (opseg, 14,4-66,9), dok je kod neadherentnih 44,9 (opseg, 12,7-72,2). Postoji statistički značajna razlika u vrednostima medijana dimenzije mentalnog zdravlja između ispitivanih grupa ($U=9189,5$; $p=0,001$) (Tabela 69). Adherentni su pokazali statistički značajno višu vrednost dimenzije mentalnog zdravlja u odnosu na neadherentne ispitanike.

Tabela 69. Rezultati dimenzije mentalnog zdravlja kod adherentnih i neadherentnih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 mereni SF-36v2 upitnikom

Dimenzija mentalnog zdravlja	n	x	sd	med	min	max
Adherentni	145	51,4	11,9	56,8	14,4	66,9
Neadherentni	178	43,5	15,6	44,9	12,7	72,2
Ukupno	323	47,1	14,7	53,2	12,7	72,2

(n- broj pacijenata; x- aritmetička sredina; med – medijana; sd - standardna devijacija; min – minimalna vrednost; max - maksimalna vrednost)

5.6.16.11. Povezanost karakteristika pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i njihovog kvaliteta života sa postojanjem neadherencije prema antidijabetičkoj terapiji određivane putem upitnika

Povezanost karakteristika pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 i njihovog kvaliteta života sa postojanjem neadherencije prema antidijabetičkoj terapiji određivane putem upitnika prvo je ispitana primenom univarijantne logističke regresije (Tabela 70).

U univarijantnim logističkim modelima varijable koje su povezane sa povećanom mogućnošću za neadherenciju pacijenata prema antidijabetičkoj terapiji su: **muški pol** (B=-0,574; p=0,013), **niži stepen obrazovanja** (B=-0,581; p<0,001), **bračno stanje** [samac (B=1,174; p=0,008) i udovac/ica (B=0,728; p=0,003) u odnosu na životu bračnoj/partnerskoj zajednici kao referentnoj kategoriji], **radni status** [invalidska penzija (B=1,729; p=0,002) u odnosu na zaposlene kao referentnu kategoriju], **veća dužina DM** (B=0,506; p<0,001), **viši BMI** (B=0,689; p=0,002), **povišena glikemija** (B=0,526; p=0,020), niži skor na **skali fizičke funkcionalnosti** (B=-0,023; p<0,001), niži skor na **skali fizičke sposobnosti** (B=-0,017; p<0,001), niži skor na **skali bolovi u telu** (B=-0,015; p<0,001), niži skor na **skali opšteg zdravlja** (B=-0,020; p<0,001); niži skor na **skali vitalnosti** (B=-0,019; p<0,001), niži skor na **skali socijalne funkcionalnosti** (B=-0,021; p<0,001), niži skor na **skali mentalne sposobnosti** (B=-0,015; p<0,001), niži skor na **skali mentalnog zdravlja** (B=-0,025, p<0,001), niži skor na **dimenziji fizičkog zdravlja** (B=-0,045; p=0,006) i niži skor na **dimenziji mentalnog zdravlja** (B=-0,040, p<0,001).

Tabela 70. Varijable koje su povezane sa povećanom mogućnošću za neadherenciju pacijenata prema antidijabetičkoj terapiji merene upitnikom

Nezavisna varijabla	B	p	OR	95% interval poverenja	
				donja granica	gornja granica
<i>Starosna grupa</i>	0,149	0,228	1,16	0,91	1,48
<i>Pol</i>	-0,574	0,013	0,56	0,36	0,88
<i>Obrazovanje</i>	-0,581	<0,001	0,56	0,43	0,73
<i>Bračno stanje</i>					
u bračnoj/partnerskoj zajednici	referentna kategorija				
samac	1,174	0,008	3,23	1,35	7,75
razveden/a	0,796	0,170	2,22	0,71	6,92
udovac/ica	0,728	0,003	2,07	1,28	3,35
<i>Radni status</i>					
Zaposleni	referentna kategorija				
nezaposleni	0,402	0,313	1,50	0,68	3,26
penzioner	0,488	0,080	1,63	0,94	2,81
invalidska penzija	1,729	0,002	5,64	1,92	16,53
<i>Dužina DM</i>	0,506	<0,001	1,66	1,26	2,19
<i>BMI</i>	0,689	0,002	1,99	1,29	3,08
<i>Pušenje</i>	0,640	0,083	1,90	0,92	3,90
<i>Glikemija (normalan/povišen)</i>	0,526	0,020	1,69	1,09	2,64
<i>Doplata</i>	0,416	0,069	1,52	0,97	2,37
<i>Vrsta terapije</i>					
Oralna	referentna kategorija				
Insulini	-0,266	0,605	0,77	0,28	2,10
Oralna+Insulini	-0,438	0,224	0,65	0,32	1,31
<i>Broj različitih lekova</i>	0,165	0,394	1,18	0,81	1,73
<i>Broj tableta / dan</i>	-0,229	0,151	0,79	0,58	1,09
<i>Frekvencija doziranja</i>	-0,310	0,108	0,73	0,50	1,07
<i>Skala fizičke funkcionalnosti</i>	-0,023	<0,001	0,98	0,97	0,99
<i>Skala fizička sposobnost</i>	-0,017	<0,001	0,98	0,98	0,99
<i>Skala bolovi u telu</i>	-0,015	<0,001	0,99	0,98	0,99
<i>Skala opšte zdravlje</i>	-0,020	<0,001	0,98	0,97	0,99
<i>Skala vitalnost</i>	-0,019	<0,001	0,98	0,97	0,99
<i>Skala socijalna funkcionalnost</i>	-0,021	<0,001	0,98	0,97	0,99
<i>Skala mentalna sposobnost</i>	-0,015	<0,001	0,98	0,98	0,99
<i>Skala mentalno zdravlje</i>	-0,025	<0,001	0,98	0,97	0,98
<i>Dimenzija fizičko zdravlje</i>	-0,045	<0,001	0,96	0,94	0,98
<i>Dimenzija mentalno zdravlje</i>	-0,040	<0,001	0,96	0,94	0,98

B=koeficijent, p-statistička značajnost, OR-odnos verovatnoće (odds ratio), 95% interval poverenja (confidence interval -CI)

U model multivarijantne logističke regresije uključeni su oni prediktori neadherencije koji su u modelima univarijantne logističke regresije bili statistički značajni, na nivou značajnosti od 0,05, kao i oni za koje je iz prethodnih istraživanja poznato da mogu uticati na neadherenciju. Model sadrži 9 prediktora navedenih u Tabeli 71. koju su upoređeni na 323 ispitanika (od kojih je 178 imalo ishod od interesa). Ceo model (sa svim prediktorima) bio je statistički značajan (hi-kvadrat=60,740; DF=13; $p<0,001$). Ne postoji značajna multikolinearnost između prediktora.

U modelu multivarijantne logističke regresije statistički značajni prediktori neadherencije merene upitnikom su: **muški pol** ($B=-1,251$; $p<0,001$) čiji je odnos šansi $OR=0,29$, što pokazuje da ispitanici ženskog pola imaju 71% manju šansu da budu neadherentne, uz kontrolu svih ostalih faktora u modelu; i varijable **Dimenzija fizičko zdravlje** ($B=-0,042$; $p=0,007$) i **Dimenzija mentalno zdravlje** ($B=-0,038$; $p=0,007$) čiji je odnos šansi $OR=0,96$, što pokazuje da ispitanici za svaku dodatnu jedinicu skora **Dimenzije fizičkog zdravlja** ili **Dimenzije mentalnog zdravlja** imaju za 4% manju šansu da budu neadherentni, uz kontrolu svih ostalih faktora u modelu (Tabela 71).

Tabela 71. Prediktori neadherencije pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 prema antidijabetičkoj terapiji merene upitnikom

Nezavisna varijabla	B	p	OR	95% interval poverenja	
				donja granica	gornja granica
<i>Pol</i>	-1,251	< 0,001	0,29	0,16	0,50
<i>Obrazovanje</i>	-0,165	0,543	0,85	0,50	1,44
<i>Bračno stanje</i>					
u bračnoj/partnerskoj zajednici	referentna kategorija				
samac	0,642	0,212	1,90	0,69	5,21
razveden/a	0,732	0,231	2,08	0,63	6,90
udovac/ica	0,212	0,565	1,24	0,60	2,54
<i>Radni status</i>					
Zaposleni	referentna kategorija				
nezaposleni	0,295	0,510	1,34	0,56	3,27
penzioner	-0,183	0,643	0,83	0,38	1,81
invalidska penzija	0,196	0,805	1,22	0,26	5,77
<i>Dužina DM</i>	-0,367	0,182	0,69	0,40	1,19
<i>BMI</i>	0,487	0,058	1,63	0,98	2,69
<i>Glikemija našte</i>	0,014	0,775	1,01	0,92	1,12
<i>Dimenzija fizičko zdravlje</i>	-0,042	0,007	0,96	0,93	0,99
<i>Dimenzija mentalno zdravlje</i>	-0,038	0,007	0,96	0,94	0,99

B=koeficijent, p-statistička značajnost, OR-odnos verovatnoće (odds ratio), 95% interval poverenja (confidence interval -CI)

6. DISKUSIJA

6.1. Upotreba antidijabetičnih lekova u Republici Srpskoj

Diabetes melitus je bolest koja poprima epidemijske razmere i postaje rastući problem na globalnom nivou. Imajući u vidu visoki morbiditet i mortalitet udružen sa DM, pre svega zbog njegovih komplikacija, zatim dug tok bolesti i visoke troškove lečenja komplikacija obolelih od dijabetesa, adekvatna terapija obolelih od DM od izuzetnog je značaja.

Iz gore navedenih razloga veoma su bitna farmakoepidemiološka ispitivanja koja obuhvataju praćenje upotrebe antidijabetičnih lekova, tj. ispitivanja. Sve studije koje su pratile trend upotrebe

antidijabetičnih lekova pokazale su da se upotreba antidijabetika na globalnom nivou povećava, što je u skladu sa povećanjem prevalencije ovog oboljenja svuda u svetu, posebno tipa 2 (Doro i sar., 2005; Melander i sar., 2006). Međutim, pored povećanja prevalencije, na povećanje potrošnje antidijabetičnih lekova uticala je i promena kriterijuma za dijagnozu DM kao i sama strategija lečenja DM tipa 2.

Kriterijumi za postavljanje dijagnoze dijabetesa i predijabetesnih stanja kao i podela dijabetesa na različite tipove su pretrpeli promene nakon 1998. godine. Na osnovu usaglašavanja novih kriterijuma preporučuje se da se dijagnostika dijabetesa započne sa određivanjem jutarnje glikemije našte (Alberti i Zimmet, 1997; American Diabetes Association, 2000; the Fourth International Workshop-Conference, 1998; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, 2002). U slučaju postojanja povišene glikemije (>6 mmol/l) preporučuje se da se određivanje glikemije našte ponovi još jednom, ali ne istog, nego narednih dana. Ukoliko je ponovljena vrednost glikemije konzistentna sa prvom vrednošću pacijent se svrstava u jednu od navedenih kategorija za dijagnozu: normalna glikemija našte ($<6,1$ mmol/l), povišena glikemija našte (Impaired fasting glucose; IFG) ($6,1$ mmol/l ili više ali manja od 7 mmol/l) i dijabetes (glikemija našte ≥ 7 mmol/l ili glikemija u bilo kom slučajnom uzorku krvi $\geq 11,1$ mmol/l). Nova kategorija - povišena glikemija našte (Impaired fasting glucose; IFG) predstavlja predijabetesno stanje za čije lečenje antidijabetični lekovi mogu biti neophodni. Takođe rezultati nekoliko sveobuhvatnih studija kao što su Prospektivna studija dijabetesa u Velikoj Britaniji (UK Prospective Diabetes Study Group - UKPDS) i Kontrola dijabetesa i ispitivanje komplikacija (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group - DCCT) značajno su uticali da se uvede intenzivirana terapijska strategija prema kojoj većini bolesnika sa DM tip 2 treba medikamentozna terapija (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998; The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1997).

U Republici Srpskoj se ne sprovode periodična praćenja upotrebe antidijabetičnih lekova, tako da bi raspolaganje tačnim podacima o njihovoj upotrebi omogućilo bolje sagledavanje farmakoterapijske prakse ove sredine, doprinelo edukaciji lekara ukazivanjem na uočene propuste, a isticanjem pravilnog pristupa istovremeno bi se omogućilo formiranje savremenih farmakoterapijskih preporuka. Zbog toga nas je interesovala upotreba antidijabetičnih lekova u Republici Srpskoj kao i u kojoj meri je struktura antidijabetičnih lekova dobijena u ovoj državi u skladu sa slikom strukture ovih lekova u drugim zemljama.

U tu svrhu dobijeni podaci o upotrebi u Republici Srpskoj u cilju ispitivanja istorijskih okolnosti na propisivanje ovih lekova upoređeni su sa upotrebom antidijabetičnih lekova na teritoriji Republike Srbije u 2013. godini, prema podacima koje objavljuje Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (Radonjić i Đukić, 2014). Podaci se prikupljaju od proizvođača lekova koji imaju dozvolu za proizvodnju lekova u Republici Srbiji i od zastupnika ili predstavnika proizvođača koji imaju sedište u Republici Srbiji - veledrogerija. Međutim, potrebno je napomenuti da se podaci ne prikupljaju od apoteka i zdravstvenih ustanova u privatnoj svojini. U istu svrhu podaci o upotrebi u Republici Srpskoj upoređeni su sa upotrebom antidijabetičnih lekova na teritoriji Republike Hrvatske u 2013. godini, prema podacima koje objavljuje Agencija za lijekove i medicinska sredstva Hrvatske. Podaci predstavljaju ukupnu tj. vanbolničku i bolničku upotrebu antidijabetičnih lekova.

Takođe su podaci o upotrebi u Republici Srpskoj upoređeni u cilju optimalizacije farmakoterapijske prakse u Republici Srpskoj sa upotrebom antidijabetičnih lekova u 2013. godini u Danskoj, Finskoj i Norveškoj za isti period na osnovu zvaničnih godišnjih izveštaja koji se redovno objavljuju u elektronskoj verziji i takođe predstavljaju ukupnu upotrebu ovih lekova (Danish Register of Medicinal Product Statistics; Drug Consumption in Norway 2009–2013; Drug consumption statistics). Ove tri države su dobar primer za poređenje jer spadaju u države sa razvijenom farmakoterapijskom praksom, kao i sve ostale skandinavske zemlje, a prodaja antidijabetičnih lekova vrši se isključivo na recept.

Imajući u vidu da je Republika Srpska sa državama koje je okružuju kao što su Srbija i Hrvatska osim geografske blizine delila i višedecenijski slične prehrambene navike kao i farmakoterapijsku praksu tokom postojanja bivše Jugoslavije, očekivano bi bilo da ne postoje velike varijacije u prevalenciji DM među bivšim državama Jugoslavije, kao ni u upotrebi antidijabetičnih lekova. Međutim, kao što u Republici Srpskoj ne postoje kompletirani registri o broju obolelih od DM tako ne postoje ni u okolnim državama, te ne postoje zvanični sveobuhvatni podaci o prevalenciji. Jedini podaci o prevalenciji DM jesu izveštaji Međunarodne federacije za dijabetes (International Diabetes Federation - IDF), te ona u Bosni i Hercegovini iznosi 9,7%, u Srbiji 9,9% a u Hrvatskoj je 4-6%, što ukazuje na značajne varijacije među ovim državama.

Kada je u pitanju upotreba antidijabetičnih lekova i tu je zabeležena velika razlika između ove tri države bivše Jugoslavije. U periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013 na teritoriji Republike Srpske ukupna upotreba antidijabetika za lečenje dijabetesa tip 1 i tip 2 iznosila je 38,29 DDD/1000st/dan. Ova upotreba je znatno niža od ukupne upotrebe u susednoj Srbiji (79,96

DDD/1000stanovnika/dan) za 2013. godinu, a niža je i u odnosu na Hrvatsku (62,52 DDD/1000stanovnika/dan). Na osnovu postojećih gore navedenih prevalencija DM prema IDF u ove tri države, ne postoji korelacija između upotrebe ovih lekova i prevalencije DM.

Skandinavske države su dobar primer za poređenje jer spadaju u države sa razvijenom farmakoterapijskom praksom. U istraživanju sprovedenom još 1985. godine u skandinavskim državama, zabeleženo je da je povećana upotreba povezana sa većim visokim i srednjim terapijskim dozama antidijabetičnih lekova, posebno u Finskoj (Groop i sar, 1991). Kasnija studija poređenja upotrebe antidijabetičnih lekova kod dijabetične populacije u dva susedna grada Švedske ukazala je da je kontrola glukoze bila bolja u gradu sa većom upotrebom ovih lekova (Olsson et al., 2001). Skandinavske zemlje, čije se prevalencije DM kreću između 4-6% prema IDF, imale su veću upotrebu antidijabetika 2013. godine u odnosu na upotrebu u Republici Srpskoj – Danska 51,8 DDD/1000stanovnika/dan, Norveška 48,81 DDD/1000stanovnika/dan, a u Finskoj je zabeležena upotreba od čak 85,96 DDD/1000stanovnika/dan. Dobijeni rezultati ukazuju da se skandinavske države sa razvijenom farmakoterapijskom praksom, i pored niske prevalencije DM u Evropi pridržavaju savremenim smernicama intenzivirane terapijske strategije u lečenju dijabetesa.

Kada je u pitanju upotreba samih insulina, ona je iznosila 11,28 DDD/1000st/dan u Republici Srpskoj i činili su 29,46% od ukupne upotrebe lekova za lečenje dijabetesa. U susednoj Hrvatskoj upotreba insulina iznosila je 14,92 DDD/1000st/dan, odnosno procentualna zastupljenost bila je 23,86%. Sa druge strane, u Srbiji su insulini činili svega 16,98% od ukupne upotrebe lekova za lečenje dijabetesa sa upotrebom od 13,58 DDD/1000st/dan. Kada su u pitanju skandinavske države, u Danskoj i Norveškoj bila je veća upotreba insulina u odnosu na Republiku Srpsku (17,80 DDD/1000st/dan, odnosno 19,12 DDD/1000st/dan), sa procentualnom zastupljenošću koja je iznosila 34,36% u Danskoj, odnosno 39,17% u Norveškoj. Znatno veća upotreba insulina bila je u Finskoj (31,38 DDD/1000st/dan) gde su činili 36,51% od ukupne upotrebe lekova za lečenje dijabetesa. Dakle u Republici Srpskoj i u Hrvatskoj odnos insulina i oralnih antidijabetika je približniji bio odnosu zabeleženom u skandinavskim zemljama a to je negde oko 1:2 u korist oralnim antidijabeticima, dok je jedino u Srbiji taj odnos iznosio čak 1:5 u korist oralnih antidijabetika. Visoka zastupljenost insulina u skandinavskim državama može se objasniti činjenicom da je kod njih uvođenje insulina u terapiji DM tipa 2 postala rutinska praksa, što dokazuje ispitivanje iz Švedske gde je još u periodu od 1995-2001 godine 23% pacijenata sa DM tipom 2 lečeno insulinom u kombinaciji sa oralnim antidijabeticima, 3% samo sa insulinom, a 74% samo sa oralnim

antidijabeticima (Wandell i sar., 2002). Sličan farmakoterapijski pristup kod DM tipa 2 u tom periodu zabeležen je i u Francuskoj kada je u pitanju lečenje DM tipa 2, dok je u Mađarskoj u tom periodu 3,63% pacijenata sa DM tipom 2 lečeno insulinom u kombinaciji sa oralnim antidijabeticima, 16,05% samo sa insulinom, a čak 80,31% samo sa oralnim antidijabeticima (Charpentier i sar., 2003; Doro i sar., 2005). Na prostorima bivše Jugoslavije, iako nacionalni vodiči kod pacijenata sa DM tip 2 u slučaju neuspeha terapije koja uključuje nemedikamentoznu terapiju i primenu hipoglikemijskog leka za postizanje optimalne glikemijske kontrole, navode da je neophodno uvođenje kombinovane terapije sa 2 leka od kojih jedan može biti insulin, rutinska primena insulina kod pacijenata sa DM tip 2 na ovim prostorima još uvek nije praksa (Ministarstvo zdravlja i soc zaštite R Srpska, 2004).

Što se tiče strukture upotrebe samih insulina, u našem radu zabeležena je dominantna upotreba insulina srednje dugog ili dugog dejstva u kombinaciji sa insulinom kratkog dejstva (7,45 DDD/1000st/dan), što je slično strukturi upotrebe u susednim državama kao što su Srbija i Hrvatska (6,93 DDD/1000st/dan, odnosno 8,21 DDD/1000st/dan) (Radonjić i Đukić, 2014; Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske). U Norveškoj i Danskoj imala je prednost upotreba insulina kratkog dejstva, a u Finskoj je upotreba insulina dugog dejstva bila najveća (Finnish Medicines Agency Fimea and Social Insurance Institution; Danish Medicines Agency; Sakshaug, 2013; Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske). Međutim, ono što je najbitnije naglasiti kod upotrebe insulina, jeste da su najviše korišćeni insulinski analozi kako u Republici Srpskoj, tako i u Srbiji, Hrvatskoj i u posmatranim skandinavskim državama shodno kako savremenim terapijskim smernicama tako i postojećoj farmakoterapijskoj praksi u razvijenim Evropskim zemljama.

Pored praćenja obima i strukture upotrebe insulina u Republici Srpskoj, u ispitivanom periodu smo pratili obim i strukturu upotrebe lekova koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline. Rezultati našeg rada pokazali su da je ukupna upotreba ovih lekova za lečenje DM tipa 2 među bivšim republikama Jugoslavije bila najniža u Republici Srpskoj i iznosila je 27,01 DDD/1000st/dan, u Hrvatskoj je iznosila 47,60 DDD/1000st/dan, a najveća upotreba zabeležena je upravo u Srbiji (66,38 DDD/1000st/dan). Od Skandinavskih država najveća upotreba zabeležena je u Finskoj (54,58 DDD/1000st/dan), dok je upotreba ove grupe lekova u skandinavskim zemljama bila nešto niža u Danskoj (34 DDD/1000st/dan) i Norveškoj (29,69 DDD/1000st/dan). Procentualna zastupljenost lekova koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline za lečenje tipa 2 u Republici

Srpskoj iznosila je 70,54% od ukupne upotrebe lekova za lečenje dijabetesa i bila je slična zastupljenosti u Danskoj, Finskoj i Norveškoj (60-65%), kao i u susednoj Hrvatskoj (76,14%), dok je u Republici Srbiji zastupljenost lekova koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline za lečenje DM tipa 2 bila najveća, čak 83% (Radonjić i Đukić, 2014; Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske; Finnish Medicines Agency Fimea and Social Insurance Institution; Danish Medicines Agency; Sakshaug, 2013).

Kada je u pitanju struktura ovih lekova u Republici Srpskoj, najviše su se upotrebljavali bigvanidi (14,19 DDD/1000st/dan), a zatim slede derivati sulfonilureje (12,71 DDD/1000st/dan). U skandinavskim zemljama Finskoj, Danskoj i Norveškoj upotreba derivata sulfonilureje je iznosila 5,08 DDD/1000st/dan, 7,60 DDD/1000st/dan i 9,07 DDD/1000st/dan, i derivati sulfonilureje su bili znatno manje korišćeni od bigvanida (31,19 DDD/1000st/dan, 19 DDD/1000st/dan, odnosno 14,26 DDD/1000st/dan). Visoki udeo bigvanida zabeležen je i u Belgiji i Portugaliji (više od 30%), kao i Mađarskoj (43%) (Doro i sar., 2005). Dominantna upotreba bigvanida u odnosu na derivate sulfonilureje u Republici Srpskoj kao i u posmatranim skandinavskim državama, zatim u Belgiji, Portugaliji i Mađarskoj ukazuje na usklađenost sa smernicama za lečenje dijabetesa melitusa tip 2. Suprotno, u Srbiji i Hrvatskoj je upotreba derivata sulfonilureje bila mnogo veća od upotrebe bigvanida, i iznosila je 35,32 DDD/1000st/dan, odnosno 23,46 DDD/1000st/dan.

Kada su u pitanju bigvanidi, u svim posmatranim državama u našem ispitivanju metformin je bio jedini predstavnik koji je korišćen. Dominantna upotreba metformina u Republici Srpskoj, za razliku od Srbije i Hrvatske, može se opravdati činjenicom da se lekari u Republici Srpskoj pridržavaju nacionalnom vodiču za lečenje DM (Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske, 2004). Naime, metformin je po svim vodičima lek prvog izbora u lečenju pacijenata sa DM tip 2, posebno gojaznih pacijenata sa DM tip 2, a u Republici Srpskoj više od polovine odraslog stanovništva ima prekomernu telesnu težinu, sa prevalencijom gojaznosti od 17,7% (Publikacija o zdravstvenom stanju stanovništva, 2005). Svakako treba napomenuti da se u Republici Srpskoj metformin nalazi na pozitivnoj listi lekova, maloprodajna cena mu je niska, za razliku od derivata sulfonilureje od kojih je samo gliklazid na pozitivnoj listi dok se glimepirid i glibenklamid ne nalaze na ovoj listi, a sami derivati imaju mnogo višu maloprodajnu cenu od metformina. Sa druge strane u Srbiji i Hrvatskoj su i bigvanidi i derivati sulfonilureje na pozitivnim listama lekova, nacionalni vodiči za lečenje DM ovih država takođe navode metformin kao lek prvog izbora, ali se lekari ne pridržavaju savremenim farmakoterpijskim smernicama.

Razlozi za postavljanje metformina za lek prvog izbora, mogu se pronaći i u metaboličkim dejstvima koje ispoljava van sfere terapijskog delovanja. Ono može biti od koristi dijabetičarima koji imaju pridružena oboljenja ili komplikacije dijabetes melitusa tip 2. Zato jedna od mogućih prednosti je i upotreba metformina kod pacijenata sa visokim kardiovaskularnim rizikom i sa glukoznom intolerancijom, u kombinaciji sa fibratima, jer dovodi do smanjenja sistemskog antiinflamatornog odgovora i supresije monocita, koji imaju ulogu u progresiji kardiovaskularnih oboljenja.

Od ukupne količine derivata sulfonilureje izdatih na recept u Republici Srpskoj tokom 2013. godine, najviše je bio propisivan glimepirid (5,74 DDD/1000st/dan). Najviše korišćeni predstavnik hipoglikemika u svih šest posmatranih država bio je glimepirid, i to najviše u Srbiji gde je njegova upotreba iznosila 20,26 DDD/1000st/dan, a zatim slede Hrvatska (13,02 DDD/1000st/dan), Norveška (8,37 DDD/1000st/dan), Danska (6,30 DDD/1000st/dan) i Finska (4,97 DDD/1000st/dan). U Republici Srpskoj u nešto manjoj meri (4,25 DDD/1000st/dan) bio je propisivan glibenklamid, dok je njegova upotreba u Norveškoj i Finskoj bila neznatna u odnosu na upotrebu glimepirida. U Republici Srpskoj najmanje se upotrebljavao gliklazid (2,73 DDD/1000st/dan). Sa druge strane u Srbiji, Hrvatskoj i Danskoj gliklazid se upotrebljavao više od glibenklamida. U pogledu terapijske efikasnosti ne postoje značajne razlike između glimepirida i gliklazida. Prema nama dostupnoj literaturi, oba leka u približnoj meri snižavaju HbA1c, imaju slične doze i ne dovode do hipoglikemije koja bi zahtevala dodatnu medikamentnu terapiju (Scherthaner i sar., 2004). Ispitivanje koje poredi efikasnost glibenklamida i glimepirida u kombinovanoj terapiji sa metforminom, pokazalo je da glibenklamid izaziva višu incidencu hipoglikemije, u odnosu na glimepirid, koji je doveo do ciljnih vrednosti HbA1c (González-Ortiz M sar., 2009). I pored nesumnjive terapijske efikasnosti, svi derivati sulfonilureje imaju kardiovaskularna neželjena dejstva, mogu da dovedu i do infarkta miokarda, ali glimepirid u mnogo manjoj meri u odnosu na gliklazid i glibenklamid. Za glimepirid je dokazano da dovodi i do manje ukupne smrtnosti u odnosu na ostale sekretagoge insulina (Geisen i sar., 1996). Sa druge strane, činjenica koja govori u prilog upotrebi gliklazida je njegova potvrđena antioksidativna aktivnost – smanjuje koncentracije oksidovanog LDL-a koji je jedan od uzroka mnogih kasnijih komplikacija dijabetes melitusa tip 2 (O'Brien i sar., 2000). Velika opasnost od neracionalne upotrebe derivata sulfonilureje krije se u nekritičkom propisivanju ove grupe lekova starijim osobama, ne uzimajući u obzir kontraindikacije a posebno kada je u pitanju oslabljena bubrežna funkcija koja je često prisutna kod starijih. Ovakva primena ovih lekova izaziva ozbiljnu hipoglikemiju izazvanu derivatima sulfonilureje u gerijatrijskoj

populaciji zbog smanjene mogućnosti eliminacije ovih lekova. Postoji potreba za modifikacijom koncepata za lečenje osoba starije životne dobi od dijabetes melitusa tip 2, ali nedostatak kliničkih ispitivanja kod ove populacije dodatno komplikuje donošenje smernica za lečenje dijabetes melitusa tip 2 kod starijih osoba (International Diabetes Federation, 2015). Iako je gliklazid jedini predstavnik koji se refunduje u R Srpskoj, glimepirid je bio najčešće korišćeni predstavnik zabeležen u našem radu. Razlog ovome je verovatno što se glimepirid primenjuje jednom dnevno, deluje pri niskoj dozi, ređe se javlja hipoglikemija, ostvaruje dejstvo preko receptora na ATP zavisnim K-kanalima u pankreasu, a ima minimalne neželjene efekte na kardiovaskularni sistem (Sivasankari i sar., 2013; Raptis i sar., 1999; Onuma i sar., 2014; Al-Hadmani i sar., 2013). Pored bigvanida i derivata sulfonilureje, u Republici Srpskoj su se upotrebljavali i inhibitori alfa-glukozidaze. Upotreba akarboze, predstavnika inhibitora alfa-glukozidaze iznosila je 0,03 DDD/1000st/dan. Slična upotreba zabeležena je u Srbiji, nešto veća u Norveškoj (0,06 DDD/1000st/dan), a znatno veća u Hrvatskoj (0,54 DDD/1000st/dan). Od ostalih drugih lekova koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline, repaglinid je bio zastupljeniji (0,07 DDD/1000st/dan), a od analoga glukagonu-sličnog peptida-1 (GLP-1) bio je zastupljen liraglutid (0,01 DDD/1000st/dan). U Danskoj, Finskoj i Norveškoj upotreba liraglutida je bila 3,20 DDD/1000st/dan; 0,63 DDD/1000st/dan i 1,09 DDD/1000st/dan. Upotreba repaglinida bila je 0,10 DDD/1000st/dan; 0,25 DDD/1000st/dan, odnosno 0,04 DDD/1000st/dan. U Srbiji i Hrvatskoj jedini predstavnik drugih lekova koji snižavaju glukozu, isključujući insuline bio je repaglinid čija je upotreba bila 0,09 DDD/1000st/dan odnosno 2,91 DDD/1000st/dan.

6.2. Upotreba antidijabetičnih lekova u opštini Foča, Republika Srpska

U cilju procene kvaliteta antidijabetične terapije na nivou opštine Foča uvidom u obim i strukturu korišćenih antidijabetičnih lekova procenili smo usklađenost terapije sa farmakoterapijskim smernicama.

Obim upotrebe antidijabetičnih lekova u Opštini Foča bio je sličan obimu u Republici Srpskoj (39,67 DDD/1000st/dan odnosno 38,29 DDD/1000st/dan). Odnos upotrebe insulina i analoga i lekova koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline nije odstupao od odnosa u samoj Republici. Ukupna upotreba insulina iznosila je 12,67 DDD/1000st/dan i činili su 31,94% od ukupne upotrebe lekova za lečenje dijabetesa. Slična upotreba insulina bila je u Republici Srpskoj (11,28

DDD/1000st/dan, odnosno 29,46% od ukupne upotrebe). Upotreba lekova koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline iznosila je 27 DDD/1000st/dan i činili su 68,06% od ukupne upotrebe lekova za lečenje dijabetesa što je slično upotrebi u Republici Srpskoj (27,01 DDD/1000st/dan odnosno 70,54% od ukupne upotrebe lekova za lečenje dijabetesa). Struktura upotrebe insulina i lekova koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline takođe je bila slična strukturi na nivou cele Republike. Naime, najviše su korišćeni insulinski analozi shodno kako smernicama tako i postojećoj farmakoterapijskoj praksi u razvijenim Evropskim zemljama. Iako nacionalni vodiči kod pacijenata sa DM tip 2 u slučaju neuspeha terapije koja uključuje nemedikamentnu terapiju i primenu hipoglikemijskog leka za postizanje optimalne glikemijske kontrole, navode da je neophodno uvođenje kombinovane terapije sa 2 leka od kojih jedan može biti insulin, rutinska primena insulina kod pacijenata sa DM tip 2 na ovim prostorima još uvek nije praksa, dok je u skandinavskim državama uvođenje insulina u terapiji DM tipa 2 postala rutinska praksa.

Struktura upotrebe oralnih antidijabetičnih lekova bila je u skladu sa savremenim farmakoterapijskim smernicama. Korišćen je najviše metformin, u skladu sa nacionalnim vodičem i praksom u ostalim Evropskim državama (Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske, 2004; Finnish Medicines Agency Fimea and Social Insurance Institution; Danish Medicines Agency; Sakshaug, 2013).

U radu je takođe upoređen broj obolelih na 1000 stanovnika sa potrošnjom izraženom u DDD/1000 stanovnika/dan na teritoriji Opštine Foča. Ukupna upotreba insulina i analoga bila je veća od broja obolelih od DM tip 1 na 1000 stanovnika. Kada je u pitanju pokrivenost pacijenata sa DM tip 1 sa terapijom od 100%, ono sa jedne strane ukazuje na dobru terapiju pacijenata sa DM tip 1, ali sa druge strane ukazuje na potrebu da se odrede razlozi ove velike potrošnje insulina koja nije u skladu sa brojem obolelih u posmatranim opštinama. Ova velika potrošnja insulina može između ostalog biti jedan od indikatora nepridržavanja pacijenata sa DM tip 2 propisanim antidijabetičnim lekovima koja dovodi do loše regulacije glikemije i za posledicu ima neophodnost intenziviranja terapije i uvođenja insulina kod ovih pacijenata. Prema nacionalnom vodiču Republike Srpske za lečenje dijabetesa, kod pacijenata sa DM tip 2 u slučaju neuspeha terapije koja uključuje nemedikamentnu terapiju i primenu hipoglikemijskog leka za postizanje optimalne glikemijske kontrole, neophodno je uvođenje kombinovane terapije sa 2 leka od kojih jedan može biti insulin. Sa druge strane, rutinska primena insulina kod pacijenata sa ovih prostora još uvek nije praksa (Ministarstvo zdravlja i soc zastite R Srpska, 2004).

U opštini Foča upotreba lekova koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline za lečenje DM tip 2 bila je nešto veća od broja obolelih od DM tip 2 na 1000 stanovnika. Međutim kada je u pitanju lečenje DM tipa 2 mora se uzeti u obzir i sledeće. Prvo, da se u proseku 20% pacijenata sa DM tip 2 leče nefarmakološkim merama, tj. dijetom i vežbanjem. Zatim, treba uzeti i u obzir da je u radu korišćena DDD, dok lekar u svakodnevnoj praksi propisuje prosečne dnevne doze (PPD) koje mogu biti nešto više ili niže od DDD. Tako na primer DDD za metformin je 2 grama, dok je maksimalna doza metformina koja se preporučuje prema sažetku karakteristike leka proizvođača do 3 grama na dan. Treće, kod velikog broj pacijenata sa tipom 2 DM za postizanje dobre glikemijske kontrole neophodna je i primena insulina. Na kraju, mora se uzeti u obzir i da podaci o potrošnji uključuju lekove propisane na recept u Republici Srpskoj, ali ne i lekove kupljene bez recepta ili korišćene za bolnička odeljenja.

6.3. Karakteristike ispitanika

U našem ispitivanju, prosečna starost svih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 iznosila je $66,5 \pm 10,6$ godina. Najmlađi pacijent imao je 30,0 a najstariji 92,0 godine. Analizom podataka obolelih od DM tip 2 prema uzrastu u Republici Srpskoj, uočava se da se broj obolelih lagano povećava od rođenja do četvrte decenije, nakon čega dolazi do naglog porasta obolelih, a najveći broj obolelih je registrovan u sedmoj deceniji života, nakon čega dolazi do smanjenja broja obolelih (Publikacija o zdravstvenom stanju stanovništva, 2013). Ispitanici u našem ispitivanju su najčešće pripadali starosnoj kategoriji preko 70 godina (43%). Slična prosečna starost oko 70 godina bila je kod pacijenata uključenih u ispitivanje u Italiji (Orlando i sar., 2016). Prosečna starost pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 uključenih u ispitivanje sprovedeno u Indiji iznosila je $57,47 \pm 9,65$, a ispitanici su najčešće pripadali starosnoj kategoriji od 60-69 godina (Dashputra i sar., 2014). Ispitivanje sprovedeno u Nepal u pokazalo je da su oboleli pacijenti najčešće u srednjim starosnim grupama između 35-64 godine, dok je u razvijenim zemljama obolevanje češće kod pacijenata preko 65 godina (Das i sar., 2011; Wild i sar., 2004).

Od svih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 uključenih u naše ispitivanje, muškog pola bilo je 42,1% a ženskog 57,9%. To je u skladu sa rezultatima iz Publikacije o zdravstvenom stanju stanovništva iz 2013. godine Republike Srpske, prema kojima je 56% obolelih bilo ženskog, a 44% muškog pola (Publikacija o zdravstvenom stanju stanovništva, 2013). Za razliku od našeg, u ispitivanju u Indiji, više ispitanika bilo je muškog pola (55%) (Dashputra i sar., 2014). Više

pacijenata koji su učestvovali u ispitivanju u Italiji bilo je ženskog pola (Orlando i sar., 2016), kao i u ostalim ispitivanjima koja pokazuju značajan porast pacijenata ženskog pola obolelih od dijabetesa tip 2 (Adibe i sar., 2009; Hassan i sar., 2009; Scavini i sar., 2003).

Od svih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 uključenih u ispitivanje u odnosu na stepen obrazovanja pacijenti su najčešće imali srednju školu (49,2%). U ispitivanju koje je obuhvatalo 114 pacijenata u Indiji, najviše njih je imalo srednji nivo obrazovanja (56,1%), a njih su pratili neobrazovani pacijenti (28,1%) (Patel i sar., 2013). U istom ispitivanju 73,7% pacijenata bilo je u bračnoj zajednici, što je i najčešće, kao i u našem ispitivanju gdje je 47,7% ispitanika bilo u bračnoj/partnerskoj zajednici. Što se tiče radnog statusa, u ispitivanju Patel i sar. najviše ispitanika bilo je u penziji ili su bile domaćice (77,2%), kao i u našem ispitivanju (57%).

Kod svih ispitanika uključenih u istraživanje, dužina trajanja DM najčešće je bila između 5 i 9 godina (44,3%). Slični rezultati dobijeni su u ispitivanju u Nigeriji, gde je 33,7% pacijenata imalo dijabetes manje od 5 godina, a 27,8% pacijenata više od 10 godina (Oluriske i sar., 2012). U ispitivanju sprovedenom u Indiji, prosečna dužina trajanja dijabetesa bila je $8,3 \pm 9,4$ godina (Patel i sar., 2013), a u Španiji $11,8 \pm 8$ godina (De Pablos-Velasco i sar., 2005).

Od svih ispitanika uključenih u naše istraživanje u odnosu na BMI, ispitanici su najčešće bili prekomerne telesne mase (68,7%), a njih su pratili pacijenti normalne telesne težine. Od 114 pacijenata sa DM tip 2 u Indiji, njih 50 bilo je umereno gojazno, a 42 ispitanika normalne telesne težine (Patel i sar., 2013). BMI veći od 25 kg/m^2 zabeležen kod preko 74% pacijenata u skladu je sa isto visokim sličnim procentima zabeleženim i u drugim ispitivanjima, ukazujući da je do 90% pacijenata sa DM tip 2 gojazno (Tremble i Donaldson, 1999).

Više od polovine pacijenata u ovoj studiji imalo je povišene vrednosti glikemije našte (FBG) ($\geq 6.1 \text{ mmol / l}$) na osnovu 3 poslednja raspoloživa očitavanja, što podrazumeva slabu dijabetičku kontrolu kod pacijenata u Bosni i Hercegovini. Mada se obe FBG i glikolizirani hemoglobin (HbA1c) vrednosti mogu koristiti za procenu kontrole glikemije, HbA1c je osnovan kao zlatni standard, jer daje tačnu sliku srednje koncentracije glukoze u plazmi tokom poslednja 3 meseca (American Diabetes Association, 2012). Iako međunarodne smernice preporučuju najmanje dva puta godišnje određivanje nivoa HbA1c, samo je mali broj pacijenata imao određene nivoe HbA1c dostupne u njihovim kartonima. Prethodne studije sprovedene u Bosni i Hercegovini (BiH) su takođe

pokazale da praćenje metaboličke kontrole kod dijabetičara u BiH nije optimalno (Račić et al., 2015; Novo i Jokića, 2008).

Od svih ispitanika uključenih u istraživanje, nepušača je bilo 88,2% a pušača 11,8%. Od 92 pacijenta koja su bila uključena u ispitivanje u Indiji, njih 9,8% bili su pušači (Sivasankari i sar., 2013). Mali procenat pušača bio je i u drugim ispitivanjima (Yurgin i sar., 2008; Benito i sar., 2004; Arrojo i sar., 2005). U ispitivanju sprovedenom u Španiji, procenat pušača kod pacijenata sa DM tip 2 je bio mnogo niži nego što je prijavljeno za stanovništvo Španije u celini (Clemente i sar., 1999). Nizak procenat se može objasniti činjenicom da se radi o samoizveštavanju pacijenata kada je u pitanju njihova navika pušenja. Prema istraživanju koje je sproveo Institut za javno zdravstvo Republike Srpske u 2010. godini, 28,7% stanovništva uzrasta od 18 godina i više, svakodnevno je pušilo, što je u odnosu na 2002. godinu bilo manje za 4,9% (Institut za javno zdravstvo, 2013). Prevalencija pušenja (zbir svakodnevnih i povremenih pušača) je u 2010. godini (31%) bila za 3,7% manja nego u 2002. godini (34,7%), međutim to može biti uslovljeno sprovođenjem istraživanja na različitom uzorku stanovnika i ne znači sigurno smanjenje učestalosti pušenja u Republici Srpskoj.

Doplatu cene leka (procentualno učešće ispitanika u ceni leka) imalo je 42,1% pacijenata sa DM tip 2 uključenih u ovo ispitivanje. Od lekova koje su pacijenti koristili, samo su metformin i gliklazid bili na listi A Fonda za zdravstveno osiguranje Republike Srpske. Glimepirid i glibenklamid bili su na listi B, dok akarboza i repaglinid nisu bili na listi. Svi insulini i analozi su na listi A, bez doplate cene.

Uprkos trajanju dijabetesa od 5 do 10 godina kod skoro polovinu pacijenata u ovom ispitivanju i progresivne prirode bolesti, samo 47,68% pacijenata primalo je kombinovanu terapiju, od toga 36,84% ih je primalo oralnu kombinovanu terapiju i samo 10,84% primilo je kombinaciju insulina i OAD. Rezultati našeg ispitivanja slični su rezultatima dobijenim u Španiji, gde je 34,7% pacijenata tretirano sa oralnom kombinovanom terapijom i 23,5% sa insulinom samo ili u kombinaciji sa OAD, iako je prosečno trajanje dijabetesa takođe bilo skoro 10 godina (Yurgin et al., 2008). Nizak procenat pacijenata na kombinovanoj terapiji je u suprotnosti sa dobro poznatim saznanjima značajnih ispitivanja koji pokazuju da je sa napretkom dijabetesa, neophodno primeniti više vrsta antidijabetičnih lekova za postizanje preporučene vrednosti glikoliziranog hemoglobina (HbA1c) kod više od 50% pacijenata (UKPDS 1988; Turner et al., 1999).

Najzastupljenija je bila terapija oralnim antidijabeticima kod pacijenata sa DM tip 2. Više od polovine pacijenata koji su koristili terapiju oralnim antidijabeticima su bili na monoterapiji oralnim antidijabeticima (56,25%). Monoterapija OAD bila je najzastupljena i među ispitanicima starijim od 65 godina u ispitivanju sprovedenom u Italiji tokom četiri godine (od 33,9% tokom 2010. do 38,6% tokom 2014. godine) (Orlando i sar., 2016). U istom ispitivanju, upotreba metformina je takođe bila najzastupljenija (18,2% tokom 2010. do 23,7% tokom 2014. godine). S druge strane, u istom ispitivanju beleži se pad u broju pacijenata lečenih derivatima sulfonilureje (sa 11,0% u 2010. na 7,2% u 2014.) Ovo je u skladu sa preporukom da se izbegne upotreba ovih lekova kod starijih zbog većeg rizika od hipoglikemije. Ovaj trend je u skladu sa drugim istraživanjem u Italiji kao i sa rezultatima iz drugih evropskih zemljama (Rafaniello i sar., 2015; Strøm i sar., 2014). U našem ispitivanju od ukupno 153 pacijenta koji su koristili monoterapiju oralnim antidijabeticima, najviše njih je koristilo metformin (135 pacijenata, odnosno 88,23%). Kao i u našem ispitivanju, i u drugim ispitivanjima je posle metformina, najčešće propisivan glimepirid (Dashputra i sar., 2014; Patel i sar., 2013). U našem ispitivanju svi pacijenti koji su koristili oralnu kombinovanu terapiju koristili su kombinaciju metformina i derivata sulfonilureje, što je u skladu sa rezultatima mnogih drugih ispitivanja (Hermann i sar., 1994; Jha, 2004; Rajeswari i sar., 2007; Vengulekar i sar., 2008). Najviše pacijenata (51,26%) koristilo je kombinaciju metformin/glimepirid, kao i u ispitivanju Patel i sar. (Patel i sar., 2013). Razlozi za postavljanje metformina za lek prvog izbora, mogu se pronaći i u metaboličkim dejstvima koje ispoljava van sfere terapijskog delovanja. Ovo može biti od koristi dijabetičarima koji imaju pridružena oboljenja ili komplikacije dijabetes melitusa tip 2. Jedna od mogućih prednosti je i upotreba metformina kod pacijenata sa visokim kardiovaskularnim rizikom i sa glukoznom intolerancijom, u kombinaciji sa fibratima, jer dovodi do smanjenja sistemskog antiinflamatornog odgovora i supresije monocita, koji imaju ulogu u progresiji kardiovaskularnih oboljenja, koja predstavljaju najčešću komplikaciju dijabetes melitusa tip 2 (Krysiak i sar., 2013). Dijabetičari sa cirozom jetre mogu imati potencijalne koristi od terapije metforminom, jer je za metformin dokazano da inhibira jetreni enzim – glutaminazu, i tako dovodi do smanjene produkcije azotnih jedinjenja. Na ovaj način se smanjuje incidencija hepatične encefalopatije koja je bila čak 8,5 puta veća kod pacijenata koji nisu primali metformin kao terapiju za dijabetes melitus tip 2, u odnosu na pacijente koji su primali metformin u terapiji ovog dijabetesa (Ampuero i sar., 2012). Važno je reći da je metformin jedini klinički efikasan i bezbedan oralni antidijabetik kao zamena za insulin u terapiji dijabetesa kod trudnica (Rai i sar., 2009). Primena metformina kao leka prvog izbora u našem ispitivanju je u skladu sa međunarodnim smernicama s obzirom da je metformin

prva linija preporuke u terapiji tipa 2 dijabetesa (American Diabetes Association, 2014). Mali rizik od hipoglikemije, kao i niska cena mogu predstavljati prednost kod starijih pacijenata.

U ispitivanju sprovedenom u Španiji, kod svih pacijenata koji su imali dijagnozu dijabetesa kraće od 2 godine, najčešće je korištena samo terapija OAD. Ostali pacijenti, odnosno pacijenti sa DM tip 2 prisutnim duže od 2 godine lečeni su kombinovanom terapijom OAD. Međutim, sa povećanjem dužine trajanja lečenja povećavao se i broj pacijenata lečenih insulinom. Tako kod pacijenata koji su imali dijagnozu dijabetesa duže od 15 godina, 55% njih je lečeno insulinom, kao monoterapijom ili u kombinaciji sa OAD (Yurgin i sar., 2008). U našem ispitivanju, kod svih pacijenata, bez obzira na dužinu trajanja dijabetesa, najzastupljenija je terapija oralnim antidijabeticima. Takođe, bez obzira na dužinu trajanja dijabetesa, kombinovana terapija oralnim antidijabeticima sa insulinom ima prednost u odnosu na monoterapiju insulinom, izuzev u grupi pacijenata koji su imali dijabetes duže od 15 godina. U našem ispitivanju 4,95% od ukupnog uzorka koristili su samo insulin, 10,84% je koristilo kombinaciju insulina i oralne terapije. Rezultati mnogih ispitivanja pokazali su da upotreba insulina u kombinaciji sa derivatima sulfoniluree pokazuje veću efikasnost od upotrebe samog insulina u lečenju pacijenata sa DM tip 2 (Scheen i sar., 1993; Buse, 1999; Dashputra i sar., 2014; Orlando i sar., 2016). Trend uvođenja insulina kod pacijenata ubrzo nakon postavljanja dijagnoze uočen je među specijalistima u Sjedinjenim Američkim Državama i 5 evropskih država (Francuska, Nemačka, Italija, Španija i Velika Britanija) (Higgins i sar., 2016). Tako je verovatnoća uvođenja insulina u terapiju u prvih 5 godina nakon postavljanja dijagnoze bila 8% kod pacijenata kod kojih je dijagnostikovano dijabetes pre 1999. godine, zatim 17% kod pacijenata između 2004. i 2007. godine, a 19% za pacijente kod kojih je dijagnoza uspostavljena od 2008. do 2011. godine.

Od svih pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 uključenih u ispitivanje, kod polovine pacijenata najčešće je bila propisana jedna vrsta leka (52,3%). U drugim ispitivanjima srednja vrednost propisanih lekova bila je veća i iznosila je $4,57 \pm 1,49$ u Centralnoj Indiji, $5,29 \pm 0,098$ u Nigeriji, a $7,58 \pm 2,49$ u Indiji (Dashputra i sar., 2014; Comfort i sar., 2012; Patel i sar., 2013). Ispitanici uključeni u istraživanje najčešće su uzimali propisane antidijabetične lekove dva puta na dan (60,1%), što je isto kao i u ispitivanju sprovedenom u Sjedinjenim Američkim Državama, gde je 60,6% ispitanika uzimalo lekove dva puta na dan (Tunceli i sar., 2015). U ispitivanju u Engleskoj, od 179 pacijenata, jednak broj (po 60 pacijenata) uzimao je lek dva ili tri puta na dan (Pullar i sar., 1988).

6.4. Pokrivenost antidijabetičnom terapijom pacijenata sa DM tip 2 tokom jednogodišnjeg perioda u opštini Foča

Merenje redovnosti ponovnih popunjavanja recepta je jednostavan pristup, koji vrlo dobro ukazuje na obrazac ponašanja pacijenta prema propisanim lekovima. Ovim merenjem možemo dobiti uvid kada je pacijent došao po recept, odnosno koliko redovno dolazi kod lekara opšte prakse po recept, te kada je pacijent prestao preuzimati recept ukoliko je došlo do prekida uzimanja prepisanog leka. Prednost ovog merenja jeste da se lako dolazi do podataka iz zdravstvenog kartona. Takve informacije mogu biti nepotpune, jer preuzimanje recepta od lekara nije isto što i uzimanje leka tj. ne znači da pacijent koristi taj lek. Kada se u korelaciju stavi datum ponovnog preuzimanja recepta i propisane doze, može se videti da li su neki pacijenti zabrinuti zbog potencijalne nestašice pa dođu na vreme kod lekara, ili pak izvan zakazanog datuma kao posledica ne preterane revnosti prema farmakoterapiji ili zaboravljivost. Ne treba izuzeti ni mogućnost da iako je pacijent nakon preuzimanja popunjenog recepta čak i realizovao recept u apoteci, sam lek može i da deli sa nekim, stvara zalihe leka, ili čak ih i baca ako ih ne iskoristi (Đurić i sar., 2012; Schectman i sar., 2002). Opet se vraćamo na potrebu neposredne komunikacije s pacijentom. U sličnu svrhu mogu se koristiti baze podataka u apoteci za proveru prevremenog prekida terapije ili uzimanja lekova na način koji nije u skladu sa onim kako je preporučeno. Jedna od prepreka vođenja baza podataka u apotekama je da one zavise od informatičke tehnologije, koja je nedostupna u mnogim zemljama, pa i u samoj Republici Srpskoj.

Procenat pokrivenosti antidijabetičnom terapijom pacijenata sa DM tip 2 tokom jedne godine u opštini Foča u skladu je sa ciljevima optimalne terapije i iznosio je više od 90% u našem istraživanju. Stariji pacijenti (60-69 godina) su redovnije dolazili po recept u odnosu na mlađe pacijente (30-49 godina), a takođe su i penzioneri redovniji bili kod lekara opšte prakse kada je u pitanju preuzimanje recepta za antidijabetični lek, što je u skladu sa rezultatima drugih ispitivanja (Kirkman i sar., 2015; Reich i sar., 2012) U ispitivanju sprovedenom u Švajcarskoj gde su u toku jedne godine pratili stopu pokrivenosti antidijabetičnom terapijom i to tako da su pacijenti sa DM tip 2 preuzimali lek direktno od svog lekara, ispitanici starosti 75-84 godina su redovnije preuzimali svoj lek u odnosu na mlađe ispitanike (18-44 godina) (Huber i sar., 2016). Ispitanici sa formalnim obrazovanjem u našem ispitivanju su takođe češće dolazili po recept, što je zabeleženo i u drugim ispitivanjima. Naime, pacijenti sa neadekvatnim obrazovanjem imaju manju samopouzdanost, doživljavaju veće poteškoće čitanja i razumevanja uputstva o uzimanju lekova, i verovatnije je da je

to razlog nepravilnosti u uzimanju terapije kao i u odluci da potraže svog lekara radi ponovnog dobijanja recepta (Kalichman i sar., 1999) Konačno, pridržavanje preporučenoj terapiji a samim tim i redovnost preuzimanja recepta za preporučeni antidijabetični lek može se smatrati ključnim faktorom kvaliteta terapije kod dijabetičara i predstavlja interes ne samo lekara, nego i celokupnog sistema zdravstvene zaštite, jer mnogobrojne studije pokazuju da je terapijski neuspeh kod ovih pacijenata praćen povećanim direktnim i indirektnim troškovima u zdravstvenom sistemu (Melikian i sar., 2002; Winkler i sar., 2002; Bailey i sar., 2011).

6.5. Adherencija pacijenata sa DM tipa 2 prema antidijabetičnoj terapiji u opštini Foča i povezanost karakteristike pacijenata i kvaliteta života sa postojanjem neadherencije prema antidijabetičnoj terapiji

I pored postojanja mnogih metoda za merenje adherencije kao i značajnih istraživanja u ovoj oblasti, ne postoji konsenzus o tome koja je metoda najbolja za određivanje adherencije, te je preporuka da se koristi više od jedne metode da bi se dobili rezultati najpribližniji realnim (Clifford i sar., 2014). Naime, odabirom dve ili više metoda za određivanje adherencije dozvoljava se da prednost jednog načina kompenzuje pretpostavljene nedostatke druge metode i da se preciznije potvrde dobijeni rezultati i minimiziraju neslaganja (van Onzenoort i sar., 2010). Iako direktne metode daju tačnije podatke o tome kako se pacijenti pridržavaju svog režima lečenja, indirektne metode su takođe korisne u određivanju stavova i prepreke za adherenciju ili predviđanju neadherencije. Zbog toga su u ovom radu za određivanje adherencije korišćenje dve indirektne metode – metoda brojanja tableta/doza insulina i primena validiranog upitnika – kako bi se dobile što potpunije informacije o adherenciji pacijenata prema antidijabetičnoj terapiji kao i o prediktorima neadherencije kod pacijenata sa DM tip 2 u opštini Foča.

6.5.1. Adherencija pacijenata sa DM tip 2 prema antidijabetičnoj terapiji određena metodom brojanja tableta/doza insulina i kvaliteta života kao i povezanosti karakteristike pacijenata i kvaliteta života sa postojanjem neadherencije prema antidijabetičnoj terapiji

Metoda brojanja tableta se vrlo često koristi za procenu adherencije pacijenata prema terapiji, posebno u kliničkim ispitivanjima. Ova metoda omogućuje procenu prosečne potrošnje tableta tokom određenog vremenskog intervala. Vrlo često se koristi za određivanje adherencije kod pacijenata sa hipertenzijom, kao i kod dijabetičara (Rudd i sar., 1988). Kod pacijenata sa DM zbog mogućnosti kombinovanja terapije oralnim antidijabeticima sa insulinom, ova metoda obuhvata brojanje tableta kao i doza insulina (Hernández-Ronquillo i sar., 2003). Iako jednostavna metoda, navode se tri nedostatka ove metode: da li su sve tablete koje nedostaju konzumirane, da li su tablete korišćene samo od strane pacijenta kom su namenjene i da li je pacijent koristio samo tablete koje su prebrojane. I pored ovih nedostataka, metoda brojanja tableta predstavlja jednostavnu, praktičnu, jeftinu metodu određivanja adherencije, ona pruža grubu procenu adherencije, pa je zato radi dobijanja kompletnijih informacija o samom obrascu adherencije neophodna primena još neke dodatne metode. (Rudd i sar., 1989; Mason i sar., 1995)

Adherencija merena ovom metodom pokazala je da je oko polovina pacijenata sa DM tip 2 (52,3%) od ukupno 323 pacijenta uključenih u ovo ispitivanja pokazalo optimalnu adherenciju prema propisanoj antidijabetičnoj terapiji. Ranije studije su klasifikovale pacijente kao adherentne ako su uzeli $\geq 80\%$ propisanog leka, međutim ova klasifikacija može dovesti do pristrasnosti zbog pogrešne klasifikacije kako je naveo Pullar sa svojim saradnicima (1989) (Pullar T i sar., 1989). U ovom istraživanju, korišćene su uže klasifikacione skale od 90% do 105%, kako bi se smanjio ovaj problem, kako je predloženo od strane Mason, Matsuiama i Jue (1995) (Mason i sar., 1995).

Nedavni pregledni članak prikazao je različite stepene adherencije kod pacijenata sa DM, a samo 22,2% studije su zabeležile optimalnu adherenciju ($> 80\%$) među ovim pacijentima (Krass i sar., 2015). Razlog ove varijacije u pogledu adherencije može se delimično pripisati različitim metodologijama koje su se koristile za procenu prevalencije adherencije u različitim studijama. U našoj studiji, neadherencija prema antidijabetičkim lekovima metodom brojanja tableta/doza insulina iznosila je 47,7%, što je u skladu sa drugim studijama u kojima je prevalencija adherencije bila

izmerena pomoću indirektna metode brojanja tableta i kretala se u rasponu od 17,2-57,9% (Martínez i sar., 2008; Winkler i sar., 2002). Prevalencija adherencije u našem ispitivanju u skladu je i sa adherencijom kod pacijenata sa DM tip 2 kod kojih je pored brojanja tableta brojana i doza insulina. Naime, u ispitivanju sprovedenom u Meksiku, adherencija je iznosila 58%, a u sličnom ispitivanju sprovedenom u Teksasu adherencija se kretala između 50-60% (Diehl i sar., 1987; Hernández-Ronquillo i sar., 2003). Takođe, naši rezultati su u skladu sa rezultatima mađarske studije (50%) uprkos različitim metodama korišćenim za merenje adherencije (Hanko i sar., 2007). To bi se delimično moglo objasniti sličnošću sociodemografskih karakteristika ispitanika kao i zdravstvenog sistema jer se radi o dvema susednim državama. S druge strane, studija koju su sproveli Bagonza i sar. (2015) pokazala je viši stepen adherencije prema antidijabetičnoj terapiji i iznosila je čak 83,3%. Međutim, ova studija je zasnovana na samoizveštajima pacijenata, te je stvarni nivo adherencije mogao biti preceđen (Bagonza J i sar., 2015).

U našem radu ispitali smo i povezanost karakteristike pacijenata (sociodemografske, kliničke, karakteristike same antidijabetične terapije i doplata cene leka) i kvaliteta života sa postojanjem neadherencije.

Povezanost sociodemografskih karakteristika pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 sa postojanjem neadherencije prema antidijabetičkoj terapiji određivane metodom brojanja tableta/doza insulina nije dokazana u ovom ispitivanju. Rezultati različitih studija nisu u saglasnosti po pitanju sociodemografskih karakteristika kao što su starost, pol, obrazovanje, bračni i radni status i njihove povezanosti sa postojanjem neadherencije. Mnoge studije govore u prilog tome da su mlađe osobe sa DM tip 2, starosti <45 godina, značajni prediktori neadherencije, što se objašnjava time da su mlađe osobe manje svesne svoje bolesti i sklonije su neadherenciji (Tiv i sar., 2012; Juarez i sar., 2013; Kirkman i sar., 2015; Huber i sar., 2016; Tunceli i sar., 2015). Suprotno, studije sprovedene u Grčkoj, Omanu i Sjedinjenim Američkim Državama nisu pokazale značajno povezanost starosne dobi sa neadherencijom (McAdam-Marx C i sar., 2014; Jimmy B i sar., 2014; Zioga E i sar., 2016). Kada je u pitanju pol, adherencija određivana ovom metodom nije ukazala na povezanost ove varijable sa neadherencijom.

U našem ispitivanju nije dokazana značajna povezanost između stepena obrazovanja i nivoa adherencije. Mnogobrojne studije ukazuju na veći stepen adherencije kod pacijenata sa formalnim obrazovanjem u odnosu na pacijente sa DM tip 2 bez formalnog obrazovanja (Ibrahim i sar., 2010; Spikmans i sar., 2003; Kyngas i Lahdenpera, 1999). Ovo bi se moglo obrazložiti činjenicom da je

nivo obrazovanja najvažniji prediktor znanja pacijenata o dijabetesu. Niži stepen obrazovanja čini učenje težim, a kako terapija dijabetesa sa napredovanjem bolesti vremenom postaje sve kompleksnija, pacijenti moraju imati složenije kognitivne sposobnosti kako bi mogli da razumeju propisanu terapiju lekovima i da se pridržavaju terapiji kako bi imali adekvatnu kontrolu glikemije. Međutim, neke studije nisu dokazale ovu povezanost, kao što je to slučaj i u našem istraživanju (Spikmans i sar., 2003.). Sa druge strane, studija sprovedena u Velikoj Britaniji je pokazala da su pacijenti sa nižim nivoom obrazovanja imali bolju adherenciju prema lekovima za snižavanje holesterola (Senior i sar., 2004). Može se pretpostaviti da pacijenti sa nižim obrazovnim nivoom mogu imati više poverenja u savet lekara. Konačno, ovi rezultati ukazuju da obrazovanje možda nije adekvatan prediktor neadherencije.

Od ostalih sociodemografskih faktora, niti radni niti bračni status pacijenata sa DM tip 2 nisu bili značajni prediktori neadherencije prema terapiji. Ovi rezultati u skladu su sa mnogobrojnim drugim studijama (Zioga i sar., 2016; Bagonza i sar., 2015; Rwegerera i sar., 2017). Sa druge strane, u studiji sprovedenoj u Francuskoj, radni status je bio značajan prediktor neadherencije. Naime, pacijenti sa DM tip 2 koji su bili u radnom odnosu su pokazali neadherenciju prema svojoj antidijabetičnoj terapiji (Tiv i sar., 2012).

Povezanost kliničkih karakteristika pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 (dužina trajanja dijabetesa, BMI, glikemija našte, navika pušenja) sa postojanjem neadherencije prema antidijabetičkoj terapiji određivane metodom brojanja tableta/doza insulina takođe nije dokazana u ovom ispitivanju. Mnogobrojne studije govore u prilog tome da pacijenti kod kojih je DM tip 2 dijagnostikovao pre tri ili više godina su bili adherentniji prema svojoj antidijabetičkoj terapiji u odnosu na pacijente kod kojih je trajanje same bolesti bilo kraće od tri godine (Bagonza i sar., 2015; Omar i San, 2014; Yekta i sar., 2011; Pascal i sar., 2012). Pacijenti koji duže boluju od dijabetesa su češće u kontaktu sa zdravstvenim radnicima, češće im se daju instrukcije o njihovom režimu terapije i kako da se pridržavaju svojoj terapiji, postaju svesniji problema neregulisane glikemije i sledstvenih akutnih i hroničnih komplikacija svoje bolesti. Konačno, ovakvi pacijenti su i u češćem kontaktu sa drugim pacijentima sa DM tip 2 sa kojima često dele svoja iskustva u vezi terapije pa i same adherencije prema istoj, dok oni pacijenti koji su kraće od tri godine oboleli nisu još dovoljno svesni ozbiljnosti svoje bolesti i neophodnosti pridržavanja savetima lekara kada je u pitanju njihova terapija. Sa druge strane, ova povezanost nije dokazana ni u drugim ispitivanjima (Khan i sar., 2012; Teklay i sar., 2013).

Pacijenti sa DM tip 2 imaju veću verovatnoću postojanja gojaznosti, a dijabetes udružen sa gojaznošću značajno povećava rizik od svih komplikacija. U našem ispitivanju nije dokazana povezanost povišenog indeksa telesne mase (BMI) sa postojanjem neadherencije prema antidijabetičkoj terapiji određivane metodom brojanja tableta/doza insulina, što je u skladu sa mnogobrojnim drugim studijama (Rwegerera i sar., 2017; Tiv i sar., 2012; Zioga i sar., 2016). Prekomerna telesna težina ili gojaznost imaju negativan uticaj na adherenciju, jer ukazuju na to da se pacijent ili ne pridržava savetima vezano za ishranu ili da se ne pridržava samoj terapiji usled straha od mogućeg dobijanja na telesnoj težini što se može javiti kao nuspojava nekih antidijabetika (Grant i sar., 2007).

Takođe, u našem ispitivanju nije dokazana povezanost nivoa glikemije određivane merenjem glikemije našte sa postojanjem neadherencije prema antidijabetičkoj terapiji određivane metodom brojanja tableta/doza insulina, što je u skladu sa drugim ispitivanjima (Hays RD i sar., 1994; Rwegerera, 2014; Kravitz i sar., 1993). U studiji koja je sprovedena u Sjedinjenim Američkim Državama, nivo glikemije nije bio povezan sa adherencijom prema terapiji kod pacijenata sa DM tip 2, a kao moguće objašnjenje nedostatka ove međusobne povezanosti bilo je da su pacijenti ili precenili svoju adherenciju, ili doktori nisu propisivali dovoljne doze antidijabetičnog leka za ostvarivanje dobre glikemijske kontrole (Phillips i sar., 2001). Ova objašnjenja bi mogla da se odnose i na naše rezultate kada je u pitanju povezanost nivoa glikemije sa neadherencijom, kao i činjenica da pacijenti mogu da modifikuju svoje ponašanje prema terapiji tokom trajanja ispitivanja određivanja adherencije metodom brojanja tableta/doza insulina (Liu i sar., 2001).

Pušenje je kao i sam dijabetes jedan od vodećih faktora rizika za pojavu ateroskleroze i značajno može doprineti nastanku komplikacija kod pacijenata sa DM tip 2. U našem ispitivanju nije dokazana povezanost navike pušenja sa postojanjem neadherencije prema antidijabetičkoj terapiji određivane metodom brojanja tableta/doza insulina. Slični rezultati su dobijeni i u drugim ispitivanjima (Teklay i sar., 2013; Tiv i sar., 2012).

U našem ispitivanju dokazana je povezanost ekonomskog faktora kao što je doplata cene leka sa postojanjem neadherencije prema antidijabetičkoj terapiji određivane metodom brojanja tableta/doza insulina. Doplata cene leka, tj. procentualno učešće ispitanika u ceni leka, pokazala se kao značajna prepreka adherenciji prema antidijabetičnim lekovima u našoj studiji (Horvat i sar., 2017). Naime, ispitanici koji su plaćali doplatu cene leka imali su gotovo dvostruko veću šansu (1,8 puta veću šansu) da budu neadherentni. Iako se u poslednjoj deceniji, mnoge zemlje širom sveta bore

da smanjuju izdatke za lekove uvođenjem pariticipacije (Lee i sar., 2012; Hynd i sar., 2009; Farley, 2010; Barry i sar., 2010), to može biti nepovoljno ako uzrokuje smanjenje upotrebe lekova neophodnih za očuvanje zdravlja stanovništva (Sinnot i sar., 2013). Ovo je takođe bilo zabeleženo u ranijim studijama i posebno je važno za društvene grupe, kao što su stariji i oni sa niskim primanjima (Flaskerud JH i sar., 1998). Ovo je naročito relevantno za rezultate naše studije, gde je većina ispitanika (42%) bila starija od 70 godina i penzionisana (65%) ili su bili nezaposleni (23%), te pripadaju kategoriji pacijenata sa ograničenim finansijskim sredstvima. Nedavni pregledni rad Gourzoulidis i saradnika (2017) ukazao je da je sedam od osam studija koje su ispitivale odnos između doplate cene leka i adherencije kod pacijenata sa DM pokazalo statistički značajnu inverznu povezanost. Na primer, rad Colombi i saradnika (2008) pokazao je najniži stepen adherencije u kategoriji pacijenata sa visokim učešćem u ceni leka, dok je francuska studija zabeležila da su pacijenti sa DM tip 2 koji su imali finansijske teškoće imali 1,7 puta veću šansu da budu neadherentni u poređenju sa pacijentima bez finansijskih problema (Tiv i sar., 2012). Nadalje, Curkendall i saradnici (2013) pokazali su statistički značajnu korelaciju između doplate cene leka i adherencije pacijenata sa DM tip 2, pri čemu je povećanje troškova pacijenata za svaki dolar smanjio šansu za adherencijom za 1%.

U našem ispitivanju nije dokazana povezanost vrste antidijabetične terapije sa postojanjem neadherencije prema antidijabetičkoj terapiji određivane metodom brojanja tableta/doza insulina, što je dokazano i u drugim sličnim studijama (Khan i sar., 2012; Bagonza i sar., 2015; Rwegerera i sar., 2017).

Mnogobrojne studije ukazuju upravo da pacijenti na složenoj terapiji DM, koja obuhvata bilo primenu kombinacije oralnih antidijabetičnih lekova ili primenu oralnih antidijabetičnih lekova u kombinaciji sa insulinom su neadherentniji prema antidijabetičnoj terapiji u poređenju sa pacijentima koji koriste monoterapiju (Zioga i sar., 2016; Teklay i sar., 2013; Shamsa i sar., 2010). Čak i pacijenti na monoterapiji oralnim antidijabetičnim lekovima pokazuju veći stepen adherencije nego pacijenti na monoterapiji samo insulinom (Zioga i sar., 2016). Upravo suprotno, nekoliko studija pokazalo je veću adherenciju pacijenata koji su uzimali kombinovanu terapiju (Tiv i sar., 2012; Shalansky i sar., 2002; Perwitasari i sar., 2016). U nekim od ovih studija, gde je merenje adherencije zasnovano na upitniku, pacijenti na kombinovanoj terapiji (uključujući kombinovanu oralnu terapiju, oralna+insulin ili kombinovanu insulinsku terapiju) pokazali su veći stepen adherencije u odnosu na pacijente na monoterapiji, iako bez statističke značajnosti ($p < 0,49$).

(Perwitasari i sar., 2016). Takođe, u radu sprovedenom u Švajcarskoj, pacijenti koji su bili na kombinovnoj terapiji metforminom i nekim drugim oralnim antidijabetikom su bili adherentniji u odnosu na pacijente koji su bili na monoterapiji metforminom (Huber i Reich, 2016). Štaviše, nedavne studije pokazuju da pacijenti sa DM tip 2 koji započinju terapiju DM tip 2 sa insulinskom olovkom ili su konvertovani na inzulinsku terapiju pomoću olovke, pokazuju viši stepen adherencije u odnosu na pacijente koji primaju insulin putem brizgalice i šprica (Davis i sar., 2011; Rubin i Peyrot, 2008; Xie i sar., 2013.) Tako u radu Yurgin i saradnika (2008) u Španiji, takođe su pacijenti na monoterapiji insulinom pokazali viši stepen adherencije (67%) u odnosu na pacijente na kombinovanoj terapiji oralna+insulin (39%). Iako se kod primene insulina očekuje slabija adherencija, rezultati španske studije mogu ukazati na to da je adherencija više povezana sa samom težinom DM nego sa vrstom terapije. Insulinska terapija može imati i psihološki efekat kod ovih pacijenata, u smislu, da uvođenjem insulina navodi pacijenta ka ozbiljnijem pristupu samoj bolesti kao i lečenju, čineći ga revnosnijim kod uzimanja terapije (Yurgin i sar., 2008). Čak i činjenica da postoji mogući rizik od hipoglikemije prilikom aplikovanja neadekvatne doze insulina, čini pacijenta revnosnijim da primeni adekvatnu dozu prilikom samoaplikacije insulina.

U našem ispitivanju nije dokazana povezanost ni broja različitih vrsta lekova, ni frekvencije doziranja, a ni broja tableta/doza insulina na dan sa postojanjem neadherencije prema antidijabetičkoj terapiji određivane metodom brojanja tableta/doza insulina. Mnogobrojni radovi ukazuju da pacijenti sa DM tip 2 koji su na kompleksnijem režimu antidijabetične terapije su skloniji neadherenciji u odnosu na pacijente na jednostavnom režimu (Shams i Barakat, 2010). Tako u istraživanju sprovedenom u Etiopiji, pacijenti koji su primali više od dva oralna antidijabetična leka sa frekvencijom doziranja od ≥ 2 puta na dan imali su tri puta veću šansu da budu neadherentni (AOR=3,413; 95% CI=1,652-7,050, p=0.001) u odnosu na pacijente na monoterapiji pri doziranju od jedanput na dan (Teklay G i sar., 2013). U sličnom istraživanju u Škotskoj, dokazan je značajan linearni trend slabije adherencije sa svakim porastom broja tableta na dan (p=0,001) (Donnan i sar., 2002). U radu u Sjedinjenim Američkim Državama, pacijenti koji su dozirali svoj antidijabetični lek jedanput na dan su bili adherentniji nego oni koji su primenjivali lek više puta na dan (Tunceli i sar., 2015). Međutim, kada su u pitanju pacijenti sa DM moramo imati na umu i to, da takvi pacijenti često zbog svojih komplikacija koriste i druge lekove, koji takođe mogu uticati na ishod adherencije (Donnan i sar., 2002).

Režim terapije antidijabetičnim lekovima kod DM tip 2 zahteva promene stila života i promene ponašanja koje mogu da utiču na svakodnevno funkcionisanje i dobrobit ovih pacijenata. Sledstveno, ova bolest utiče na kvalitet života ne samo samog pacijenta već i njegove porodice zbog hroničnog toka same bolesti i mogućeg oštećenja brojnih organa. S toga, težina same bolesti povezana je sa nižim kvalitetom života (Huang i sar., 2008). Uspeh dugoročne terapije i metaboličke kontrole pacijenata zavisi od njihove adherencije prema terapiji i promeni stila života. Međutim, nije detaljno ispitivan uticaj kvaliteta života na adherenciju pacijenata sa DM prema antidijabetičnoj terapiji. Glavni cilj u lečenju obolelih od dijabetesa je održavanje glukoze u krvi što bliže normalni, postizanje odgovarajuće metaboličke kontrole i obezbeđivanje relativno uobičajenog kvaliteta života. Koncept kvaliteta života postao je zato važan instrument za praćenje u prevenciji, lečenju i rehabilitaciji hroničnih bolesti kao što je DM zbog ograničenja sa kojima se ovi pacijenti suočavaju: gubitak spontanosti u svakodnevnim aktivnostima, psihološki problemi poput depresije, anksioznosti, poremećaji ishrane, pad radne sposobnosti, što sve može doprineti lošem ishodu lečenja (Rubin i Peyrot, 1999; Beckman i sar., 2002)). Najteža ograničenja sa kojim se ovi pacijenti suočavaju jesu ozbiljne komplikacije koje značajno utiču na smanjenje kvaliteta života. Međutim, pacijenti sa dijabetesom mogu voditi zdrav i kvalitetan život ako poštuju i pridržavaju se odgovarajućih smernica za lečenje. Optimalna adherencija prema lekovima ne samo da doprinosi uspehu lečenja i smanjenja razvoja teških komplikacija, nego može smanjiti troškove lečenja ovih pacijenta, koji se stalno povećavaju kako se povećava i prevalencija ove bolesti u svetu i čine značajan finansijski teret ne samo za samog pacijenta nego i za celokupno društvo. Takođe, praćenjem i kontrolom nivoa holesterola i lipida kod ovih pacijenata mogu se redukovati kardiovaskularne komplikacije za 20-50%. Zbog toga, veoma je važno ispitati faktore kao što je kvalitet života koji ne samo da utiče na adherenciju ovih pacijenata prema antidijabetičnim lekovima nego posledično bolji kvalitet života omogućava i bolju kontrolu komplikacija ove bolesti. Ispitivanja kvaliteta života osobe sa dijabetesom pokazala su da ovi pacijenti imaju lošiji kvalitet života od ljudi bez hroničnih bolesti (Lloyd i sar., 2001; Papadopoulos i sar., 2007; Bosić-Zivanović i sar., 2012). Pomoću upitnika o kvalitetu života SF-36v2, koji je korišćen i u našem istraživanju, ne može se zaključivati o postojanju specifičnog zdravstvenog poremećaja, ali nam on daje informacije o opštem fizičkom i mentalnom zdravlju, identifikuje domene u kojima je zdravlje slabije, te ukazuje na određene protektivne aspekte. Skorovi na skalama kvaliteta života postaju niži usled istovremenog delovanja osnovne bolesti i nekog drugog obolenja (somatskog ili psihičkog), nastalo kao njena komplikacija ili kao njen komorbiditet.

Korišćenjem upitnika o kvalitetu života SF-36v2 u našem istraživanju,, vrednosti skora dimenzija kvaliteta života u našem uzorku pacijenata sa DM tip 2 iznosile su oko 50 (dimenzija fizičkog zdravlja (PCS)=41,4; dimenzija mentalnog zdravlja (MCS)=53,2), što ukazuje na znatno narušen kvalitet života odnosno kompromitovano zdravlje s obzirom da maksimalna vrednost skora kod zdravih ispitanika iznosi 100 (Rubin i Peyrot, 1999; Graham i sar., 2007; Redekop i sar., 2002; Kalda i sar., 2008). Ovo se može objasniti činjenicom da su verovatno naši pacijenti imali komplikacije bolesti, pa su zato vrednosti obe dimenzije niske. Validni podaci o prisustvu komplikacija kod ispitanika u našem istraživanju nisu bili dostupni iz zdravstvenih kartona ispitanika, te zato stvaran uticaj komplikacija na kvalitet života ispitanika u našem radu nije bilo moguće ispitati, što spada u ograničenja našeg istraživanja. Nadalje, kada detaljnije analiziramo vrednosti ove dve dimenzije, uočava se da je vrednost skora PCS bila niža od vrednosti MSC. Ovo znači da su pacijenti sa DM tip 2 u poslednje četiri nedelje bili značajno ograničeni u radu i drugim aktivnostima usled svog fizičkog zdravlja, jer je fizičko zdravlje ispitanika bilo više oštećeno samom bolešću od mentalnog zdravlja. Ispitivanje vrednosti PCS i MCS u opštoj populaciji ukazuje da PCS počinje značajno da opada u petoj deceniji, dok MCS ostaje relativno stabilan tokom godina (Ware i sar., 1994). Suprotno, neke studije su pokazale da se mentalna komponenta čak i poboljšava sa starenjem pretpostavljajući da se stariji pacijenti, zahvaljujući širem životnom iskustvu mnogo bolje prilagođavaju na hroničnu bolest nego mlađi (DeOreo, 1997). S druge strane, drugi su otkrili da skor mentalne komponente prati fizičku i u stvari opada sa godinama (Moreno i sar., 1996).

Kada se analiziraju vrednosti skora na skalama kvaliteta života, one su se kretale od 50 do 75. Najniže vrednosti se uočavaju na skalama opšteg zdravlja (GH) i telesne boli (BP) i vitalnosti (VT), što je u skladu sa ranijim studijama kod pacijenata sa DM tip 2 (Mikailiūkštienė i sar., 2013). U istraživanju sprovedenom u Istočnom Sarajevu, Bosna i Hercegovina, takođe su uočene niske vrednosti skora skale telesne boli (65,1) i vitalnost (57), ali ne i opšteg zdravlja (82,8) kod pacijenata sa dijabetesom (Krstović-Špremo i sar., 2014). Niske vrednosti skora GH skale znače da pacijenti sa DM tip 2 u našem ispitivanju procenjuju vlastito zdravlje lošim, a niske vrednosti skora BP skale znači da su prisutni bolovi koji ih ograničavaju, što upućuje da pacijenti imaju ozbiljne poteškoće u izvođenju svojih svakodnevnih aktivnosti usled prisustva bolova (Ware i sar., 2007). Ovaj rezultat nije iznenađujući, imajući u vidu da DM dovodi do pojave bolova u nogama i nesposobnosti za duže šetnje ili stajanje u mestu. DM je faktor rizika za nastanak aterogenih plakova i direktan uzrok procesa ateroskleroze. Različite studije pokazale su da je ograničenje radne sposobnosti značajno veće za pojedince sa DM nego za one bez dijabetesa u svim dobima, i rezultira značajnim

smanjenjem i zarade (Mayfield i sar., 1999; Espelt i sar., 2008). Postoje dokazi da DM pogađa ne samo pacijente, nego i poslodavca i društvo ne samo zbog smanjene zaposlenosti ovih pacijenata, nego i zbog gubitka radnih mesta i ograničenja na poslu usled zdravstvenih tegoba za one pacijente sa DM koji su ostali u radnom odnosu. Efekti DM na zapošljavanje i produktivnost rada verovatno će postati sve veći teret za društvo usled stalnog porasta prevalencije ove bolesti u svetu (Musich i sar., 2004). Skale socijalne funkcionalnosti (SF), mentalne sposobnosti (RE) i mentalnog zdravlja (MH) su najmanje pogođene, što je slično rezultatima dobijenim u Bugarskoj kod ispitivanja kvaliteta života pacijenata sa DM tip 2 (Levterova i sar., 2016). Visoke vrednosti skora SF označavaju normalno socijalno funkcionisanje koje nije ometano problemima u fizičkom i psihičkom zdravlju, visoke vrednosti RE označavaju da pacijenti u našem uzorku nemaju poteškoća u obavljanju posla i dnevnih aktivnosti koje su uzrokovane emocionalnim problemima, a visoke vrednosti MH govore o osećaju smirenosti pacijenata, što ukazuje da naši ispitanici u četiri nedelje neposredno pre sprovođenja upitnika o kvalitetu života SF-36v2 nisu imali ograničenja u svojim aktivnostima od strane mentalnog zdravlja već samo fizičkog zdravlja. Moguće objašnjenje za ovakav rezultat je prisustvo podrške porodice pacijenta ili socijalne podrške od strane radnog okruženja. Socijalna podrška poboljšava psihološke aspekte pacijenata i doprinosi boljem pridržavanju propisanim antidijabetičnim lekovima. Utvrđeno je da su kvalitetni odnosi u porodici i socijalna podrška prediktori optimalne adherencije i boljeg kvaliteta života (Pereira i sar., 2008).

Kada upoređujemo naše istraživanje sa rezultatima drugih istraživanja, uočavaju se razlike u vrednostima skorova što je uslovljeno različitim uzorkom pacijenata (Martínez i sar., 2008; Saleh i sar., 2014). Ovo je očekivani ishod jer su druga ispitivanja koristili različite upitnike za procenjivanje kvaliteta života, različite su bile veličine uzoraka i ispitanici su bili sa ili bez prisustva komplikacija. Takođe, zbog prirode bolesti samog DM kao i drugih hroničnih oboljenja, očekuje se pad kvaliteta života (Nazir i sar., 2016). Ukoliko se planiraju intervencije treba imati na umu da skale koje se odnose na fizičku komponentu najbolje reaguju na tretman koji menja fizički morbiditet, dok one koje se odnose na mentalnu komponentu najbolje odgovaraju na terapijske postupke koji za cilj imaju promene u mentalnom zdravlju. Pri tom se pokazalo da skala mentalno zdravlje (MH) može biti korisna kao sredstvo probira za psihijatrijske poremećaje, kao i zajednička komponenta mentalnog zdravlja (MH, RE, SF).

U našem radu ispitivanjem povezanosti kvaliteta života pacijenta sa DM tip 2 određivanog upitnikom o kvalitetu života SF-36v2 sa postojanjem neadherencije prema antidijabetičkoj terapiji

određivane metodom brojanja tableta/doza insulina u modelu multivarijantne logističke regresije dokazano je da je dimenzija mentalno zdravlje (MCS) statistički značajan prediktor neadherencije. Naime rezultati ukazuju da su ispitanici za svaku dodatnu jedinicu skora dimenzija mentalnog zdravlja imali za 3% manju šansu da budu neadherentni, što znači da su pacijenti sa višim skorom dimenzije mentalnog zdravlja bili adherentniji prema antidijabetičnoj terapiji. Povezanost dimenzije mentalnog zdravlja (MCS) i adherencije dokazana je i u drugim studijama. U radu Honish i saradnika (2006), adherencija je merena na osnovu toga koliko redovno se pacijent pridržavao preporuka Američkog društva za dijabetes kada su u pitanju bili sledeći pregledi: određivanje vrednosti glikoliziranog hemoglobina (HbA1c) dva puta u toku jedne godine, kontrola vrednosti holesterola, prisustva mikroalbuminurije i očni pregled jedanput u toku jedne godine. Kvalitet života je određivan putem upitnika o kvalitetu života SF-12 (Short Form Health Survey 12). Dokazana je negativna povezanost, tj. da je niži skor MCS povezan sa višom adherencijom prema preporukama za lečenje DM. Autori rada ovo objašnjavaju činjenicom da pacijenti sa depresijom imaju realnije viđenje sebe. Naime, utvrđeno je da žene obolele od depresije imaju mnogo realniji stav o riziku karcinoma dojke od žena koje su mentalno zdrave (Keller i sar., 2002). Takođe, autori smatraju da osobe sa većim samopoštovanjem pokazuju tendenciju podcenjivanja rizika za sopstveno zdravlje (Gerrard i sar., 2000). Međutim, ovo objašnjenje treba uzeti sa rezervom, jer MCS kao ni SF12 upitnik nisu validni za procenu depresije. Suprotni rezultat je dobijen u studiji Lau i saradnika (2004) sprovedenoj u SAD, u kojoj je adherencija merena određivanjem vrednosti glikoliziranog hemoglobina (HbA1c), a kvalitet života primenom upitnika SF-36 tokom jedne godine kod pacijenata sa DM tip 2. Tokom ove jedne godine pacijenti su bili izloženi edukativnim predavanjima i radionicama u cilju boljeg lečenja DM. Snižavanje vrednosti HbA1c za 5% bilo je povezano sa povećanjem skora MCS za 1% u posmatranom periodu od godinu dana. Bolja kontrola HbA1c uz poboljšanje MCS ali ne i PCS može biti odraz fizičke neugodnosti usled povećane složenosti terapije DM neophodne za postizanje bolje glikoregulacije i mentalnog osnaživanja usled aktivnog učestvovanja pacijenata u lečenju DM što je bilo ostvareno prisustvovanjem pacijenata spomenutim predavanjima i radionicama (Lau i sar., 2004).

I u radu Shim i saradnika (2012) niže vrednosti HbA1c bile su povezane sa boljim kvalitetom života pacijenata sa DM tip 2 (Shim i sar., 2012). HbA1c je važan parametar za kontrolu glikemije kod pacijenata sa DM, jer je značajno vezan za početak i progresiju hroničnih komplikacija DM. Pod pretpostavkom da pacijenti sa dijabetesom sa nižim vrednostima HbA1c imaju bolji kvalitet života, može se zaključiti da su pojedinci u uzorku ovih studija bili adherentniji prema svojoj

antidijabetičkoj terapiji, te zato vrednosti HbA1c predstavljaju dobar parametar za procenu adherencije. Jedna hipoteza koja bi mogla objasniti ovu razliku u rezultatima između istraživanja Honish i saradnika (2006) i Lau i saradnika (2004) jeste da ove studije nisu koristile istu verziju instrumenata i analizirale istu veličinu uzorka, a i prosečna vrednost starosti ispitanika bila je različita. U radu Honish i saradnika (2006) korišćen je SF-12 upitnik kao mera procene kvaliteta života na uzorku od 111 ispitanika sa prosečnom starošću od 44,7 godina. Sa druge strane Lau je sa saradnicima (2004) koristio SF-36 upitnik u populaciji 10 puta većoj (n = 1116) nego prethodna studija i sa višom prosečnom starošću ispitanika: oko 56 godina. Prema nama dostupnoj literaturi, samo je u jednom ispitivanju korišćena metoda brojanja tableta za određivanje adherencije i ispitana je njena povezanost sa kvalitetom života. Naime, u studiji na slučajnom uzorku od 238 pacijenata sa DM tip 2 sprovedenoj u Meksiku, korišćenjem metode brojanja tableta prilikom dve kućne posete za određivanje adherencije i Upitnika o kvalitetu života SZO (WHOQOL-100) za određivanje kvaliteta života ispitana je njihova povezanost. Međutim u ovoj meksičkoj studiji, za razliku od našeg istraživanja u Foči, nije dokazana povezanost adherencije i kvaliteta života (Martínez i sar., 2008).

6.5.2. Adherencija pacijenata sa DM tip 2 prema antidijabetičnoj terapiji određena primenom upitnika i kvaliteta života kao i povezanosti karakteristike pacijenata i kvaliteta života sa postojanjem neadherencije prema antidijabetičnoj terapiji

Određivanje adherencije putem upitnika zasniva se na iskazima samih pacijenata, jeftina su za izvođenje i neposredna, a ujedno dolazimo do stavova pacijenata o uzimanju lekova. Ograničenja ovakvih istraživanja su moguća nedovoljna razumljivost pitanja od strane pacijenata, te nepoverenje i strah pacijenata vezanih uz objavljivanje podataka o uzimanju lekova. Većina upitnika tj. skala za određivanje adherencije dizajnirana su zadnjih godina (2005–2012) (Culig i Leppée, 2014).

Adherencija merena ovom metodom u našem istraživanju pokazala je da je oko polovina pacijenata sa DM tip 2 (44,9%) od ukupno 323 pacijenta uključenih u ovo ispitivanje pokazalo optimalnu adherenciju prema propisanoj antidijabetičnoj terapiji. Naši rezultati su uporedivi i sa rezultatima španske, malezijske i francuske studije zasnovane takođe na primeni upitnika, pri čemu je samo oko polovine bolesnika prijavilo optimalnu adherenciju (50%, 47% i 39%, tim redosledom) (Yurgin i sar., 2008; Ahmad i sar., 2013; Tiv i sar., 2012). Procenat adherentnih meren upitnikom

(44,9%) bio je niži u odnosu na procenat adherentnih određivanih metodom brojanja tableta/doza insulina (52,3%) na istom uzorku pacijenata u našem ispitivanju, ali obe metode su pokazale da adherencija nije optimalna, nije bila preko 90%. Slično našem istraživanju, u Nigeriji je takođe sprovedeno određivanje adherencije primenom metode brojanja tableta kao i putem upitnika kod pacijenata sa DM tip 2. Adherencija prema upitnika iznosila je 75%, dok je adherencija merena brojanjem tablete bila mnogo niža, svega 32,1% (Ogbonna i sar., 2015).

Kada je u pitanju sam upitnik koji je korišćen u ovom ispitivanju za određivanje adherencije, dubljom analizom pitanja odnosno odgovora, zapaža se da glavni razlog neuzimanja leka bio vezan za zaboravnost pacijenta. Naime, pacijenti su najnižu prosečnu vrednost skora ostvarili kod odgovora na pitanje Koliko često zaboravite da uzimate Vaš lek? Ovaj rezultat ukazuje da bi trebalo raditi na poboljšanju pamćenja pacijenata, kako bi se više pridržavali režima doziranja njihovih lekova. Zdravstveni radnici bi prilikom savetovanja pacijenata sa dijabetesom trebali pomoći pacijentima da što bolje organizuju uzimanje lekova. Na primer, ovo bi moglo biti postignuto planiranjem uzimanja lekova u skladu sa određenim aktivnostima, kao što je jelo, ili postavljanje alarma kada je vreme uzimanja lekova tokom početnih faza njihove terapije.

I kod određivanja adherencije putem upitnika ispitali smo i povezanost karakteristike pacijenata (sociodemografske, kliničke, karakteristike antihipertenzivne terapije i doplate cene leka) i kvaliteta života sa postojanjem neadherencije.

Povezanost sociodemografskih karakteristika pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 kao što su starost, obrazovanje, bračni i radni status sa postojanjem neadherencije prema antidijabetičkoj terapiji određivane primenom upitnika nije dokazana u ovom ispitivanju. Iako različite studije nisu u saglasnosti po pitanju povezanosti pola sa postojanjem neadherencije, radovi sprovedeni u Sjedinjenim Američkim Državama, Francuskoj i Škotskoj jasno govore o nepostojanju povezanosti pola i neadherencije (Hertz i sar., 2005; Tiv i sar., 2012; Donnan i sar., 2002). U našem radu, pacijenti sa DM tip 2 ženskog pola su bile adherentnije tj. imale su 71% manju šansu da budu neadherentne u odnosu na ispitanike muškog pola. Naši rezultati su u skladu sa sličnim ispitivanjima adherencije gde su takođe žene bile adherentnije u odnosu na muške pacijente (Ibrahim i sar., 2010; Khan i sar., 2012). Sa druge strane, u radu sprovedenom u Švajcarskoj, muški pacijenti su bili adherentniji prema svojoj antidijabetičkoj terapiji u odnosu na žene (Huber, Reich, 2016). Slabija adherencija prema terapiji kod žena objašnjava se time da žene češće koriste lekove od muškaraca, ali ne samo propisane lekove već i bez receptne lekove te dodatke ishrani. Zbog toga je njihova adherencija smanjena u hroničnoj terapiji (Manteuffel i sar., 2014). Takođe, smatra se da su žene

podložnije stresu i mentalnim poremećajima kao što je depresija, međutim mi u našem ispitivanju nismo pratili depresiju, što je vrlo čest komorbiditet kod pacijenata sa DM tip 2.

Povezanost kliničkih karakteristika pacijenata sa dijabetes melitusom tip 2 (dužina trajanja dijabetesa, BMI, glikemija našte, navika pušenja) kao i ekonomskog faktora kao što je doplata cene leka sa postojanjem neadherencije prema antidijabetičkoj terapiji određivana primenom validiranog upitnika nije dokazana u ovom ispitivanju, kao ni kod primene metode brojanja tableta/doze insulina.

U našem ispitivanju nije dokazana povezanost vrste antidijabetične terapije, broja različitih vrsta lekova, frekvencije doziranja, broja tableta/doza insulina na dan sa postojanjem neadherencije prema antidijabetičkoj terapiji određivane primenom validiranog upitnika, kao što ova povezanost nije bila dokazana ni kod primene metode brojanja tableta/doze insulina.

U našem radu ispitivana je povezanost kvaliteta života pacijenta sa DM tip 2 odredivanog upitnikom o kvalitetu života SF-36v2 sa postojanjem neadherencije prema antidijabetičkoj terapiji određivane primenom validiranog upitnika. U modelu multivarijantne logističke regresije dokazano je da su dimenzije mentalnog zdravlja (MCS) kao i fizičkog zdravlja (PCS) bili statistički značajni prediktori neadherencije. Naime, za svaku dodatnu jedinicu skora dimenzije fizičkog zdravlja ili dimenzije mentalnog zdravlja ispitanici su imali za 4% manju šansu da budu neadherentni, što znači da su pacijenti sa višim skorom dimenzija mentalnog i fizičkog zdravlja bili adherentniji prema antidijabetičnoj terapiji. Povezanost dimenzija fizičkog i mentalnog zdravlja i adherencije dokazana je i u drugim studijama. U radu Cote i saradnika (2003) adherencija prema propisanim lekovima merena je primenom Moriskyjeve skale, a kvalitet života meren je određivanjem dimenzije fizičkog i mentalnog zdravlja primenom RAND-12 (MHC-12 i PHC-12) i SF-12 (MCS-12 i PCS-12) upitnika kod tri grupe ispitanika: kod 100 pacijenata sa hipertenzijom, kod 199 visoko rizičnih pacijenata (koji su uzimali ≥ 3 leka, imali \geq neregulisane hronične bolesti, koji su uzimali lekove male terapijske širine, koji su bili neadherentni prema svojoj terapiji itd.), i kod 365 pacijenata starosti ≥ 65 godina. Kod sve tri grupe pacijenata korelacija između adherencije prema terapiji merene primenom Moriskyjeve skale i kvaliteta života primenom RAND-12 upitnika, ukazala je na postojanje slabe korelacije ($p < 0,01$) između adherencije i obe dimenzije, MHC-12 i PHC-12. Korelacija između adherencije i PHC-12 kretala se od 0,08 ($p = 0,26$) do 0,22 ($p < 0,01$). Korelacija između adherencije i MHC-12 kretala se od 0,11 ($p = 0,11$) do 0,15 ($p < 0,01$) (Côté i sar., 2003). Slična korelacija između dimenzija i adherencije dokazana je i kod primene SF-12 upitnika (kraća verzija SF-36v2 upitnika), ali je koeficijent korelacije u slučaju dimenzije mentalnog

zdravlja bio viši kod primene RAND-12 upitnika. U istom ovom ispitivanju ispitana je i korelacija između adherencije i dimenzija u odnosu na vrstu terapije pacijenata. Antidepresivi i antidijabetici su bili dve vrste lekova kod kojih je koeficijent korelacije postigao nizak nivo ($p < 0,01$) kod obe dimenzije RAND-12 upitnika. I u radu Chew i saradnika (2015), adherencija prema antidijabetičnoj terapiji bila je ispitana primenom upitnika tj. Moriskyjeve skale a sam kvalitet života određivan je primenom upitnika SZO tj. WHOQOL-BREF (World Health Organization Quality of Life-Brief) upitnika. Pozitivna korelacija dokazana je između adherencije i sva četiri domena kvaliteta života u ovom radu sprovedenom u Maleziji (Chew, 2015). Direktna povezanost adherencije i kvaliteta života dokazana je i u studiji u kojoj je korišćena Moriskyjeva skala za određivanje adherencije, a Diabetes 39 upitnik koji je pratio pet domena života tokom jednog meseca koristio se za određivanje kvaliteta života (Alfian SD i sar., 2016). Takođe je ova povezanost dokazana i u grčkoj studiji koja je obuhvatila 108 pacijenata obolelih od DM tip 2, gde je adherencija određivana primenom "Diabetes Self-Care Activities Questionnaire", a SF-36 upitnik je korišten za određivanje kvaliteta života (Zioga i sar., 2016). U ovom istraživanju dokazana je statistički značajna korelacija svih skala SF-36 upitnika sa adherencijom koja je obuhvatala sledeće kategorije: ishranu, fizičke vežbe, nivo glikemije i negu stopala pacijenata sa DM tip 2. Dokazana je značajna korelacija između obe dimenzije SF-36 upitnika i adherencije ($p < 0,01$). Dobra adherencija u pogledu kontrole ishrane, fizičke vežbe, upotrebe lekova i nege stopala bila je povezana sa dobrim kvalitetom života određenim upotrebom WHOQOL-BREF (World Health Organization Quality of Life-Brief) upitnika i u studiji sprovedenoj na Tajlandu (Chaveepojnkamjorn W i sar., 2008). Sa druge strane, brojne studije nisu dokazale povezanost adherencije i kvaliteta života kod pacijenata sa DM tip 2 (Kleefstra i sar., 2005; Martínez i sar., 2008).

Mere za optimalizaciju lečenja DM tipa 2

Rastuća prevalencija DM tip 2 i uticaj njenih hroničnih komplikacija na morbiditet i mortalitet obolelih obavezuju stručnu javnost na efikasniji pristup lečenju. Kompleksnost terapijskog pristupa usled povećanja broja dostupnih antidijabetičkih lijekova zahteva postojanje jednostavnih i razumljivih farmakoterapijskih smernica u cilju olakšanja svakodnevnog rada svim zdravstvenim radnicima koji pružaju sveobuhvatnu negu i lečenje ovih bolesnika.

Temeljne mere lečenja uključuju prilagođenu ishranu i fizičku aktivnost, a za farmakološkim lečenjem poseže se kad osnovni principi ne daju željene rezultate. Kako bi lečenje bilo pravilno, a ishod lečenja zadovoljavajući, bolesnik mora biti informisan o bolesti kao i o lekovima koje uzima, treba usvojiti pravilan stav prema bolesti, kroz terapijsku edukaciju bolesnik mora savladati veštinu samokontrole bolesti i mora želeći voditi brigu o vlastitom zdravlju. Cilj jeste osposobiti bolesnika da postigne optimalnu regulaciju bolesti da bi se odgodio razvoj hroničnih komplikacija bolesti. Posledice šećerne bolesti, morbiditet i mortalitet potvrđuju da se kod manje od 50% pacijenata beleži adherencija prema propisanom antidijabetičnom leku, a tek 25% osoba sa šećernom bolešću tipa 2 postiže dobru regulaciju glikemije koja predstavlja značajan parametar koji određuje tok bolesti i razvoj ili napredovanje komplikacija (Global guideline for Type 2 diabetes, 2005; American Diabetes Association, 2011; Lacroix i Assal, 2000). Najteža ograničenja sa kojim se ovi pacijenti suočavaju jesu ozbiljne komplikacije koje značajno utiču i na smanjenje samog kvaliteta života ovih pacijenata. Optimalna adherencija prema lekovima ne samo da doprinosi uspehu lečenja i smanjenja razvoja teških komplikacija a samim tim poboljšavaju kvaliteta života ovih pacijenata, nego može smanjiti troškove lečenja, koji se stalno povećavaju kako se povećava i prevalencija ove bolesti u svetu i čine značajan finansijski teret ne samo za samog pacijenta nego i za celokupno društvo. Zbog toga, svaka intervencija koja je koncipirana da poboljša metaboličku kontrolu kod dijabetesa ili da smanji verovatnoću nastanka akutnih ili hroničnih komplikacija a samim tim i poboljša kvalitet života ovih pacijenta trebala bi da se odnosi ne samo na samog pacijenta, nego bi trebala da bude usmerena i na zdravstvene radnike i celokupnu društvenu zajednicu. Studija ukazuje da modifikovanje stavova i profesionalnog ponašanja zdravstvenih radnika može doprineti boljem ishodu lečenja pacijenata sa DM (Pichert i sar., 1989; Lorenz i sar., 1989; Schlundt i sar., 1994). Dodatno obučavanje sestara o nezi pacijenata sa DM u Engleskoj dovelo je do većeg zadovoljstva pacijenata samim lečenjem DM iako nije dovelo do značajnog poboljšanja glikoregulacije ovih pacijenata (Kinmonth i sar., 1998). U Danskoj, lekari koji su bili dodatno edukovani o lečenju DM su postigli bolju glikoregulaciju kod svojih pacijenata nego lekari koji se nisu dodatno edukovali (Olivarius i sar., 2001) Istovremeno delovanje na pojedinca i lekare kroz sistemsku podršku zdravstvenim radnicima rezultiralo je boljim kvalitetom lečenja pacijenata sa DM u devet domova zdravlja u Sjedinjenim Američkim Državama. Postignuta je bolja kontrola glikemije pacijenata, zdravstveni radnici su više vremena provodili sa pacijentima edukujući ih i poboljšali su njihovo zadovoljstvo lečenjem DM (Feifer i sar., 2001; Wagner i sar.,2001). Konačno, kada je reč o racionalnosti primene samih lekova od strane lekara, primena lekova mora biti bazirana na

dokazanoj delotvornosti i sigurnosti svakog pojedinog leka, te opravdanosti propisivanja individualnom bolesniku. Uzimajući u obzir rezultate do sada objavljenih kliničkih istraživanja, prednost valja dati lekovima čija je primena povezana sa manjim rizikom nastanka hipoglikemija, dobitkom na telesnoj težini i sa povoljnim dejstvom na kardiovaskularni sistem. Međutim, prilikom propisivanja posebno je bitno razmotriti i sa bolesnikom raspraviti opravdanost primene lekova uz doplatu.

Mere za optimalizaciju lečenja DM tipa 2 na teritoriji opštine Foča mogu se sažeti u nekoliko tačaka:

1. Iako je upotreba antidijabetičnih lekova na teritoriji opštine Foča relativno niska kao i u samoj Republici Srpskoj, a struktura upotrebe u skladu je sa savremenim farmakoterapijskim smernicama, nizak procenat pacijenata na kombinovanoj terapiji uprkos prosečnom trajanju dijabetesa od 5 do 10 godina za skoro polovinu pacijenata u suprotnosti je sa dobro poznatim saznanjima bitnih ispitivanja koja ukazuju da je neophodna kombinovana terapija za postizanje preporučene vrednosti glikoliziranog hemoglobina u više od 50% pacijenata. Zato je neophodna kontinuirana edukacija lekara o neophodnosti intenziviranja terapije kod pacijenata sa dužim trajanjem bolesti kako bi se postigla optimalna glikoregulacija.

2. Iako je procenat pokrivenosti antidijabetičnom terapijom pacijenata sa DM tip 2 tokom jedne godine u opštini Foča u skladu sa ciljevima optimalne terapije i iznosi više od 90%, što znači da pacijenti redovno preuzimaju recept od svojih lekara opšte prakse, ispitivanje adherencije primenom dvema metoda nije u skladu sa ciljevima optimalne terapije i iznosi manje od 90%. Adherencija određivana metodom brojanja tableta/doza insulina iznosila je 52,3%, a merena primenom validiranog upitnikom iznosila je svega 44,9%. S toga, neophodna je edukacija pacijenata o važnosti ne samo preuzimanja recepta od strane lekara već i pridržavanju uputstava o redovnom i pravilnom uzimanju lekova za lečenje dijabetesa.

3. Skoro polovina pacijenata pokazala je neadherenciju prema antidijabetičnim lekovima primenom obe metode za određivanje adherencije, zato posebnu pažnju treba posvetiti faktorima koji su najznačajniji prediktori neadherencije. Pacijenti muškog pola su bili skloniji neadherenciji što znači da bi edukativne intervencije trebale biti fokusirane na mušku populaciju kod ovog oboljenja u opštini Foča. Dopлата cene leka je takođe identifikovana kao specifična barijera u vezi sa zdravstvenom zaštitom u pogledu adekvatne adherencije, što bi trebalo da motiviše kreatore politike

zdravstva u Republici Srpskoj da izvrše promene politike u pogledu raspoloživosti antidijabetičkih lekova putem smanjivanja iznosa participacije na lek. Konačno, na osnovu dokazane povezanosti adherencije i kvaliteta života u našem istraživanju, poboljšanje adherencije kod ovih pacijenata doprineće i njihovom boljem kvalitetu života.

7. ZAKLJUČCI

1. Upotreba antidijabetičnih lekova na teritoriji Republike Srpske niža je u odnosu na okolne države kao i u odnosu na zemlje sa razvijenom farmakoterapijskom praksom. Procentualna zastupljenost insulina i analoga u odnosu na ukupnu upotrebu lekova za lečenje dijabetesa bila je niža u Republici Srpskoj kao i u okolnim državama u odnosu na zemlje sa razvijenom farmakoterapijskom praksom. Međutim, u svim posmatranim državama najviše su korišćeni insulinski analozi. Struktura upotrebe lekova koji snižavaju glukozu u krvi, isključujući insuline u skladu je sa strukturom upotrebe u zemljama sa razvijenom farmakoterapijskom praksom – najviše su korišćeni bigvanidi, dok su u okolnim državama najčešće upotrebljavani bili derivati sulfonilureje.
2. Upotreba antidijabetičnih lekova na teritoriji opštine Foča slična je upotrebi u samoj Republici Srpskoj, a struktura upotrebe u skladu je sa savremenim farmakoterapijskim smernicama.
3. Procenat pokrivenosti antidijabetičnom terapijom pacijenata sa DM tip 2 tokom jedne godine u opštini Foča u skladu je sa ciljevima optimalne terapije i iznosi više od 90%.
4. Adherencija pacijenata sa DM tipa 2 prema antidijabetičnoj terapiji u opštini Foča nije u skladu sa ciljevima optimalne terapije i iznosi manje od 90%. Adherencija određivana metodom brojanja tableta/doza insulina iznosila je 52,3%, a merena primenom validiranog upitnika iznosila je svega 44,9%.
5. Određivanjem kvaliteta života primenom validiranog upitnika SF-36v2 dokazano je da je lošiji kvalitet života značajan prediktor neadherencije prema antidijabetičkoj terapiji kod pacijenata sa DM tipa 2 u opštini Foča kod primene obe metode merenja adherencije.
6. Statistički značajni prediktori neadherencije određivane primenom metode brojanja tableta/doza insulina bili su doplata cena leka kao i niži skor dimenzije mentalnog zdravlja kada je u pitanju kvalitet života. Prediktori neadherencije merene primenom validiranog upitnika bili su muški pol, kao i niži skor dimenzije mentalnog kao i fizičkog zdravlja kada je u pitanju kvalitet života. Na osnovu ovih saznanja, intervencije za poboljšanje adherencije pacijenata bile bi usmerene na edukaciju pacijenata muškog pola, zatim smanjenje izdataka na lekove stavljanjem većeg broja antidijabetičkih lekova na listu lekova koji se izdaju o trošku obaveznog zdravstvenog osiguranja, što će doprineti i boljem kvalitetu života ovih pacijenata.

8. LITERATURA;

1. Aalto AM, Uutela A, Aro AR. Health related quality of life among insulin-dependent diabetics: disease-related and psychosocial correlates. *Patient Educ Couns.* 1997;30:215-5.
2. Adibe MO, Aguwa CN, Ukwe CV, Okonta JM, Udeogaranya PO. Outpatient Utilization of Anti- Diabetic Drugs In The South Eastern Nigeria. *International Journal of Drug Development and Research.* 2009;1(1):27.
3. Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2012. – 2016. Dostupno na: http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-RH_2012-2016.pdf [pristupljeno: 02.04.2015.]
4. Agency for Statistics of Bosnia and Herzegovina. Census of Population, Households and Dwellings in Bosnia and Herzegovina, 2013 final results. Sarajevo: Agency for Statistics of Bosnia and Herzegovina; 2016. Dostupno na: <http://www.popis2013.ba/popis2013/doc/Popis2013prvoIzdanje.pdf> [pristupljeno 28 Nov, 2016]
5. Ahmad NS, Ramli A, Islahudin F, Paraidathathu T. Medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus treated at primary health clinics in Malaysia. *Patient Prefer Adherence.* 2013;7:525-30. doi: 10.2147/PPA.S44698. Print 2013.
6. Ahroni JH, Boyko EJ, Davignon DR, Pecaro RE. The health and functional status veterans with diabetes. *Diabetes Care.* 1994;17:318-21.
7. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes, provisional report of WHO Consultation. *Diabet Med.* 1997;15:539-44.
8. Alfian SD, Sukandar H, Lestari K, Abdulah R. Medication Adherence Contributes to an Improved Quality of Life in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Ther.* 2016;7:755–64.
9. Al-Hamdani FY, Al-Mefraji MM. Comparative Study Between Glimepiride and Glibenclamide in the Treatment of Type 2 Diabetic Patients in Al-Yarmouk Hospital. *The Iraqi Postgraduate Medical Journal.* 2013;12(3):366-71.
10. Almawi W, Tamim H, Al-Sayed N, Arekat MR, Al-Khateeb GM, Baqer A, et al. Association of comorbid depression, anxiety, and stress disorders with type 2 diabetes in Bahrain, a country with a very high prevalence of type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(11):1020–4.
11. Al-Qazaz HKh, Hassali MA, Shafie AA, Sulaiman SA, Sundram S, Morisky DE. The eight-item Morisky Medication Adherence Scale MMAS: translation and validation of the Malaysian version. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;90(2):216-21.
12. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33(Suppl1):S62-9.

13. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2000;23.
14. American Diabetes Association. Standard of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl1):S14-80.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabetes Care*. 2011;34(Suppl 1):S11-S61.
16. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35Suppl 1:S11-S63.
17. Ampuero J, Ranchal I, Nuñez D, Díaz-Herrero Mdel M, Maraver M, del Campo JA, et al. Metformin inhibits glutaminase activity and protects against hepatic encephalopathy. *PLoS One*. 2012;7(11):e49279.
18. Anderson RM, Fitzgerald JT, Wisdom K, Davis WK, Hiss RG. A comparison of global versus disease-specific quality-of-life measures in patients with NIDDM. *Diabetes Care*. 1997;20:299-305.
19. Arroyo J, Badía X, de la Calle H, Díez J, Esmatjes E, Fernández I, et al. Tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en España. *Med Clíin (Barc)*. 2005;125:166–72.
20. Bagonza J, Rutebemberwa E, Bazeyo W. Adherence to antidiabetic medication among patients with diabetes in eastern Uganda; a cross sectional study. *BMC Health Serv Res*. 2015;15:168.
21. Bailey CJ, Day C. Fixed-dose single tablet antidiabetic combinations. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11:527–33.
22. Bailey CJ, Kodack M. Patients adherence to medication requirements for therapy of type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2011;65(3):314-22.
23. Baranowska-Bik A, Bik W. Insulin and brain aging. *Prz Menopauzalny*. 2017;16(2):44-6.
24. Barry M, Usher C, Tilson L. Public drug expenditure in the Republic of Ireland. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2010;10:239–45.
25. Beck AT, Beamesderfer A. Assessment of depression: the depression inventory. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*. 1974;7:151-69.
26. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287(19):2570-81.
27. Belgrave LL. Race and compliance with hypertension treatment. *Sociological Abstracts No. 45*. American Sociological Association, 1997.
28. Benedict C, Hallschmid M, Hatke A, Schultes B, Fehm HL, Born J, et al. Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29:1326-34.

29. Benford M, Milligan G, Pike J, Anderson P, Piercy J, Fermer S. Fixed-dose combination antidiabetic therapy: real-world factors associated with prescribing choices and relationship with patient satisfaction and compliance. *Adv Ther.* 2012;29:26–40.
30. Benitez J, Puerto AM, Diaz JA. Differences in antidiabetic drug utilisation between three different health systems in the same national region. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;42(2):151-4.
31. Benito LP, Garcia MR, Puig DM, Mesa MJ, Pallardo SLF, Faure NE, et al. Pathological characteristics of patients with diabetes mellitus type 2 in Spanish primary care. *Rev Clín Esp.* 2004; 204:18–24.
32. Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS. The Sickness Impact Profile: development and final revision of a health status measure. *Med Care.* 1981;19:787-805.
33. Boccuzzi S, Wogen J, Fox J, Sung J, Shah A, Kim J. Utilization of oral hypoglycemic agents in a drug-insured US population. *Diabetes Care.* 2001;24(8):1411-5.
34. Borgsteede SD, Westerman MJ, Kok IL, Meeuse JC, de Vries TP, Hugtenburg JG. Factors related to high and low levels of drug adherence according to patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pharm.* 2011;33(5):779-87.
35. Bosić-Živanović D, Medić-Stojanoska M, Kovačev-Zavišić B. Kvalitet života obolelih od dijabetesa melitusa tipa 2. *Vojnosanit Pregl.* 2012;69(10):858-63.
36. Bousquet J, Bullinger M, Fayol C, Marquis P, Valentin B, Burtin B. Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;94(2 Pt 1):182-8.
37. Brown JB, Nichol GA, Glauber HS, Bakst A. Ten-year follow-up of antidiabetic drug use, nonadherence, and mortality in a defined population with type-2 diabetes. *Clin Ther.* 1999;21:1045–57.
38. Burkhart P, Dunbar-Jacob J. Adherence research in the pediatric and adolescent populations: A decade in review. In: Hayman L, Mahom M, Turner R, eds. *Chronic illness in children: An evidence-based approach.* New York: Springer. 2002;199-229.
39. Burkhart PV, Dunbar-Jacob JM, Rohay JM. Accuracy of children’s self-reported adherence to treatment. *J Nurs Scholarsh.* 2001; 33:27-32.
40. Buse JB. Overview of current therapeutic options in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22(Suppl 3):C65-70.
41. Carey MP, Jorgensen RS, Weinstock RS, Sprafkin RP, Lantinga LJ, Carnrike CL, et al. Reliability and validity of the appraisal of diabetes scale. *J Behav Med.* 1991; 14: 43-51.
42. Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int.* 2004;15:1003–8.

43. Charpentier G, Genes N, Vaur L, Amar J, Clerson P, Cambou JP, et al. Control of diabetes and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes: a nationwide French survey. *Diabetes Metab.* 2003;29(2 Pt 1):152–8.
44. Chaveepojnkamjorn W, Pichainarong N, Schelp FP, Mahaweerawat U. Quality of life and compliance among type 2 diabetic patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2008;39(2):328-34.
45. Checchi KD, Huybrechts KF, Avorn J, and Kesselheim AS. Electronic medication packaging devices and medication adherence: a systematic review. *JAMA.* 2014;312(12):1237-47.
46. Chew BH. Medication adherence on quality of life among adults with type 2 diabetes mellitus: an exploratory analysis on the EDDMQoL study. *Qual Life Res.* 2015;24(11):2723-31.
47. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE, Walker EA. The patient–provider relationship: attachment theory and adherence to treatment in diabetes. *Am J Psychiatry.* 2001;158:29–35.
48. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;23: 1296–310.
49. Clemente ML, Alonso JA, Córdoba R, Cortada J, Grandes G, Nebot M, et al. Descripción de las guías disponibles en España para el abordaje del tabaquismo en Atención Primaria. *Aten Primaria.* 1999;24:101–8.
50. Clifford S, Perez-Nieves M, Skalicky AM, Reaney M, Coyne KS. A systematic literature review of methodologies used to assess medication adherence in patients with diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(6):1071-85.
51. Coffey JT, Brandle M, Zhou H, Marriott D, Burke R, Tabaei BP, et al. Valuing health-related quality of life in diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:2238-43
52. Colombi AM, Yu-Isenberg K, Priest J. The effects of healthplan copayments on adherence to oral diabetes medication and health resource utilization. *J Occup Environ Med.* 2008;50:535-41.
53. Côté I, Farris K, Feeny D. Is adherence to drug treatment correlated with health-related quality of life? *Qual Life Res.* 2003;12(6):621-33.
54. Coutts JA, Gibson NA, Paton JY. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch Dis Child.* 1992; 67:332-3.
55. Cox K, Britten N, Hooper R, White P. Patients' involvement in decisions about medicines: GPs' perceptions of their preferences. *Br J Gen Pract.* 2007;57:777–84.
56. Cramer JA. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:1218–24.
57. Culig J, Boskovic J, Huml D, Leppée M. Patients Medication Adherence in Chronic Diseases in Zagreb (Croatia). *Basic & clinical pharmacology & toxicology.* 2009: 94.

58. Culig J, Leppée M. From Morisky to Hill-bone; self-reports scales for measuring adherence to medication. *Coll Antropol.* 2014;38(1):55-62.
59. Curkendall M, Thomas N, Bell KF, Juneau P, Weiss AJ. Predictors of medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(10):1275–86.
60. Curtis JR, Xi J, Westfall AO, Cheng H, Lyles K, Saag KG, et al. Improving the prediction of medication compliance: the example of bisphosphonates for osteoporosis. *Med Care.* 2009;47:334–41.
61. Danish Medicines Agency. Medicinal Products Statistics in Denmark 2004-2013. Dostupno na: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en> [pristupljeno: 02.04.2015.]
62. Das P, Das BP, Rauniar GP, Roy RK, Sharma SK. Drug utilization pattern and effectiveness analysis in diabetes mellitus at a tertiary care centre in eastern Nepal. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2011;55(3):272-80.
63. Dashputra AV, Badwaik RT, Borkar AS, Date AP, Kalnawat NR. Pattern of Antidiabetic Drugs used in Outpatient and Hospitalized Patients in a Tertiary Health Institute of Central India. *J Cont Med A Dent.* 2014;2(3):48-54.
64. Das-Munshi J, Stewart R, Ismail K, Bebbington PE, Jenkins R, Prince MJ. Diabetes, common mental disorders, and disability: findings from the UK National Psychiatric Morbidity Survey. *Psychosom Med.* 2007;69(6):543–50.
65. Davidson MB. SF-36 and diabetes outcome measures. *Diabetes Care.* 2005;28:1536-7.
66. Davis SN, Wei W, Garg S. Clinical impact of initiating insulin glargine therapy with disposable pen versus vial in patients with type 2 diabetes mellitus in a managed care setting. *Endocr Pract.* 2011;17:845–52.
67. de la Monte SM, Wands JR. Alzheimer’s disease is type 3 diabetes evidence reviewed. *J Diabetes Sci Technol.* 2008;2:1101-13
68. De Pablos-Velasco PL, Martinez-Martin FJ, Molero R, Rodriguez PF, Garcia-Puente I, Caballero A. Pattern of prescription of hypoglycemic drugs in Gran Canaria (Canary Islands, Spain) and estimation of the prevalence of diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism.* 2005;31(5):457-62.
69. DeOreo PB. Hemodialysis patient-assessed functional health status predicts continued survival, hospitalization, and dialysis-attendance compliance. *Am J Kidney Dis.* 1997;30:204-12.
70. Dezii CM, Kawabata H, Tran M. Effects of once daily and twice-daily dosing on adherence with prescribed glipizide oral therapy for type 2 diabetes. *South Med J.* 2002;95:68–71.
71. Diaz E, Levine HB, Sullivan MC, Sernyak MJ, Hawkins KA, Cramer JA, et al. “Use of the medication event monitoring system to estimate medication compliance in patients with schizophrenia.” *J Psychiatry Neurosci.* 2001;26(4):325-9.

72. Diehl AK, Bauer RL, Sugarek NJ. Correlates of medication compliance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *South Med J*. 1987;80:332-5.
73. Dilla T, Costi M, Boye KS, Reviriego J, Yurgin N, Badia X, et al. The impact of obesity in the management and evolution of diabetes mellitus. *Rev Clin Esp*. 2008;208:437-43.
74. Donnan PT, MacDonald TM, Morris AD. Adherence to prescribed oral hypoglycaemic medication in a population of patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabet Med*. 2002;19(4):279-84.
75. Donnelly LA, Morris AD, Evans JM. DARTS/MEMO collaboration. Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *QJM*. 2007;100:345-50.
76. Donohue JM. Direct-to-consumer advertising of prescription drugs: Does it add to the overuse and inappropriate use of prescription drugs or alleviate underuse? *Int Pharm Med*. 2006;20:14-24.
77. Doro P, Benko R, Kosik E, Matuz M, Toth K, Soos G. Utilization of oral antihyperglycemic drugs over a 7-year period (1998-2004) in a Hungarian population and adherence to drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(12):893-7.
78. Downie RS. *Clinical Judgement: Evidence in Practice*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2000.
79. Đurić D, Mitrović M, Jovanović D, Jovanović Z, Pavlović I, Milovanović O, et al. Komplijansa, adherenca, konkordanca i perzistenca u savremenoj farmakoterapiji. *Medicinski časopis*. 2012;46(4):205-13.
80. Espelt A, Borrell C, Roskam AJ, Rodríguez-Sanz M, Stirbu I, Dalmau-Bueno A, et al. Socioeconomic inequalities in diabetes mellitus across Europe at the beginning of the 21st century. *Diabetologia*. 2008;51:1971-9.
81. Farley JF. Medicaid prescription cost containment and schizophrenia: a retrospective examination. *Med Care*. 2010;48:440-7.
82. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther*. 1999;21:1074-90.
83. Feifer C, Ornstein SM, Nietert PJ, Jenkins RG. System supports for chronic illness care and their relationship to clinical outcomes. *Top Health Inf Manage*. 2001;22:65-72.
84. Finnish Medicines Agency Fimea and Social Insurance Institution. Finnish Statistics on Medicines 2013. Dostupno na: http://www.kela.fi/documents/10180/1889281/SLT+2013_net.pdf/0758ba68-1886-4b69-bdb6-b7566e9daa2c [pristupljeno: 02.04.2015.]
85. Finkelstein FO, Wuerth D, Finkelstein SH. Health related quality of life and the CKD patient: challenges for the nephrology community. *Kidney Int*. 2009;76:946-52.

86. Flaskerud JH, Winslow BJ. Conceptualizing vulnerable populations health-related research. *Nurs Res.* 1998;47:69–78.
87. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383–93.
88. García-Pérez LE, Alvarez M, Dilla T, Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D. Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Ther.* 2013;4(2):175-94.
89. Geisen K, Végh A, Krause E, Papp JG. Cardiovascular effects of conventional sulfonylureas and glimepiride. *Horm Metab Res.* 1996;28(9):496-507.
90. Gerrard M, Gibbons FX, Reis-Bergan M, Russell DW. Self-esteem, self-serving cognitions, and health risk behavior. *J Pers.* 2000;68:1177–201.
91. Glasgow RE, Ruggiero L, Eakin EG, Dryfoos J, Chobanian L. Quality of life and associated characteristics in a large national sample of adults with diabetes. *Diabetes Care.* 1997;20:562-7.
92. Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2005.
93. Goldney RD, Phillips PJ, Fisher LJ, Wilson DH. Diabetes, depression, and quality of life: a population study. *Diabetes Care.* 2004;27:1066-70.
94. González-Ortiz M, Guerrero-Romero JF, Violante-Ortiz R, Wachter-Rodarte N, Martínez Abundis E, Aguilar-Salinas C, et al. Efficacy of glimepiride/metformin combination versus glibenclamide/metformin in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2009;23(6):376-9.
95. Gourzoulidis G, Kourlaba G, Stafylas P, Giamouzis G, Parissis J, Maniadakis N. Association between copayment, medication adherence and outcomes in the management of patients with diabetes and heart failure. *Health Policy.* 2017;121(4):363–77.
96. Graham JE, Stoebner-May DG, Ostir GV, Al Snih S, Peek MK, Markides K, et al. Health related quality of life in older Mexican Americans with diabetes: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes.* 2007;5:39.
97. Grant R, Adams AS, Trinacty CM, Zhang F, Kleinman K, Soumerai S, et al. Relationship between patient medication adherence and subsequent clinical inertia in type 2 diabetes glycemic management. *Diabetes Care.* 2007;30(4):807-12.
98. Grant RW, Pirraglia PA, Meigs JB, Singer DE. Trends in complexity of diabetes care in the United States from 1991 to 2000. *Arch Intern Med.* 2004;164:1134–9.
99. Groop P-H, Klaukka T, Reunanen A. Antidiabetic drugs in the Nordic countries. Reasons for variation in their use. Publications of the Social Insurance Institution, Helsinki, Finland. 1991;105 [In Swedish]
100. Guillausseau PJ. Compliance and optimization of oral antidiabetic therapy: a longitudinal study. *Presse Med.* 2004;33:156–60.

101. Guillausseau PJ. Influence of oral antidiabetic drugs compliance on metabolic control in type 2 diabetes: a survey in general practice. *Diabetes Metab.* 2003;29:79–81.
102. Hanestad BR. Self-reported quality of life and the effect of different clinical and demographic characteristics in people with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 1993;19:139-49.
103. Hanko B, Kázmér M, Kumli P, Hrágyel Z, Samu A, Vincze Z, et al. Self-reported medication and lifestyle adherence in Hungarian patients with type 2 diabetes. *Pharm World Sci.* 2007;29(2):58-66.
104. Hankó B, Tukarcs E, Kumli P, Vincze Z. Antidiabetic drug utilization in Hungary. *Pharm World Sci.* 2005;27(3):263-5.
105. Hassan Y, Mathialagan A, Awaisu A, Abd. Aziz N, Yahaya R and Salhani A. Trend in the Use of Oral Hypoglycemic Agents in an Outpatient Pharmacy Department of a Tertiary Hospital in Malaysia. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* 2009;2(2):40-6.
106. Hays RD, Kravitz RL, Mazel RM, Sherbourne CD, DiMatteo MR, Rogers WH, et al. The impact of patient adherence on health outcomes for patients with chronic disease in the Medical Outcomes Study. *J Behav Med.* 1994;17(4):347-60.
107. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjellström T, Lindgärde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulphonylurea alone and in combination. A double blind controlled study. *Diabetes Care.* 1994; 17:1100-9.
108. Hernández-Ronquillo L, Francisco Téllez-Zenteno J, Garduño-Espinosa J, González-Acevez E. Factors associated with therapy noncompliance in type-2 diabetes patients. *Salud publica Mex.* 2003;45(3):191-7.
109. Hertz RP, Unger AN, Lustik MB. Adherence with pharmacotherapy for type 2 diabetes: a retrospective cohort study of adults with employer-sponsored health insurance. *Clin Ther.* 2005;27(7):1064–73.
110. Higgins V, Piercy J, Roughley A, Milligan G, Leith A, Siddall J, et al. Trends in medication use in patients with type 2 diabetes mellitus: a long-term view of real-world treatment between 2000 and 2015. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2016;9:371-80.
111. Honish A, Westerfield W, Ashby A, Momin S, Phillippi R. Health-related quality of life and treatment compliance with diabetes care. *Dis Manag.* 2006;9(4):195-200.
112. Horne R, Graupner L, Frost S, Weinman J, Wright SM, Hankins M. Medicine in a multi-cultural society: the effect of cultural background on beliefs about medications. *Soc Sci Med.* 2004;59: 1307–13.
113. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res.* 1999;47:555-67.
114. Horne R. Patients' beliefs about treatment: the hidden determinant of treatment outcome? *J Psychosom Res.* 1999;47:491-5.

115. Horvat O, Popržen J, Tomas A, Paut Kusturica M, Tomić Z, Sabo A. Factors associated with non-adherence among type 2 diabetic patients in primary care setting in eastern Bosnia and Herzegovina. *Prim Care Diabetes*. 2017; 28. pii: S1751-9918(17)30146-8. doi: 10.1016/j.pcd.2017.10.002.
116. Huang I, Hwang CC, Wu MY, Lin W, Leite W, Wu AW. Diabetes-specific or generic measures for health-related quality of life? Evidence from psychometric validation of the D-39 and SF-36. *Value Health*. 2008;11(3):450–61.
117. Huber CA, Reich O. Medication adherence in patients with diabetes mellitus: does physician drug dispensing enhance quality of care? Evidence from a large health claims database in Switzerland. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1803–9.
118. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Williams J, Papp E. The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations. *Soc Sci Med*. 1981;15:221-9.
119. Hutchins V, Zhang B, Fleurence RL, Krishnarajah G, Graham J. A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:1157–68.
120. Hynd A, Roughead EE, Preen DB, Glover J, Bulsara M, Semmens J. The impact of co-payment increases on dispensings of government-subsidised medicines in Australia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17:1091–9.
121. Hynd A, Roughead EE, Preen DB, Glover J, Bulsara M, Semmens J. Increased patient co-payments and changes in PBS-subsidised prescription medicines dispensed in Western Australia. *Aust N Z J Public Health*. 2009;33:246-52.
122. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens*. 1993;11(3):309-17. [No authors listed].
123. Ibrahim NK, Attia SG, Sallam SA, Fetohy EM, El-Sewi F. Physicians' therapeutic practice and compliance of diabetic patients attending rural primary health care units in Alexandria. *J Fam Community Med*. 2010;17:121-8.
124. Institut za javno zdravstvo. Publikacija o zdravstvenom stanju stanovništva u 2013.godini. Banja Luka; 2013.
125. International Diabetes Federation. *IDF DIABETES ATLAS*. 7th ed. 2015.
126. Jacobson AM, de Groot M, Samson JA. The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes. *Diabetes Care*. 1994;17:267-74.
127. Jakovljević V, Sabo A, Tomić Z, Milijašević B. ATC klasifikacija lekova sa definisanim dnevnim dozama za lekove u prometu. Novi Sad: Ortomedics; 2007.
128. Janković S, Stojisavljević D, Janković J, Erić M, Marinković J. Association of socioeconomic status measured by education, and cardiovascular health: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open*. 2014;4:e005222. doi:10.1136/bmjopen-2014-005222

129. Jha N. Cost Analysis for Management of Type 2 Diabetes: A Case Study of Rural and Urban Setting. *J Nepal Health Res Counc.* 2004;2(2):55–9.
130. Jimmy B, Jose J, Al-Hinai ZA, Wadair IK, Al-Amri GH. Adherence to medications among type 2 diabetes mellitus patients in three districts of Al Dakhliyah Governorate, Oman: a cross-sectional pilot study. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2014;14(2):231–5.
131. Johnson MJ, Williams M, Marshall ES. Adherent and nonadherent medication taking in elderly hypertensive patients. *Clin Nurs Res.* 1999: 318-35.
132. Juarez DT, Tan C, Davis J, Mau M. Factors affecting sustained medication adherence and its impact on healthcare utilization in patients with diabetes. *J Pharm Health Serv Res.* 2013;4(2):89–94.
133. Kalda R, Ratsep A, Lember M. Predictors of quality of life of patients with type 2 diabetes. *Patient Prefer Adherence.* 2008;2:21–6.
134. Kalichman SC, Ramachandran B, Catz S. Adherence to combination antiretroviral therapies in HIV patients of low health literacy. *J Gen Intern Med.* 1999;14:267–73.
135. Kavookjian J. Motivational interviewing, in *PSAP-VII Book 8 (Science and Practice of Pharmacotherapy)*. Lenexa, Kan, USA : American College of Clinical Pharmacy; 2011.
136. Keller PA, Lipkus IM, Rimer BK. Depressive realism and health risk accuracy: the negative consequences of positive mood. *J Consumer Res.* 2002;29:57–70.
137. Khan AR, Lateef ZNA, Al Aithan MA, Bu-Khamseen MA, Al Ibrahim I, Khan SA. Factors contributing to non-compliance among diabetics attending primary health centers in the Al Hasa district of Saudi Arabia. *J Fam Commun Med.* 2012;19(1):26–32.
138. Khanderia U, Townsend KA, Erickson SR, Vlasnik J, Prager RL, Eagle KA. Medication adherence following coronary artery bypass graft surgery: assessment of beliefs and attitudes. *Ann Pharmacother.* 2008;42:192–9.
139. Kiadaliri AA, Najafi B, Mirmalek-Sani M. Quality of life in people with diabetes: a systematic review of studies in Iran. *J Diabetes Metab Disord.* 2013;12:54.
140. Kim MT, Hill MN, Bone LR, Levine DM. Development and testing of the Hill-Bone Compliance to High Blood Pressure Therapy Scale. *Prog Cardiovasc Nurs.* 2000;15(3):90–6.
141. Kinmonth AL, Woodcock A, Griffin S, Spiegel N, Campbell MJ. Randomized controlled trial of patient centred care of diabetes in general practice: Impact on current wellbeing and future disease risk. The Diabetes Care from Diagnosis Research Team. *Br Med J.* 1998;317:1202–8.
142. Kirkman MS, Rowan-Martin MT, Levin R, Fonseca VA, Schmittziel JA, Herman WH, et al. Determinants of adherence to diabetes medications: findings from a large pharmacy claims database. *Diabetes Care.* 2015;38(4):604–9.
143. Kleefstra N, Ubink-Veltmaat LJ, Houweling ST, Groenier KH, Meyboom-de Jong B, Bilo HJ. Cross-sectional relationship between glycaemic, hyperglycaemic symptoms and quality of life in type 2 diabetes (ZODIAC-2). *Neth J Med.* 2005;63(6):215-21.

144. Klein BE, Klein R, Moss SE. Self-rated health and diabetes of long duration. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 1998;21:236-40.
145. Kopec G, Shekhawat PS, Mhanna MJ. Prevalence of diabetes and obesity in association with prematurity and growth restriction. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:285-95.
146. Krass I, Schieback P, Dhipayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabet Med*. 2015;32(6):725–37.
147. Kravitz RL, Hays RD, Sherbourne CD, DiMatteo MR, Rogers WH, Ordway L, et al. Recall of recommendations and adherence to advice among patients with chronic medical conditions. *Arch Intern Med*. 1993;153(16):1869-78.
148. Krousel-Wood M, Joyce C, Holt EW, Levitan EB, Dornelles A, Webber LS et al. Development and evaluation of a self-report tool to predict low pharmacy refill adherence in elderly patients with uncontrolled hypertension. *Pharmacother*. 2013;33(8):798-811.
149. Krstović-Spremo V, Račić M, Joksimović BN, Joksimović VR. The effects of diabetes mellitus and hypertension on work productivity. *Acta Med Acad*. 2014;43(2):122-33.
150. Kruk ME, Schwalbe N. The relation between intermittent dosing and adherence: preliminary insights. *Clin Ther*. 2006;28:1989–95.
151. Krysiak R, Gdula-Dymek A, Okopień B. Monocyte-suppressing effect of high-dose metformin in fenofibrate-treated patients with impaired glucose tolerance. *Pharmacol Rep*. 2013;65(5):1311-6.
152. Kyngas H, Lahdenpera T. Compliance of patients with hypertension and associated factors. *J Ad Nurs*. 1999;29:832-9.
153. Lacroix A, Assal JP. Therapeutic education of patients: new approaches to chronic illness. Paris: Éditions Vigot; 2000. IDF Clinical Guidelines Task Force.
154. Lambert EV, Steyn K, Stender S, Everage N, Fourie JM, and Hill M. “Cross-cultural validation of the hill-bone compliance to high blood pressure therapy scale in a South African, primary healthcare setting.” *Ethn Dis*. 2006;16(1):286-91.
155. Larkin ME, Capasso VA, Chen CL, Mahoney EK, Hazard B, Cagliero E, et al. Measuring psychological insulin resistance: barriers to insulin use. *Diabetes Educ*. 2008;34:511–7.
156. Lau CY, Qureshi AK, Scott SG. Association between glycaemic control and quality of life in diabetes mellitus. *J Postgrad Med*. 2004;50(3):189-93.
157. Lee IH, Bloor K, Hewitt C, Maynard A. The effects of new pricing and copayment schemes for pharmaceuticals in South Korea. *Health Policy*. 2012;104:40–9.
158. Leiter LA, Nauck MA. Efficacy and Safety of GLP-1 Receptor Agonists Across the Spectrum of Type 2 Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2017;125(7):419-35.

159. Levterova B, Levterov G, Dragova E. Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Bulgaria: A Cross - Sectional Study. *European Journal of Preventive Medicine* 2016;4(1):7-12.
160. Liu H, Golin CE, Miller LG, Hays RD, Beck CK, Sanandaji S, et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med.* 2001;134(10):968-77.
161. Llabre MM, Weaver KE, Durán RE, Antoni MH, McPherson-Baker S, and Schneiderman N. A measurement model of medication adherence to highly active antiretroviral therapy and its relation to viral load in HIV-positive adults. *AIDS Patient Care STDs.* 2006;20(10):701-11.
162. Lloyd A, Sawyer W, Hopkinson P. Impact of long-term complications on quality of life in patients with type 2 diabetes not using insulin. *Value Health.* 2001;4(5):392-400.
163. Lorenz RA. Teaching skills training for health professionals: Effects on immediate recall by surrogate patients. *Teach Learn Med.* 1989;1:26–30.
164. Maddigan SL, Feeny DH, Johnson JA. Health-related quality of life deficits associated with diabetes and comorbidities in a Canadian National Population Health Survey. *Qual Life Res.* 2005;14:1311-20.
165. Manteuffel M, Williams S, Chen W, Verbrugge RR, Pittman DG, Steinkellner A. Influence of patient sex and gender on medication use, adherence, and prescribing alignment with guidelines. *J Womens Health (Larchmt).* 2014;112-9.
166. Marshall C, Erossman GB. *Designing qualitative research.* 4th ed. Thousand Oak: Sage Publications; 2006.
167. Martínez YV, Prado-Aguilar CA, Rascón-Pacheco RA, Valdivia-Martínez JJ. Quality of life associated with treatment adherence in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res.* 2008;30(8):164.
168. Martínez-Cerón E, García-Río F. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(3):300.
169. Maruish ME. *User's manual for the SF-36v2 Health Survey.* 3rd ed. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; 2011.
170. Mason BJ, Matsuyama JR, Jue SG. Assessment of sulfonylurea adherence and metabolic control. *Diabetes Educ.* 1995;21(1):52-7.
171. Mateo JF, Gil-Guillén VF, Mateo E, Orozco D, Carbayo JA, Merino J. Multifactorial approach and adherence to prescribed oral medications in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract.* 2006;60:422–8.
172. Matsui D, Hermann C, Klein J, Berkovitch M, Olivieri N, Koren G. Critical comparison of novel and existing methods of compliance assessment during a clinical trial of an oral iron chelator. *J Clin Pharmacol.* 1994;34:944-9.

173. Matsuyama JR, Mason BJ, Jue SG. Pharmacists' interventions using electronic medication-event monitoring device's adherence data versus pill counts. *Ann Pharmacother.* 1993;27:851–5.
174. Mayfield JA, Deb P, Whitecotton L. Work disability and diabetes. *Diabetes Care.* 1999;22(7):1105-9.
175. McAdam-Marx C, Bellows BK, Unni S, Wygant G, Mukherjee J, Ye X, et al. Impact of adherence and weight loss on glycemic control in patients with type 2 diabetes: cohort analyses of integrated medical record, pharmacy claims, and patient-reported data. *J Manage Care Spec Pharm.* 2014;20(7):691–700.
176. Melander A, Folino-Gallo P, Walley T, Schwabe U, Groop PH, Klaukka T, et al. Utilisation of antihyperglycemic drugs in ten European countries: different developments and different levels. *Diabetologia.* 2006;49(9):2024-9.
177. Melikian C, White TJ, Vanderplas A, Dezii CM, Chang E. Adherence to oral antidiabetic therapy in a managed care organization: a comparison of monotherapy, combination therapy, and fixed-dose combination therapy. *Clin Ther.* 2002;24(3):460–7.
178. Metelko Z, Pavlić-Renar I, Poljicanin T, Szivovitz L, Turek S. Prevalence of diabetes mellitus in Croatia. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;81(2):263-7.
179. Mikailiūkštienė A, Juozulynas A, Narkauskaitė L, Žagminas K, Šalyga J, Stukas R. Quality of life in relation to social and disease factors in patients with type 2 diabetes in Lithuania. *Med Sci Monit.* 2013;19:165-74.
180. Miller W, Rollnick S. *Motivational interviewing.* New York: Guilford Press; 1999.
181. Miller WR and Rollnick S. *Motivational Interviewing: Preparing People to Change Addictive Behavior.* Guilford Press; 1991.
182. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske. *Bolesti žlijezda sa unutrašnjim lučenjem, Diabetes Mellitus.* Banja Luka; 2004.
183. Modi AC, Ingerski LM, Rausch JR, Glauser TA, and Drotar D. White coat adherence over the first year of therapy in pediatric epilepsy. *J Pediatr.* 2012;161(4):695-9.
184. Moreno F, Lopezgomez JM, Sanz GD, Jofre R, Valderrabano F. Quality of life in dialysis patients. A Spanish multi centric study. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(2Suppl):125–9.
185. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens.* 2008;348–54.
186. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986; 24(1):67–74.
187. Morisky DE, Malotte CK, Choi P. A patient education program to improve adherence rate with antituberculosis drug regimens. *Health Educ Q.* 1990;17:253–68.

188. Morsi M, Maher A, Aboelmagd O, Johar D, Bernstein L. A Shared Comparison of Diabetes Mellitus and Neurodegenerative Disorders. *J Cell Biochem.* 2018;119(2):1249-56.
189. Musich SA, Schultz AB, Burton WN, Edington DW. Overview of disease management approaches: implications for corporate sponsored programs. *Dis Manag Health Outcomes.* 2004;12:299-326.
190. Nazir SU, Hassali MA, Saleem F, Bashir S, Hashmi F, Aljadhey H. A cross-sectional assessment of health-related quality of life among type 2 diabetic patients in Pakistan. *J Pharm Bioallied Sci.* 2016;8(1): 64-8.
191. Nguyen TM, Caze AL, Cottrell N. What are validated self-report adherence scales really measuring?: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(3):427-45.
192. Novo A, Jokić I. Medical audit of diabetes mellitus in primary care setting in Bosnia and Herzegovina. *Croat Med J.* 2008;49(6):757-62.
193. O'Brien RC, Luo M, Balazs N, Mercuri J. In vitro and in vivo antioxidant properties of gliclazide. *J Diabetes Complications.* 2000;14(4):201-6.
194. Ogbonna BO, Ogbonna CA, Ejim CE, Uzodinma S. Adherence to oral hypoglycemic agents in type 2 diabetic patients in a tertiary hospital in Niigeria. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2015;4(4):277-87.
195. Olivarius NF. Randomized controlled trial of structured personal care of type 2 diabetes mellitus. *Br Med J.* 2001;323:970-5.
196. Olurische CO, Gyang SS, Olurische TO, Shekarau TT. Drug Utilization Review of Anti-Diabetic Medications and Therapeutic outcome in type 2 Diabetes in a Tertiary Hospital in Northern Nigeria. *West African Journal of Pharmacy.* 2012;23(2):58-64.
197. Olsson J, Lindberg G, Gottsäter M, Lindwall K, Sjöstrand A, Tisell A, et al. Differences in pharmacotherapy and in glucose control of type 2 diabetes patients in two neighbouring towns: a longitudinal population-based study. *Diabetes Obes Metab.* 2001;3:249-53.
198. Omar MS, San KL. Diabetes knowledge and medication adherence among geriatric patient with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* 2014;6(3):103-6.
199. Onuma H, Kouichi I, Masaki W, Yoshikazu S, Toshio H, Hitoshi I. Effects of long-term monotherapy with glimepiride vs glibenclamide on glycemic control and macrovascular events in Japanese Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Mellitus.* 2014;4(1):33-7.
200. Orlando V, Guerriero F, Putignano D, Monetti VM, Tari DU, Farina G, et al. Prescription Patterns of Antidiabetic Treatment in the Elderly. Results from Southern Italy. *Curr Diabetes Rev.* 2016;12(2):1-7.
201. Orloff DG. Fixed combination drugs for cardiovascular disease risk reduction: regulatory approach. *Am J Cardiol.* 2005:28-33.

202. Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care*. 1997;20(10):1512-7.
203. Papadopoulos AA, Kontodimopoulos N, Frydas A, Ikonomakis E, Niakas D. Predictors of health-related quality of life in type II diabetic patients in Greece. *BMC Public Health*. 2007;7: 186
204. Pascal IGU, Ofoedu JN, Uchenna NP, Nkwa AA, and Uchamma G-UE. Blood glucose control and medication adherence among adult type 2 diabetic Nigerians attending a primary care clinic in under-resourced environment of eastern Nigeria. *N Am J Med Sci*. 2012;4(7):310-5.
205. Patel B, Oza B, Patel K, Malhotra S, Patel V. Pattern of antidiabetic drugs use in type-2 diabetic patients in a medicine outpatient clinic of a tertiary care teaching hospital. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2013;2(4):485-91.
206. Pereira MG, Berg-Cross L, Almeida P, Machado JC. Impact of Family Environment and Support on Adherence, Metabolic Control, and Quality of Life in Adolescents with Diabetes. *Int J Behav Med*. 2008;15:187-93.
207. Perwitasari DA, Urbayatun S. Treatment Adherence and Quality of Life in Diabetes Mellitus Patients in Indonesia. *SAGE Open*. 2016; 6(2):1–7.
208. Petersen MC, Vatner DF, Shulman GI. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(10):572-87.
209. Phillips L, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina Daniel, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med*. 2001; 135:825-34.
210. Pichert JW. Adherence-related questioning by fourth-year medical students interviewing ambulatory diabetic patients. *Teach Learn Med*. 1989;1:146–50.
211. Piette JD, Kerr EA. The impact of comorbid chronic conditions on diabetes care. *Diabetes Care*. 2006;29:725-31 [PMID: 16505540]
212. Pladevall M, Williams LK, Potts LA, Divine G, Xi H, Lafata JE. Clinical outcomes and adherence to medications measured by claims data in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(12):2800-5.
213. Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, Bruhn D, Best JH. Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:144–9.
214. Polonsky WH. Understanding and Assessing Diabetes-Specific Quality of Life. *Diabetes Spectrum*. 2000;13:36.
215. Pullar T, Kumar S, Tindall H, Feely M. Time to stop counting th tablets? *Clin Pharmacol Ther*. 1989;46(2):163-8.
216. Pullar T, Birtwell AJ, Wiles PG, Hay A, Feely MP. Use of a pharmacologic indicator to compare compliance with tablets prescribed to be taken once, twice, or three times daily. *Clin Pharmacol Ther*. 1988;44(5):540-5.

217. Quah JH, Luo N, Ng WY, How CH, Tay EG. Health-related quality of life is associated with diabetic complications, but not with short-term diabetic control in primary care. *Ann Acad Med Singapore*. 2011;40:276-86 [PMID: 21779616 DOI: 10.1186/1472-6823-13-18]
218. Račić M, Kusmuk S, Mašić S, Ristić S, Ivković N, Djukanović L, et al. Quality of diabetes care in family medicine practices in eastern Bosnia and Herzegovina. *Prim Care Diabetes*. 2015;9(2):112-9.
219. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas*. 1977;1:385-401.
220. Radonjić V, Đukić Lj. Trade and consumption of the medicinal products—Annual reports 2013. Belgrade: Medicines and Medical Devices Agency of Serbia; 2014. (hard copy in Serbian language).
221. Radosevic B, Bukara-Radujkovic G, Miljkovic V, Pejicic S, Bratina N, Battelino T. The incidence of type 1 diabetes in Republic of Srpska (Bosnia and Herzegovina) and Slovenia in the period 1998–2010. *Pediatric Diabetes*. 2013;14:273–9.
222. Rafaniello C, Arcoraci V, Ferrajolo C, Sportiello L, Sullo MG, Giorgianni F, et al. Trends in the prescription of antidiabetic medications from 2009 to 2012 in a general practice of Southern Italy: a population-based study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;108(1):157-63.
223. Rai L, Meenakshi D, Kamath A. Metformin--a convenient alternative to insulin for Indian women with diabetes in pregnancy. *Indian J Med Sci*. 2009;63(11):491-7.
224. Rajagopalan R, Joyce A, Smith D, Ollendorf D, Murray FT. Medication compliance in type 2 diabetes patients: retrospective data analysis (Abstract). *Value Health*. 2003; 6:328.
225. Rajeswari S, Adikariprabha M.R. Drug utilization study in Geriatric type 2 diabetic patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2007;1(5):440 –3.
226. Rakić S, Jandrić L, Mihajlović B. Assessment of System for Monitoring Occurrence of Diabetes Mellitus and Its Complications in the Republic of Srpska. *MOJ Public Health*. 2016;4(4):00085.
227. Ramli A, Ahmad NS, Paraidathathu T. Medication adherence among hypertensive patients of primary health clinics in Malaysia. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:613-22.
228. Raptis SA, Hatzigelaki E, Dimitriadis G, Draeger KE, Pfeiffer C, Raptis AE. Comparative effects of glimepiride and glibenclamide on blood glucose, C-peptide and insulin concentrations in the fasting and postprandial state in normal man. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(6):350-5.
229. Rašković A. *Farmakologija za studije zdravstvene nege*. Novi Sad: Alfagraf; 2015.
230. Redekop WK, Koopmanschap MA, Stolk RP, Rutten GE, Wolffenbuttel BH, Niessen LW. Health-related quality of life and treatment satisfaction in Dutch patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:458–6.

231. Reich O, Weins C, Schusterschitz C, Thöni M. Exploring the disparities of regional health care expenditures in Switzerland: some empirical evidence. *Eur J Health Econ.* 2012;13(2):193–202.
232. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2002;25:S5-S20.
233. Ristić S. Milosav. *Interna medicina.* Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1994.
234. Rose LE, Kim MT, Dennison CR, Hill MN. The contexts of adherence for African Americans with high blood pressure. *J Adv Nurs.* 2000;32(3):587-94.
235. Rose M, Fliege H, Hildebrandt M, Schirop T, Klapp BF. The network of psychological variables in patients with diabetes and their importance for quality of life and metabolic control. *Diabetes Care.* 2002;25:35-42 [PMID: 11772898 DOI: 10.2337/diacare.25.1.35]
236. Rosenthal MB, Berndt ER, Donohue JM, Frank RG, Epstein AM. Promotion of prescription drugs to consumers. *N Engl J Med.* 2002;346:498–505.
237. Rozenfeld Y, Hunt JS, Plauschinat C, Wong KS. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *Am J Manag Care.* 2008;14:71–5.
238. Rubak S, Sandbæk A, Lauritzen AT, and Christensen B. “Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis.” *Br J Gen Pract.* 2005;55(513):305-12.
239. Rubin RR, Peyrot M. Factors affecting use of insulin pens by patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2008;31:430–2.
240. Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999;15(3): 205-18.;
241. Rudd P, Byyny RL, Zachary V, LoVerde ME, Titus C, Mitchell WD, et al. The natural history of medication compliance in a drug trial: limitations of pill counts. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;46(2):169-76.
242. Rudd P, Byyny RL, Zachary V, LoVerde ME, Mitchell WD, Titus C, et al. Pill count measures of compliance in a drug trial: variability and suitability. *Am J Hypertens.* 1988;1(3 Pt 1):309-12.
243. Rwegerera GM. Adherence to anti-diabetic drugs among patients with Type 2 diabetes mellitus at Muhimbili National Hospital, Dar es Salaam, Tanzania- A cross-sectional study. *Pan Afr Med J.* 2014;17:252.
244. Rwegerera GM, Moshomo T, Gaenamong M, Aderonke Oyewo T, Gollakota G, Apolinary Mhimbira F, et al. Antidiabetic medication adherence and associated factors among patients in Botswana; implications for the future. *Alex J Med.* 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajme.2017.01.005> (inpress).
245. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care.* 2009: 22-33.

246. Sakshaug S (ed). Drug Consumption in Norway 2012-2016(Legemiddelforbruket i Norge 2012-2016). Oslo: Norwegian Institute of Public Health(legemiddelstatistikk); 2017:1. Dostupno na: http://www.legemiddelforbruk.no/download/Legemiddelstatistikk_2017_WEB.pdf [pristupljeno: 02.04.2017.]
247. Saleem F, Hassali MA, Shafie AA, Awad GA, Atif M, ul Haq N, et al. Does treatment adherence correlates with health related quality of life? Findings from a cross sectional study. *BMC Public Health*. 2012;30:12: 318. doi: 10.1186/1471-2458-12-318.
248. Saleh F, Mumu SJ, Ara F, Hafez MA, Ali L. Non-adherenceto self-care practices & medication and health related quality of life among patients with type 2diabetes:a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2014;7(14):431.
249. Saris-Baglana RN, Dewey CJ, Chisholm GB, Plumb E, King J. QualityMetric Health Outcomes™ Scoring Software 4.0. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated; 2010.
250. Scavini M, Stidley CA, Shah VO, Narva AS, Tentori F, Kessler DS, et al. Prevalence of diabetes is higher among female than male Zuni Indians. *Diabetes Care*. 2003;(26):55-60.
251. Schectman JM, Nadkarni MM, Voss JD. The association between diabetes metabolic control and drug adherence in an indigent population. *Diabetes Care*. 2002;25:1015–21.
252. Schectman JM, Bovbjerg VE, Voss JD. Predictors of medication-refill adherence in an indigent rural population. *Med Care*. 2002;40(12):1294-300.
253. Scheen AJ, Castillo MJ, Lefèbvre PJ. Combination of oral antidiabetic drugs and insulin in the treatment of NIDDM. *Acta Clin Belg*. 1993;48(4):259-68.
254. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest*. 2004;34(8):535-42.
255. Schlundt DG, Quesenberry L, Pichert JW, Lorenz RA, Boswell EJ. Evaluation of a training program for improving adherence promotion skills. *Patient Educ Couns*. 1994;24:165–73.
256. Schwalm DU. Effects of war on compliance. *Curare*. 1997;20:101-7.
257. Senior V, Marteau TM, Weinman J. Self-reported adherence to cholesterol-lowering medication in patients with familial hypercholesterolaemia: The role of illness perceptions. *J Cardiovasc Drugs Ther*. 2004;18:475-81.
258. Shalansky SJ, Levy AR. Effect of number of medications oncardiovascular therapy adherence. *Ann Pharmacother*. 2002;36:1532–9.
259. Shams MEE, Barakat EAME. Measuring the rate of therapeutic adherence among outpatients with T2DM in Egypt. *Saudi Pharm J*. 2010;18(4): 225–32.
260. Shim YT, Lee J, Toh MP, Tang WE, Ko Y. Health-related quality of life and glycaemic control in patients with Type 2 diabetes mellitus in Singapore. *Diabet Med*. 2012;29(8):241-8.

261. Sinnot SJ, Buckley C, Riordan DO, Bradey C, Whelton H. The effect of co-payments for prescriptions on adherence to prescription medicines in publicly insured populations; asystematic review and meta-analyses. *PLoS One*. 2013;8(5):e64914.
262. Sivasankari V, Manivannan E, Priyadarsini Sp. Drug Utilization Pattern Of Anti-Diabetic Drugs In A Rural Area Of Tamilnadu, South India – A Prospective, Observational Study. *Int J Pharm Bio Sci*. 2013;4(1):514 -9.
263. Spikmans FJ, Brug J, Doven MM, Kruizenga HM, Hofsteenge GH, van Bokhorst-van der Schueren MA. Why do diabetic patients not attend appointments with their dietitian? *J Human Nutr Diet*. 2003;16:151-8.
264. Spoelstra JA, Stolk RP, Heerdink ER, Klungel OH, Erkens JA, Leufkens HG, et al. Refill compliance in type 2 diabetes mellitus: a predictor of switching to insulin therapy? *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2003;12:121–7.
265. Stanković Ž, Jašović-Gašić M. Komorbiditet depresije i dijabetesa tipa 2 – faktori rizika i klinički značaj. *Vojnosanit Pregl*. 2010;67(6):493–500.
266. Stanulović M, Jakovljević V, Kovač T, Lepšanović L, Ducić M. Regional and international comparison in utilization of antidiabetic drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1986;24(5):254-6.
267. Steer R, Beck A. Beck Anxiety Inventory. In *Evaluating Stress: a Book of Resources*, Zalaquette CP, Wood RJ (eds). Lanham, Maryland: Scarecrow Press. 1997; 23-40.
268. Stojisavljević D. Publikacija o zdravstvenom stanju stanovništva Republike Srpske, 2005. Institut za zastitu zdravlja; 2005.
269. Straka RJ, Fish JT, Benson SR, and Suh JT. Patient selfreporting of compliance does not correspond with electronic monitoring: an evaluation using isosorbide dinitrate as a model drug. *Pharmacother*. 1997;17(1):126-32.
270. Strøm H, Selmer R, Birkeland KI, Schirmer H, Berg TJ, Jenum AK, et al. No increase in new users of blood glucose-lowering drugs in Norway 2006-2011: a nationwide prescription database study. *BMC public health*. 2014;14(1):520.
271. Svarstad BL, Chewing BA, Sleath BL, and Claesson C. The brief medication questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns*. 1999;37(2):113-24.
272. Szybiński Z. Polish Multicenter Study on Diabetes Epidemiology (PMSDE)--1998-2000. *Pol Arch Med Wewn*. 2001;106(3):751-8.
273. Tan X, Patel I, and Chang J. Review of the four item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) and eight item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8). *Innov Pharm*. 2014;5(3):165.
274. Teklay G, Hussien J, Tesvaye D. Non-adherence and associated factors among type 2 diabetic patients at Jimma University Specialized Hospital, Southwest Ethiopia. *J Med Sci*. 2013;13(7):578-84.

275. Thayer S, Arondekar B, Harley C, Darkow TE. Adherence to a fixed-dose combination of rosiglitazone/glimepiride in subjects switching from monotherapy or dual therapy with a thiazolidinedione and/or a sulfonylurea. *Ann Pharmacother.* 2010;44:791–9.
276. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes.* 1997;46(2):271-86.
277. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Influence of intensive diabetes treatment on quality-of-life outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care.* 1996;19:195-203.
278. The World Health Organization. Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995;41(10):1403-9
279. Thommasen HV, Zhang W. Health-related quality of life and type 2 diabetes: A study of people living in the Bella Coola Valley. *BCMJ.* 2006;48:272-8
280. Thompson K, Kulkarni J, and Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) or the psychoses. *Schizophr Res.* 2000;42(3):241-7.
281. Tiv M, Viel JF, Mauny F, Eschwège E, Weill A, Fournier C, et al. Medication adherence in type 2 diabetes: the ENTRED study 2007, a French Population-Based Study. *PLoS One.* 2012;7(3):e32412.
282. Trinacty CM, Adams AS, Soumerai SB, Zhang F, Meigs JB, Piette JD, et al. Racial differences in long-term adherence to oral antidiabetic drug therapy: a longitudinal cohort study. *BMC Health Serv Res.* 2009;9:24.
283. Tremble JM, Donaldson D. Is continued weight gain inevitable in type 2 diabetes mellitus? *J Royal Soc Health.* 1999;119:235–9.
284. Tunceli K, Zhao C, Davies MJ, Brodovicz KG, Alexander CM, Iglay K, et al. Factors associated with adherence to oral antihyperglycemic monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Patient Prefer Adherence.* 2015; 9:191–7.
285. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ.* 1998;316(7134):823-8.
286. Ugrešić N, Stepanović-Petrović R, Savić M. *Farmakoterapija za farmaceute.* Beograd: Farmaceutski fakultet; 2011.
287. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352(9131):854-65.
288. 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(9131):837-53.

289. UK Prospective Diabetes Study Group. Quality of life in type 2 diabetic patients is affected by complications but not by intensive policies to improve blood glucose or blood pressure control (UKPDS 37). *Diabetes Care*. 1999;22:1125-36 [PMID: 10388978 DOI: 10.2337/diacare.22.7.1125]
290. van Onzenoort HAW, Verberk WJ, Kessels AGH, Kroon AA, Neef C, van der Kuy PH, et al. Assessing medication adherence simultaneously by electronic monitoring and pill count in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens*. 2010;23(2):149-54.
291. Vengurlekar S, Shukla P, Patidar P, Bafna R, Jain S. Prescribing pattern of antidiabetic drugs in Indore city hospital, India. *Indian J Pharm Sci*. 2008;70: 637-40.
292. Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, and Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26(5):331-42.
293. Viinamäki H, Niskanen L, Uusitupa M. Mental well-being in people with non-insulin-dependent diabetes. *Acta Psychiatr Scand*. 1995;92:392-7.
294. Vik SA, Maxwell CJ, and Hogan DB. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *Ann Pharmacother*. 2004;38(2):303-12.
295. Vitolins MZ, Rand CS, Rapp SR, Ribisl PM, Sevick MA. Measuring adherence to behavioral and medical interventions. *Control Clin Trials*. 2000;21:188S-94S.
296. Wagner EH, Grothaus LC, Sandhu N, Galvin MS, McGregor M, Artz K, et al. Chronic care clinics for diabetes in primary care: A system wide randomized trial. *Diabetes Care*. 2001;4:695-700.
297. Wandell EP, Gafvels C. Drug prescription in men and women with type-2 diabetes in Stockholm in 1995 and 2001: change over time. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58:547-53.
298. Wändell PE. Quality of life of patients with diabetes mellitus. An overview of research in primary health care in the Nordic countries. *Scand J Prim Health Care*. 2005;23:68-74
299. Wang J, He M, Zhao X. Depressive Symptoms, Family Functioning and Quality of Life in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2015;39:507-12.
300. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 physical and mental health summary scales: a user's manual (4th printing, revised). Boston: Health institute; 1994.
301. Ware JE, Kosinski M, Bjorner JB, Turner BDM, Maruish ME. User's manual for the SF-36v2 health survey. 2nd edition. Lincoln. RI: Quality Metric Incorporated; 2007.
302. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. Boston: The Health Institute, New England Medical Center; 1993.
303. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2016. Oslo; 2016.
304. Wild S, Roglic G, King H. Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-53.

305. Winkler A, Teuscher AU, Mueller B, Diem P. Monitoring adherence to prescribed medication in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Swiss Med Wkly.* 2002;132(27-28):379-85.
306. World Health Organization. Adherence to longterm therapies. Evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
307. Wredling R, Stalhammar J, Adamson U, Berne C, Larsson Y, Oestman J. Well-being and treatment satisfaction in adults with diabetes: a Swedish population-based study. *Qual Life Res.* 1995;4:515-22.
308. Xie L, Zhou S, Wei W. Does pen help? A real-world outcomes study of switching from vial to disposable pen among insulin glargine-treated patients with type 2 diabetes mellitus, *Diabetes Technol Ther.* 2013;15:230–6.
309. Yekta Z, Pourali R, Aghassi MR, Ashragh N, Ravanyar L, and Pour MYR. Assessment of self-care practice and its associated factors among diabetic patients in urban area of Urmia, northwest of Iran. *J Res Health Sci.* 2011;11(1):33-7.
310. Yurgin NR, Boye KS, Dilla T, Surin~ach NL, Llach XB. Physician and patient management of type 2 diabetes and factors related to glycemic control in Spain. *Patient Prefer Adherence.* 2008;2:87–95.
311. Zioga E, Kazakos K, Dimopoulos E, Koutras C, Marmara K, Marmara EE, et al. Adherence and quality of life in patients with type II diabetes mellitus in northern Greece. *Mater Sociomed.* 2016;28(4):258–62.
312. Zoungas S, Gerstein HC, Holman RR, Reaven P, Woodward M, Arima H, et al. Collaborators on Trials of Lowering Glucose (CONTROL) writing group. Microvascular outcomes in type 2 diabetes - Authors' reply. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(8):580.
313. Zung WWK, Richards CB, Short MF. Self-rating depression in an outpatient clinic: further validation of the SDS. *Arch Gen Psychiatry.* 1965;13:508-15.
314. Zung WWK. Assessment of anxiety disorders: qualitative and quantitative approaches. In *Phenomenology and the Treatment of Anxiety*, Fann WE (ed). New York: SP Medical and Scientific. 1978;1-17.

9. SPISAK SKRAĆENICA

1. DM - dijabetes melitus
2. OAD - oralni antidijabetični lek
3. OGTT - glikemija nakon 2 sata tokom testa sa oralnim opterećenjem glukozom
4. FBG - vrednosti glikemije našte
5. IDF - eng. International Diabetes Federation
6. DDD - definisana dnevna doza
7. SZO - Svetska zdravstvena organizacija
8. HbA1c - glikozilirani hemoglobin
9. T1/2 - poluvreme eliminacije leka
10. MEMS - eng. medication event monitoring system - elektronski uređaji za praćenje redovnosti uzimanja terapije
11. MMAS-4 - eng. Morisky Medication Adherence Scale - Moriskyjeva skala sa 4 pitanja
12. MMAS-8 - Moriskyjeva skala sa 8 pitanja
13. SEAMS skala Scale - eng. The Self-Efficacy for Appropriate Medication Use
14. MARS skala - eng. Medication Adherence Report Scale
15. SF-36 - eng. Short Form 36 Health Survey - Upitnik o kvalitetu života
16. QWB - eng. Quality of Well-Being Scale - Skala kvaliteta blagostanja
17. QALY - eng. Quality Adjusted Life Years - kvalitetu prilagođene godine života

18. BMQ - eng. Brief Medication Questionnaire - Kratki upitnik o lečenju
19. DQLCTQ - eng. Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire
- Upitnik kliničkog ispitivanja kvaliteta života u dijabetesu
20. WHOQOL-100 - WHO Upitnik o kvalitetu života
21. WHOQOL-BREF - eng. World Health Organization Quality of Life-Brief
22. ATC - Anatomsko-terapijsko-hemijska klasifikacija
23. DDD/1000st/dan - Definisana dnevna doza na 1000 stanovnika na dan
24. BMI - Indeks telesne težine
25. PF - eng. physical functioning
26. RP - eng. role limitation due to physical problems
27. BP - eng. bodily pain
28. GH - eng. general health perception
29. VT - eng. vitality
30. SF - eng. social functioning
31. RE - eng. role limitation due to emotional problems
32. MH - eng. mental health
33. PCS - eng. Physical Component Scale
34. MCS - eng. Mental Component Scale
35. OR - eng. odds ratio
36. CI - eng. confidence interval
37. r - Pearsonov koeficijent linearne korelacije
38. r_s - Spearmanov koeficijent korelacije ranga

10. PRILOZI

10.1. PRILOG 1

OBAVEŠTENJE ZA UČESNIKE ISPITIVANJA

Poštovani,

U lečenju šećerne bolesti izuzetno je značajno redovno uzimati lekove, pa se zbog toga u svetu intenzivno sprovode ispitivanja čiji je cilj videti koji faktori utiču na uzimanje lekova.

U skladu sa tim, pozivamo Vas da se uključite u ispitivanje gde se prati odnos pacijenata prema leku i lečenju šećerne bolesti ka i upotreba lekova u lečenju šećerne bolesti.

Posle razgovora o ispitivanju, ukoliko se odlučite da učestvujete u ispitivanju Vaša obaveza bila bi da odgovorite na pitanja ispitivača o vašem odnosu prema lekovima i lečenju šećerne bolesti, da odgovorite na pitanja o kvalitetu vašeg života, kao i da omogućite ispitivaču uvid u lekove koje koristite u lečenju šećerne bolesti.

Za kompletno popunjavanje upitnika bilo bi potrebno da odvojite jedan sat.

U ovom ispitivanju ne morate da učestvujete i to je Vaša slobodna odluka. Ukoliko ne budete učestvovali Vaša odluka neće uticati na bilo koju sadašnju, ili buduću medicinsku negu koja Vam se pruža.

Čak i ukoliko se saglasite da učestvujete u ispitivanju, možete se povući iz ispitivanja u bilo kom trenutku ispitivanja, bez davanja bilo kakvog objašnjenja.

Vaše pravo je da zatražite sve dodatne informacije pre nego što donesete odluku o pristupanju ispitivanju.

Vaše ime i prezime, kao i svi podaci o Vašem učešću u ovom ispitivanju su poverljivi i neće biti objavljeni. Svi dobijeni podaci u ovom ispitivanju koristi će se samo za analizu u naučne svrhe.

U slučaju da se slažete sa učešćem u ispitivanju molimo Vas da potpišete Informativni pristanak koji je u prilogu.

Same anketne upitnike popunjavaće magistar farmacije Jelena Popržen. U bilo kom trenutku možete tražiti dodatne informacije o ispitivanju na telefon 058/210-600.

S poštovanjem,

Jelena Popržen

Magistar farmacije

10.2. PRILOG 2

PRISTANAK ISPITANIKA

Upoznat/a sam sa ispitivanjem o upotrebi lekova u lečenju šećerne bolesti, kao i uticaju na kvalitet života pacijenata i odnosu prema leku i lečenju šećerne bolesti. Zadovoljan/a sam odgovorima na pitanja u vezi sa ispitivanjem i njenim izvođenjem, koje sam postavio/la. Iz ovog ispitivanja ne očekujem nikakvu materijalnu korist, a i znam da iz ispitivanja mogu da istupim u svakom trenutku bez bojazni da ću u daljem tretmanu snositi bilo kakve posledice. Pročitao/la sam priloženu informaciju o ispitivanju, u potpunosti sam razumeo/la uslove moga učestvovanja, dobrovoljno odlučujem da učestvujem u ispitivanju.

POTPIS ISPITANIKA

Potvrđujem da sam ispitaniku objasnio/la prirodu, svrhu napred navedenog ispitivanja:

POTPIS ISPITIVAČA

DATUM

10.3. PRILOG 3

OPŠTI UPITNIK O SOCIJALNO-DEMOGRAFSKIM KARAKTERISTIKAMA PACIJENATA

- Starost _____ (upisati godine starosti)

- Pol muški ženski (obeležite jedan od odgovora)

- Obrazovanje (obeležite jedan od odgovora):
 1. Bez formalnog obrazovanja
 2. Osnovna škola
 3. Srednja škola
 4. Fakultet

- Bračno stanje (obeležite jedan od odgovora):
 1. U bračnoj/partnerskoj zajednici
 2. Razveden/a
 3. Udovac/ica
 4. Samac

- Profesionalne aktivnosti (obeležite jedan od odgovora):
 1. Zaposlen
 2. Nezaposlen

3. Penzioner
4. Invalidska penzija

- Dužina trajanja diabetes (obeležite jedan od odgovora):

1. <5 godina
2. 5-9 godina
3. 10-14 godina
4. >15 godina

- Vaša telesna visina (m) _____

Vaša telesna težina (kg) _____

- Da li pušite cigarete (obeležite jedan od odgovora):

1. DA
2. NE

10.4. PRILOG 4

UPITNIK O ADHERENCI PACIJENTA

(OBELEŽITE JEDAN OD ODGOVORA NA SVAKO PITANJE)

	Nikada	Ponekad (1-4 puta nedeljno)	Uglavnom (više od 5 puta mesečno ili više od dva puta nedeljno)	Uvek
1. Koliko često zaboravite da uzmete Vaš lek?				
2. Koliko često ne uzmete lek na svoju ruku?				
3. Koliko često zaboravite da uzmete Vaš lek jer se osećate dobro?				
4. Koliko često uzimate Vaš lek ređe nego što je potrebno?				
5. Koliko često prekinete da uzimate Vaš lek zbog neželjenih dejstava leka?				
6. Koliko često zaboravite da ponesete Vaš lek sa sobom tokom putovanja?				
7. Koliko često ne uzmete Vaš lek jer Vam je ponestalo leka kod kuće?				

10.5. PRILOG 5

Vaše zdravlje i dobrobit

Ova anketa ispituje vaše stavove o sopstvenom zdravlju. Ovi podaci će pomoći da pratimo kako se osećate i koliko ste spremni da obavljate uobičajene aktivnosti. *Hvala što ste odvojili vreme za ovu anketu!*

Za svako pitanje, molimo da obeležite u jednom kvadratu koji najbliže opisuje vaš odgovor.

1. Uopšteno, da li biste rekli da je vaše zdravlje:

Odlično	Vrlo dobro	Dobro	Slabo	Loše
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

2. U poredjenju sa stanjem od pre godinu dana, kako biste uopšteno ocenili vaše zdravlje sada?

Mnogo je bolje sada nego pre jedne godine	Nešto je bolje sada nego pre jedne godine	Skoro je isto kao pre jedne godine	Nešto je lošije sada nego pre jedne godine	Mnogo je lošije sada nego pre jedne godine
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

3. Sledeća pitanja se odnose na aktivnosti koje biste mogli da obavljate tokom vašeg uobičajenog dana. Da li vas vaše zdravlje sada ograničava u ovim aktivnostima? Ako da, koliko?

Da, mного ograničava	Da, pomalo ograničava	Ne, uopšte ne ograničava
▼	▼	▼

- a Naporne aktivnosti, kao što su trčanje, dizanje
teških predmeta, učešće u teškim sportovima 1 2 3
- b Umerene aktivnosti, kao što su pomeranje stola,
guranje usisivača, vožnja biciklom, rad u bašti 1 2 3
- c Dizanje ili nošenje stvari sa pijace 1 2 3
- d Penjanje stepenicama nekoliko spratova 1 2 3
- e Penjanje stepenicama jedan sprat 1 2 3
- f Savijanje, klečanje, saginjanje 1 2 3
- g Hodanje više od 1 kilometra 1 2 3
- h Hodanje nekoliko stotina metara 1 2 3
- i Hodanje stotinak metara 1 2 3
- j Samostalno kupanje ili oblačenje 1 2 3

4. Koliko vremena ste, tokom poslednje 4 nedelje, kao posledicu fizičkog zdravlja, imali neke od sledećih problema pri obavljanju posla ili drugih redovnih dnevnih aktivnosti?

	Sve vreme	Najveći deo vremena	Neko vreme	Malo vremena	Nimalo vremena
	▼	▼	▼	▼	▼
a. Skratili ste <u>vreme</u> potrošeno na rad ili u drugim aktivnostima	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b. <u>Ostvarili ste manje</u> nego što ste želeli	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c. Bili ste limitirani da obavite neku <u>vrstu</u> posla ili drugih aktivnosti	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d. Imali ste <u>teškoća</u> u obavljanju posla ili drugih aktivnosti (npr. trebalo je uložiti više napora)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

5. Koliko vremena ste, tokom poslednje 4 nedelje, imali bilo koji od sledećih problema sa obavljanjem posla ili drugih redovnih dnevnih aktivnosti, a kao rezultat nekog emocionalnog problema (kao što su osećaj depresije ili anksioznosti)?

	Sve vreme	Najveći deo vremena	Neko vreme	Malo vremena	Nimalo vremena
	▼	▼	▼	▼	▼
a. Skratili ste <u>vreme</u> potrošeno na rad ili u drugim aktivnostima	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b. <u>Ostvarili ste manje</u> nego što ste želeli	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c. Obavili ste posao ili druge aktivnosti <u>manje pažljivo</u> nego inače	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

6. Tokom poslednje 4 nedelje, u kojoj meri su vaše fizičko zdravlje ili emocionalni problemi otežavali vaše uobičajene društvene aktivnosti u porodici, sa prijateljima, susedima ili drugima?

Nisu uopšte	Pomalo	Umereno	Prilično	Izuzetno
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

7. Da li ste osećali telesni bol i ako jeste, u kolikoj meri, tokom poslednje 4 nedelje?

Bez bola	Vrlo blag bol	Blag bol	Umeren bol	Težak bol	Vrlo težak bol
▼	▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

8. Koliko je, tokom poslednje 4 nedelje, bol ometao vaš normalan posao (uključujući i rad izvan kuće, i kućne poslove)?

Nije uopšte	Pomalo	Umereno	Prilično	Izuzetno
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

9. Sledeća pitanja se odnose na to kako ste se osećali i kako su vam išle stvari od ruke tokom poslednje 4 nedelje. Molimo vas da za svako pitanje date jedan odgovor koji najbliže opisuje kako ste se osećali. Koliko vremena tokom poslednje 4 nedelje...

	Sve vreme	Najveći deo vremena	Neko vreme	Malo vremena	Nimalo vremena
	▼	▼	▼	▼	▼
a ste osećali da ste puni života?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b ste bili vrlo nervozni?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c ste se osećali tako utučeno da ništa nije moglo da vas razveseli?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d ste se osećali smireno i spokojno?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
e ste imali puno energije?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
f ste se osećali potišteno i depresivno?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
g ste se osećali iscrpljenim?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
h ste bili srećni?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
i ste se osećali umorno?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

10. Koliko vremena su vam, tokom poslednje 4 nedelje, fizičko zdravlje ili emocionalni problemi ometali društvene aktivnosti (kao što su posete prijateljima, rođacima itd.)?

Sve vreme	Najveći deo vremena	Neko vreme	Malo vremena	Nimalo vremena
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

11. Koliko je za vas **TAČNA** ili **POGREŠNA** svaka od sledećih tvrdnji?

	Potpuno tačna	Uglavnom tačna	Ne znam	Uglavnom pogrešna	Potpuno pogrešna
	▼	▼	▼	▼	▼
a Izgleda da se razbolim lakše nego drugi ljudi	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
b Isto sam toliko zdrav/a kao bilo ko koga znam	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
c Mislim da će mi se zdravlje pogoršati.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
d Zdravlje mi je odlično	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Hvala vam što ste odgovorili na ova pitanja!

10.6. PRILOG 6

Publikovani rad

Horvat O, Popržen J, Tomas A, Paut Kusturica M, Tomić Z, Sabo A. Factors associated with non-adherence among type 2 diabetic patients in primary care setting in eastern Bosnia and Herzegovina. *Prim Care Diabetes*. 2017 Oct 28. pii: S1751-9918(17)30146-8. doi: 10.1016/j.pcd.2017.10.002. **M 22**



Original research

Factors associated with non-adherence among type 2 diabetic patients in primary care setting in eastern Bosnia and Herzegovina

Olga Horvat^{a,*}, Jelena Popržen^b, Ana Tomas^a, Milica Paut Kusturica^a, Zdenko Tomić^a, Ana Sabo^a

^a Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine Novi Sad, University of Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Serbia

^b Health Institution Moja apoteka, Cara Dušana bb., 73 300 Foča, Bosnia and Herzegovina

ARTICLE INFO

Article history:

Received 7 June 2017

Received in revised form

3 October 2017

Accepted 8 October 2017

Available online xxx

Keywords:

Non-adherence

Diabetes Mellitus

Primary care

Factors

ABSTRACT

Aims: The aims of this study were to assess patients' non-adherence and associated factors to antidiabetic medication in the primary care setting in the eastern part of Bosnia and Herzegovina (BiH).

Methods: We conducted a retrospective chart review of 323 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) attending the primary health care center of the Foča municipality in eastern part of BiH and measured adherence to antidiabetic medication. Adherence was measured using a pill count method.

Results: The majority of patients were treated with oral therapy (84.21%). Half of the patients (48%) treated pharmacologically were non-adherent and patients on oral and insulin combination therapy showed better adherence than those on oral therapy. Age ($B = -0.749$; $p = 0.004$), copayment ($B = 0.549$; $p = 0.028$) and oral therapy ($B = 0.827$; $p = 0.045$) were the strongest predictors of poor adherence.

Conclusion: About half of the patients were non-adherent to antidiabetic medication. Interventions oriented towards policy changes regarding availability of antidiabetic medication through copayment reductions, and providing health education to younger population and patients on oral therapy could lead to better adherence among T2DM patients in eastern part of BiH.

© 2017 Primary Care Diabetes Europe. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Diabetes mellitus (DM) was estimated to affect at least 366 million by the year 2030, but recent data from the International

Diabetes Federation (IDF) suggest that previous estimates have already been exceeded, with a prevalence of 415 million in 2015 [1]. According to the IDF data, BiH is the country with one of the highest DM prevalence in Europe (9.9%). Given the high morbidity and mortality associated to the disease, primarily due to macrovascular as well as microvascular complications, T2DM (type 2 diabetes mellitus) is a major public-health concern. These complications have been shown to be associated with the reduced quality of life but also with increased

* Corresponding author.

E-mail address: olga.horvat@mf.uns.ac.rs (O. Horvat).

<https://doi.org/10.1016/j.pcd.2017.10.002>

1751-9918/© 2017 Primary Care Diabetes Europe. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Please cite this article in press as: O. Horvat, et al., Factors associated with non-adherence among type 2 diabetic patients in primary care setting in eastern Bosnia and Herzegovina, *Prim. Care Diab.* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2017.10.002>