

TROŠAK LIJEČENJA KOMPLIKACIJA ŠEĆERNE BOLESTI **Učinak poboljšanja kontrole glikemije, krvnog tlaka i lipidnog statusa** **na pojavu komplikacija i troškove liječenja bolesti**

COST OF DIABETES COMPLICATIONS TREATMENT
Effect of improving glycemetic control, blood pressure and lipid status
on the occurrence of complications and costs of disease treatment

TEREZIJA ŠARIĆ, TAMARA POLJIČANIN, ŽELJKO METELKO*

Deskriptori: Komplikacije šećerne bolesti – epidemiologija, prevencija i kontrola, ekonomija; Šećerna bolest, tip 2 – komplikacije, mortalitet, ekonomija, liječenje; Hipertenzija – komplikacije, prevencija i kontrola; Hiperglikemija – komplikacije, prevencija i kontrola; Hiperlipidemije – komplikacije, prevencija i kontrola; Troškovi zdravstvene skrbi; Analiza troškova i koristi

Sažetak. Kronične komplikacije šećerne bolesti glavni su uzrok smrtnosti i onesposobljenja oboljelih osoba, a istodobno dovode do sve većega troškovnog opterećenja zdravstvenog sustava. S ciljem da se analiziraju učinci mogućih intervencija na zdravlje populacije i njihovu isplativost u smanjenju troškova zdravstvenog sustava, izrađeni su zdravstveno-ekonomski modeli razvoja kroničnih komplikacija šećerne bolesti. Modelima je simuliran dugoročni učinak poboljšanja kontrole glikemije, krvnog tlaka i lipidnog statusa u bolesnika tijekom razdoblja od 10 godina. Rezultati simulacije pokazali su da bi ukupna ušteda tijekom analiziranog razdoblja mogla iznositi više od 2 milijarde kuna jer dugoročno uspješna regulacija čimbenika rizika dovodi do smanjenja razvoja komplikacija i smrti osoba sa šećernom bolesti. Uspješno liječenje bolesnika donosi različite uštede po svakoj od kroničnih komplikacija, a simulacijom se dobivaju najveće uštede u troškovima hospitalizacija i rehabilitacije. Analiza troškovne učinkovitosti dovodi do zaključka da je pojačana kontrola bolesnika i ranija primjena liječenja isplativa, a promjena aktivnosti zdravstvenog sustava nužna.

Descriptors: Diabetes complications – epidemiology, prevention and control, economics; Diabetes mellitus, type 2 – complications, mortality, economics, therapy; Hypertension – complications, prevention and control; Hyperglycemia – complications, prevention and control; Hyperlipidemias – complications, prevention and control; Health care costs; Cost-benefit analysis

Summary. Chronic complications of diabetes are the main cause of mortality and disability in people with diabetes, while also leading to growing healthcare system cost burdens. In order to analyze the effects of possible interventions on the health of population and their effectiveness in reducing the cost of the healthcare system, we have made health-economic models of diabetes chronic complications development. The models simulated long-term effect of improving glycemetic control, blood pressure and lipid status in patients over a period of 10 years. The simulation results showed that the total savings over the analyzed period could amount to over 2 billion HRK, as effective long term control of risk factors leads to a reduction in the development of complications and death in people with diabetes. Successful treatments of patients provide a variety of savings for each of the chronic complications, and are obtained by simulating the biggest savings in the cost of hospitalization and rehabilitation. The cost-effectiveness analysis leads to the conclusion that the more intensive patient's control and earlier application of a treatment is cost-effective, and change of the healthcare system activities is a necessity.

Liječ Vjesn 2013;135:162–171

Kasne komplikacije šećerne bolesti glavni su uzrok mortaliteta i sve većeg opterećenja zdravstvenog proračuna.^{1,2} Procjenjuje se da je šećerna bolest peti vodeći uzrok smrti u svijetu,² a oboljeli žive 5–10 godina kraće nego osobe bez šećerne bolesti, što je u više od 50% bolesnika uzrokovano kardiovaskularnim komplikacijama.³ Uočeno je i da je povećanje udjela kardiovaskularnih bolesti i incidenata u općoj populaciji povezano s povećanjem broja dijabetičara.³ Kardiovaskularne komplikacije javljaju se u osoba sa šećernom bolesti i do 15 godina ranije nego u nedijabetičara.⁴ Rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti do šest je puta veći u osoba sa šećernom bolesti u odnosu na opću populaciju, a smatra se da su one i glavni rizični čimbenik za razvoj moždanog udara i bolesti perifernih krvnih žila.⁵ Pored njih česte komplikacije šećerne bolesti jesu retinopatija, nefropatija, neuropatija, dijabetičko stopalo i posljedice amputacije donjih udova. Dijabetička retinopatija najvažniji je uzrok sljepoće u razvijenom svijetu u odraslih,⁶ a dijabe-

tička nefropatija već je desetljećima najčešći uzrok terminalne bubrežne bolesti u mnogim razvijenim zemljama.^{7,8}

Rezultati brojnih studija povezali su glavne čimbenike rizika nastajanja kasnih dijabetičkih komplikacija kao na primjer: neprimjerenu metaboličku regulaciju bolesti (povišenje HbA1c), povišene vrijednosti krvnog tlaka i povišenje kolesterola.^{9–12}

Studija UKPDS postavila je temelje uspješnog liječenja šećerne bolesti pokazavši da u novodijagnosticiranih bole-

* **Promeritus savjetovanje d.o.o., Zagreb** (Terezija Šarić, dr. med.), **Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb** (dr. sc. Tamara Poljičanin, dr. med.), **Sveučilišna klinika »Vuk Vrhovac«, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica »Merkur«, Zagreb**, (prof. dr. sc. Željko Metelko, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Ž. Metelko, dr. med., Sveučilišna klinika »Vuk Vrhovac«, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinička bolnica »Merkur«, Zajčeva 19, Zagreb, e-mail: zeljko.metelko@idb.hr

Primljeno 19. travnja 2012., prihvaćeno 13. ožujka 2013.

snika sa šećernom bolesti tipa 2 intenzivno snižavanje glukoze u krvi smanjuje rizik od pojave krajnjih ishoda vezanih za dijabetes.¹³ Smanjenje smrtnosti i kardiovaskularnih događaja uočeno je tijekom 10-godišnjeg praćenja bolesnika iz glavne studije UKPDS.¹¹ Važne prednosti primjerene metaboličke regulacije bolesti, koje se ogledaju u sniženju HbA1c, jesu smanjenje mikrovaskularnih komplikacija za 24%, smanjenje infarkta miokarda za 15%, kao i niža smrtnost.¹¹ Razine glikemije postignute u studiji UKPDS, kao i njihove ciljane vrijednosti, bile su značajno više od razine ispitivanih u novijim studijama.¹⁴⁻¹⁶ Najkontroverznija među njima, studija ACCORD,¹⁴ prijevremeno je prekinuta zbog 22% povećanja smrtnosti u skupini bolesnika s intenziviranom terapijom, a ni druge dvije studije (ADVANCE¹⁵ i VADT¹⁶) nisu uspjele dokazati općenito nižu smrtnost i smanjenje kardiovaskularnih događaja za cijelu ispitivanu skupinu. Dodatne analize rezultata pokazale su da u bolesnika s dužim trajanjem bolesti, kao i onih starije dobi, nije moguće ostvariti prednosti intenzivnog snižavanja razine šećera u krvi.¹⁷ Isto tako, samo bolesnici s početnim vrijednostima HbA1c nižim od 8% i bez kardiovaskularnih bolesti u anamnezi mogu ostvariti navedenu kliničku korist,¹⁴ kao i bolesnici s nižim vrijednostima izmjerenih zadebljanja koronarnih arterija i aorte.¹⁸

Snižavanje vrijednosti krvnog tlaka u dijabetičara s hipertenzijom omogućava: smanjenje smrtnosti povezane sa šećernom bolesti za 32%, smanjenje pojave moždanog udara za 44% i smanjenje mikrovaskularnih komplikacija za 37%.¹⁹ Postignute vrijednosti krvnog tlaka u ovoj studiji UKPDS bile su 144/82 mm Hg. Novije studije pokušale su postaviti niže ciljane vrijednosti krvnoga tlaka, ali je povoljan učinak primijećen samo u smanjenju pojave moždanog udara (39%)²⁰ iz čega je proizveden zaključak da su ciljane vrijednosti niže od 130/80 mm Hg opravdane u dijabetičara s tranzitornim ishemičnim atakama i moždanim udarom u anamnezi.

Učinak snižavanja kolesterola i ciljane vrijednosti pojedinih lipidnih frakcija ispitani su u okviru brojnih studija sa statinima. Već prve studije, kao *The Heart Protection Study* (HPS), upućuju na to da u dijabetičara s povišenim vrijednostima LDL-kolesterola uzimanje simvastatina dovodi do 22%-tnog sniženja smrtnosti uzrokovane koronarnim i drugim vaskularnim događajima.²¹ Novije studije dodatno su potvrdile ove učinke te je i u smjernicama preporučena primjena statina u dijabetičara koji imaju rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti.²²

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi isplativost smanjenja troškova liječenja komplikacija šećerne bolesti uz kontrolirane promjene u zdravstvenom sustavu. Predviđene promjene u zdravstvenom sustavu uključuju aktivnosti intenzivirane kontrole bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koje bi trebale dovesti do poboljšanja kontrole glikemije, krvnog tlaka i lipidnog statusa u bolesnika. Kako bi se postigao ovaj cilj, bilo je potrebno:

- načiniti zdravstveno-ekonomske modele razvoja kroničnih komplikacija šećerne bolesti i smrtnosti uzimajući u obzir stanje bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 u RH (dob, trajanje bolesti, učestalost i vrsta komplikacija, pokazatelji metaboličke regulacije i ostali rizični čimbenici značajni za razvoj kroničnih komplikacija);
- simulirati ponašanje dvaju usporednih modela, odnosno strategija liječenja tijekom razdoblja od 10 godina kombiniranjem podataka iz literature i vlastitih podataka;
- simulacijom procijeniti dugoročni učinak kontroliranih promjena u zdravstvenom sustavu na pojavu kom-

plikacija šećerne bolesti i analizirati troškove liječenja bolesti.

Metode

Za potrebe ovog istraživanja načinjen je model razvoja kroničnih komplikacija šećerne bolesti po uzoru na već objavljene Markovljeve modele²³⁻²⁵ jer njihove strukture obuhvaćaju razvoj glavnih mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija. Kao osnova za izradu modela određena je osnovna struktura prijelaza/tokova populacije u stanjima pojedine kronične komplikacije. Radi jasnoće prikaza svaka je komplikacija analizirana pojedinačno, neovisno o mogućnosti komorbiditeta, odnosno pojave više komplikacija u jednog bolesnika. Dijagram toka modela razvoja kroničnih komplikacija i smrtnosti oboljelih od šećerne bolesti prikazan je na slici 1.

Tranzicijska stanja u modelu prikazana su lancima unutar modela odlučivanja. Svakom lancu dodijeljena je vjerojatnost nastanka određenog stanja. Vjerojatnost tranzicije stanja određena je prema rezultatima kliničkih studija objavljenih u stručnoj literaturi, a temeljne odrednice nastanka događaja određuje učinkovitost pojedine strategije liječenja u regulaciji glikemije (HbA1c), kontroli krvnog tlaka i kolesterola. Za izračun vjerojatnosti tranzicije korištene su ove jednadžbe:

$$P(t) = 1 - \text{EXP}(-rt),$$

gdje je t vrijeme u kojem se javlja određeno stanje, a r stopa pojave pojedinog stanja;²⁴ za preračunavanje vjerojatnosti tranzicije unutar ciklusa od jedne godine vrijedi ova jednadžba:

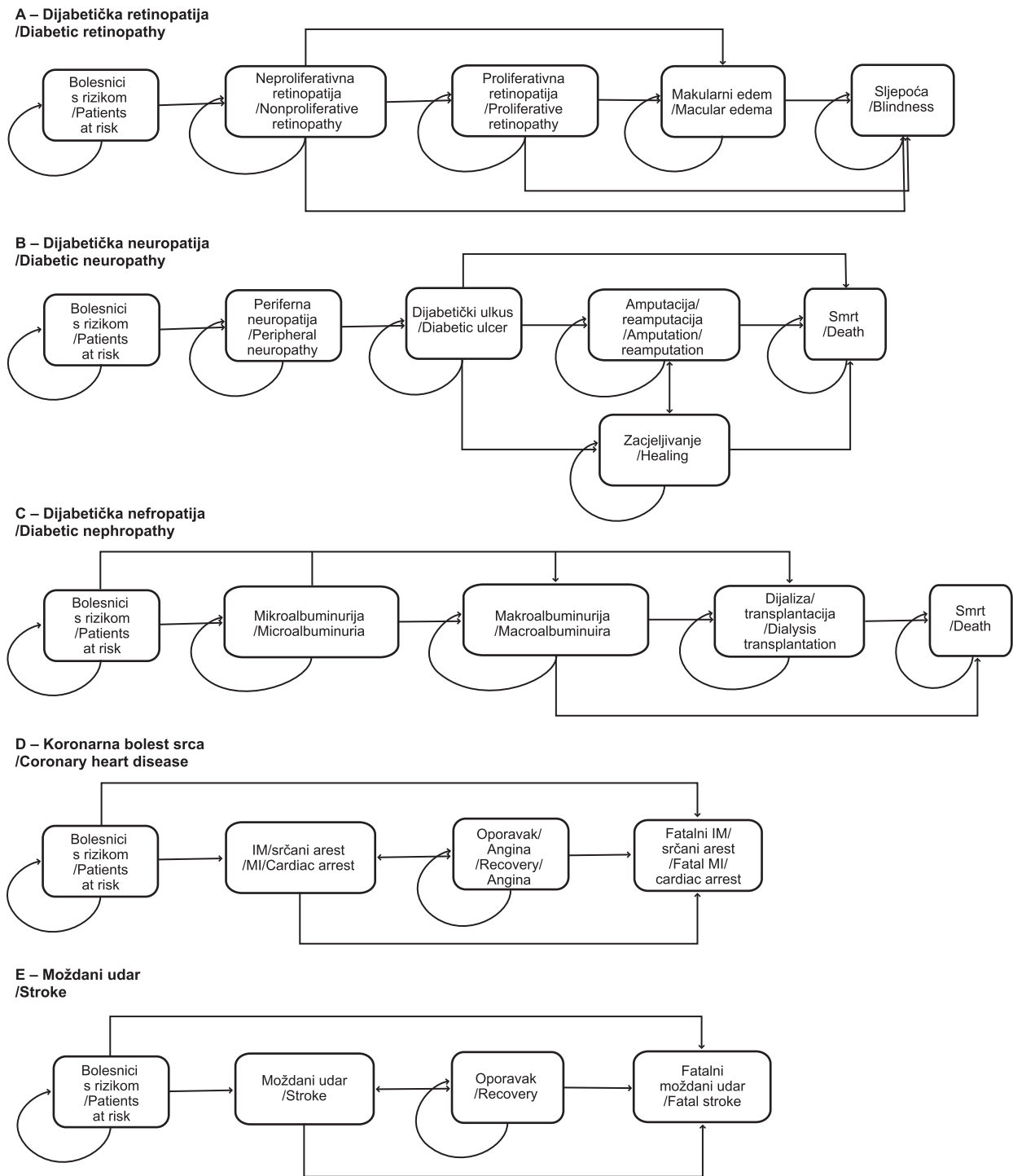
$$Pt_n = 1 - (1 - Pt_n)^{1/n},$$

gdje je Pt_n godišnja vjerojatnost tranzicije, a n višegodišnja vjerojatnost.⁴⁹

Ovaj zdravstveno-ekonomski model simultano prati razvoj kroničnih komplikacija u bolesnika tijekom razdoblja od deset godina. Svaka godina čini jedan tranzicijski ciklus u kojem se analiziraju ishodi bolesnika i izračunavaju udjeli po pojedinim stanjima određene kronične komplikacije. Ishod tranzicija na kraju jedne godine ujedno čini i početne vrijednosti modela za sljedeću godinu.

Simulacija je provedena na temelju podataka o osobama sa šećernom bolesti tipa 2 u Republici Hrvatskoj prijavljenima na razini primarne zdravstvene zaštite i procijenjenom aktualnom broju osoba sa šećernom bolesti u RH 2009. godine, uzimajući u obzir priljev novodijagnosticiranih bolesnika tijekom razdoblja simulacije. Za procjenu prevalencije i incidencije komplikacija šećerne bolesti tipa 2, kao i prisutnosti čimbenika rizika korišteni su podaci i procjene Nacionalnog registra osoba sa šećernom bolesti Cro Diab iz 2008. i 2009. godine,⁵⁰ podaci Hrvatskoga zdravstvenostatističkog ljetopisa za 2009. godinu, odnosno iz registara kroničnih bolesti u RH,⁵¹ kao i brojni podaci iz medicinske literature s obzirom na to da nema drugih pokazatelja o provedenoj zdravstvenoj zaštiti koja je vezana za svaku pojedinu komplikaciju šećerne bolesti. Uzevši u obzir sve navedeno, ukupni broj dijagnosticiranih dijabetičara s tipom 2 s komplikacijama i bez procijenjen je na 179.821 za 2009. godinu, kao modelirana početna vrijednost.

Za pojedina stanja u razvoju komplikacija šećerne bolesti procijenjen je godišnji trošak. Nakon procjene broja bolesnika s troškovima svake pojedine komplikacije, komplikacija šećerne bolesti pridružene su cijene potrebnih dijagnostičkih i terapijskih postupaka te cijene potrebnih lijekova. Izvor o cijenama zdravstvenih usluga, dijagnostike, lijekova i pregleda jesu službeni podaci HZZO-a objav-



A – dijabetička retinopatija,^{27–30} B – dijabetička neuropatija,^{31–37} C – dijabetička nefropatija,^{38–40} D – koronarna bolest srca,^{41–46} E – moždani udar^{42,47–49}
 A – diabetic retinopathy,^{27–30} B – diabetic neuropathy,^{31–37} C – diabetic nephropathy,^{38–40} D – coronary heart disease,^{41–46} E – stroke^{42,47–49}

Slika 1. Dijagram tijeka modela razvoja kroničnih komplikacija šećerne bolesti
 Figure 1. Flowchart of the model for development of diabetes chronic complications

ljeni u Narodnim novinama. Kako su ovim istraživanjem obuhvaćeni samo bolesnici s komplikacijama, troškovi na razini sekundarne i tercijarne zdravstvene zaštite analizirani su iz perspektive svake pojedine komplikacije, ali nisu uračunani i troškovi na razini primarne zdravstvene zaštite

jer je zbog načina obračunavanja troškova teško specificirati udio ovih troškova koji se odnose na osobe sa šećernom bolesti tipa 2.

Promatrani su samo direktni troškovi iz perspektive obaveznog i dopunškoga zdravstvenog osiguranja Hrvatskog

zavoda za zdravstveno osiguranje. Troškovi po jedinici usluge računani su bez diskontiranja i bez prilagodbe za stopu inflacije.

Strategije kontrole bolesnika u vezi s provođenjem dijagnostičkih postupaka i liječenja

Kako bi se analizirali učinci mogućih intervencija na zdravlje populacije i njihova isplativost u smanjenju troškova liječenja komplikacija šećerne bolesti, u zdravstveno-ekonomskom modelu izvršena je komparativna analiza dviju strategija liječenja bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2:

- strategija 1 – uobičajeni pristup koji podrazumijeva nastavak dosadašnjeg liječenja, provođenja mjera i postupaka u regulaciji metaboličkih pokazatelja;
- strategija 2 – intenzivirani pristup koji podrazumijeva pojačanu kontrolu liječenja bolesnika i provođenje postupaka s ciljem postizanja primjerene regulacije glikemije, snižavanja vrijednosti krvnog tlaka i kolesterola.

Uobičajeni se pristup temelji na analizi stanja Cro Diab registra prema kojem više od 60% bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti ne postiže ciljne vrijednosti ni jednog od promatranih metaboličkih pokazatelja. Istodobno, više od četiri petine bolesnika ima najmanje jednu kroničnu komplikaciju ili simptom koji upućuje na moguće postojanje kroničnih komplikacija (82,04%).⁵⁰ Opseg aktivnosti zdravstvenog sustava, kod uobičajenog pristupa, opisan je i objavljen u analizi troškova liječenja šećerne bolesti tipa 2 u RH.⁵² Nastavak takvog pristupa tijekom simuliranog perioda od deset godina jest strategija 1.

Intenzivirani pristup (strategija 2) u našem modelu podrazumijeva povećanje aktivnosti zdravstvenog sustava s ciljem učinkovitijeg liječenja i dugoročno uspješne regulacije glikemije, kontrolom, odnosno snižavanjem krvnog tlaka i regulacijom lipidnih frakcija u bolesnika. Laboratorijski i klinički rezultati koji bi bili pokazatelji učinkovitosti kontrole i liječenja nereguliranih bolesnika u razdoblju od 10 godina jesu: snižavanje HbA1c za 0,5–1%, snižavanje krvnog tlaka za 10 mmHg i korekcija omjera LDL/HDL-kolesterola u okviru preporučenih vrijednosti. Odabir ovih pokazatelja proizlazi iz najvažnijih kliničkih studija koje su postavile temelje i odrednice uspješnog liječenja šećerne bolesti.^{9–13,19,21,45} Rezultati tih studija, odnosno statistički značajna sniženja rizika od razvoja i pojave pojedinih komplikacija korišteni su za simulaciju promjene vjerojatnosti tranzicije između pojedinih stanja unutar modela. Time su dobivene razlike u učinkovitosti pojedinih strategija liječenja. Za razvoj i pojavu svake pojedine komplikacije korišten je podatak iz literature za metabolički pokazatelj koji naj snažnije utječe na razliku učinkovitosti.

Simulacijskim modelom predviđen je i kvantificiran opseg intervencija, odnosno povećanje aktivnosti zdravstvenog sustava na razini sekundarne i tercijarne zdravstvene zaštite koji bi bili optimalni u postizanju učinkovitijeg liječenja u odnosu na ono već objavljeno o troškovima liječenja šećerne bolesti tipa 2 u RH.⁵² Dodatno opterećenje zdravstvenog sustava intenziviranim pristupom čini povećanje broja specijalističkih pregleda (dijabetolog, kardiolog) s prosječno 2 na 4–5 za jednog bolesnika na godinu. Osim toga, modelom je predviđeno ažurnije kontroliranje laboratorijskih testova, a u skladu s time i pravovaljano liječenje. Bolesnici bi u liječenju koristili potrebne količine lijekova za liječenje šećerne bolesti te lijekova za regulaciju krvnog tlaka i lipida, u skladu s važećim kliničkim smjernicama.^{22,53} Zbog toga je, kod strategije intenziviranog pristupa, uzeto u obzir i povećanje potrošnje lijekova za liječenje šećerne bo-

Tablica 1. Specifikacija troškova zdravstvenog sustava za kontrolu bolesnika, provođenje osnovnih dijagnostičkih postupaka i liječenje za dvije strategije liječenja u kn

Table 1. Specification of the healthcare system costs for patients follow-up, basic diagnostic procedures performance and treatment for two treatment strategies in kn

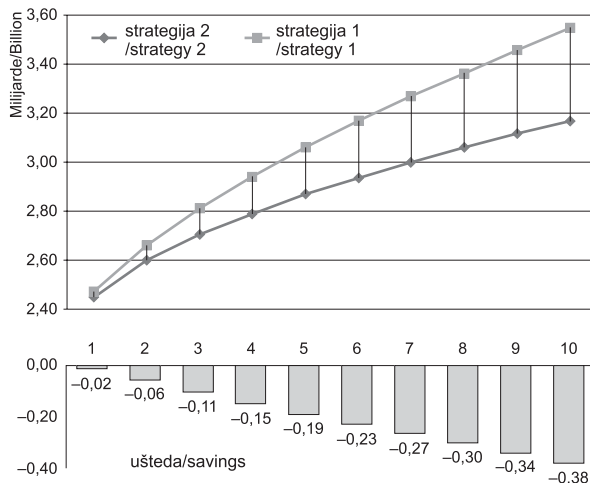
Specijalistička kontrola bolesti /Specialist services	Strategija 2 Strategy 2	Strategija 1 Strategy 1	Razlika Difference
specijalistički pregledi /specialist examination	335,24	131,61	203,63
laboratorijska dg /laboratory dx	598,82	321,70	277,12
dijagnostika /diagnostics	168,46	168,46	0,00
DM-lijekovi /DM medications	1.337,16	1.249,04	88,13
hipolipemici /lipid lowering drugs	5.182,05	4.585,69	596,36
antihipertenzivi /antihypertensives	598,14	233,45	364,69
hospitalizacije /hospitalizations	230,69	432,72	-202,03
Ukupno/Total	8.450,56	7.122,67	1.327,89

lesti, kao i antihipertenziva i hipolipemika. Kako je svrha osposobiti bolesnika da postigne optimalnu regulaciju bolesti, predviđa se da je terapijska edukacija bolesnika sastavni dio liječenja šećerne bolesti. Pretpostavlja se da bi te mjere dovele i do rjeđeg korištenja hospitalizacija s ciljem procjene stanja komplikacija i regulacije terapije. Sve zajedno, primjena intenziviranog pristupa kontroli bolesnika i ranijom primjenom liječenja donosi povećanje troškova od 1.327,89 kn po bolesniku na godinu (tablica 1.).

Rezultati

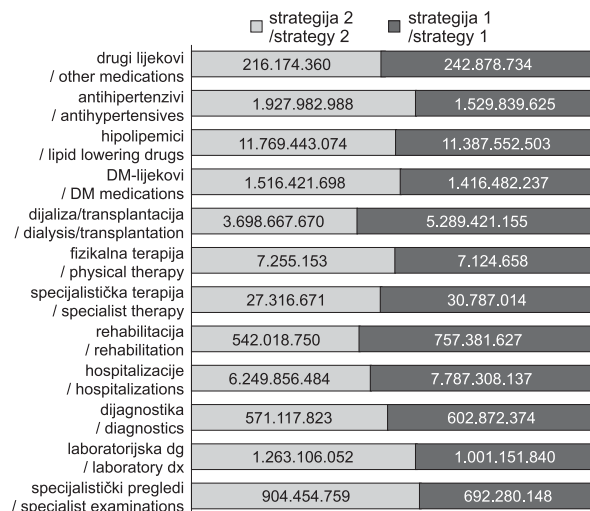
Rezultati dobiveni simulacijskim modeliranjem upućuju na to da strategija intenziviranog pristupa sa strožom kontrolom bolesnika i liječenjem usmjerenim postizanju primjerene regulacije glikemije, snižavanju vrijednosti krvnog tlaka i kolesterola donosi uštede u razdoblju od 10 godina. Ukupna ušteda zdravstvenog sustava u tom razdoblju iznosi 2,05 milijardi kuna. Učinak strategije 1 – simulirani nastavak dosadašnjeg liječenja, koji podrazumijeva provođenje dosadašnjeg uobičajenog pristupa u regulaciji metaboličkih pokazatelja, pokazuje porast broja bolesnika s komplikacijama tijekom 10 godina. Taj broj, uz priljev novodijagnosticiranih nereguliranih bolesnika, raste iz godine u godinu. Ova strategija liječenja upućuje na izrazito povećanje troškova liječenja koji u posljednjoj godini dostižu 3,55 milijardi kuna, odnosno rastu za 44% u odnosu na troškove u prvoj godini. Ako se primjenjuje strategija intenziviranog pristupa, ušteda zdravstvenog sustava raste iz godine u godinu tijekom cijeloga simuliranog razdoblja. Ona je rezultat odgađanja razvoja komplikacija bolesti, smanjenja stope komplikacija i, također, manjeg broja bolesnika s komplikacijama bolesti. Porast troškova liječenja znatno je umjereniji i on u posljednjoj analiziranoj godini dostiže 3,17 milijardi kuna. U ovom slučaju porast direktnih troškova bolesti ovisi samo o porastu ukupnog broja bolesnika i priljevu novodijagnosticiranih bolesnika. Slika 2. prikazuje odnos troškova analiziranih strategija i godišnje uštede zdravstvenog sustava.

Razlika u ukupnoj strukturi troškova prema tipovima korištenih zdravstvenih resursa za svaku strategiju liječenja



Slika 2. Odnos godišnjih troškova zdravstvenog sustava i ušteda dviju strategija liječenja za analizirano razdoblje (10 godina) u kn

Figure 2. Relation of annual health care costs and savings of two treatment strategies for the analyzed period (10 years) in kn



Slika 3. Odnos ukupne strukture troškova zdravstvenog sustava dviju strategija liječenja u kn

Figure 3. Relation of the total healthcare system cost structure for two treatment strategies in kn

vidi se na slici 3. U okviru strategije intenziviranog pristupa došlo je do povećanja troškova zbog aktivnosti zdravstvenog sustava na razini sekundarne i tercijarne zdravstvene zaštite koji su bili predviđeni za optimalno postizanje učinkovitijeg liječenja bolesnika. Tu spada povećanje broja specijalističkih pregleda, ažurnije kontroliranje laboratorijskih testova te povećanje potrošnje lijekova za liječenje šećerne bolesti, kao i antihipertenziva i hipolipemika. Istodobno, najznatnije uštede dobivaju se u troškovima hospitalizacija, rehabilitacije i dijalize.

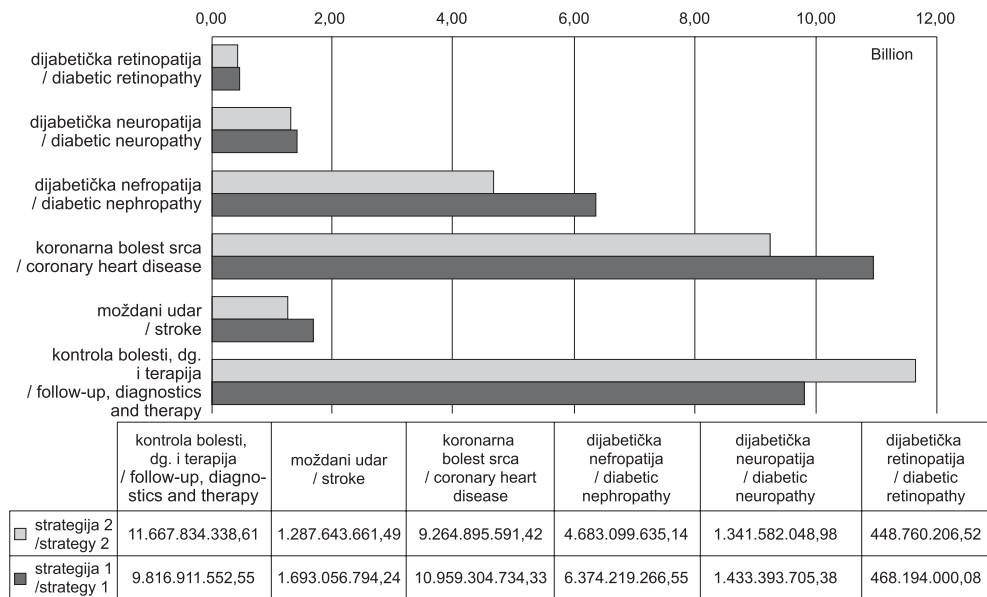
Simulacijskim modeliranjem analiziran je učinak intervencija na svaku pojedinu komplikaciju i njihov utjecaj na odgađanje razvoja komplikacija, smanjenje njihove stope i smanjenje udjela osoba s komplikacijama bolesti. Uspješno liječenje bolesnika, simulirano strategijom intenziviranog pristupa, donosi različite uštede po svakoj od kroničnih komplikacija. U ukupnom iznosu trošak liječenja komplika-

cija smanjuje se za 3,9 milijardi kuna tijekom 10 godina, a za postizanje tog cilja potrebno je povećati investicije zbog strože kontrole bolesnika za 1,85 milijardi kuna. Slika 4. prikazuje odnos troškova analiziranih strategija po svakoj pojedinoj komplikaciji.

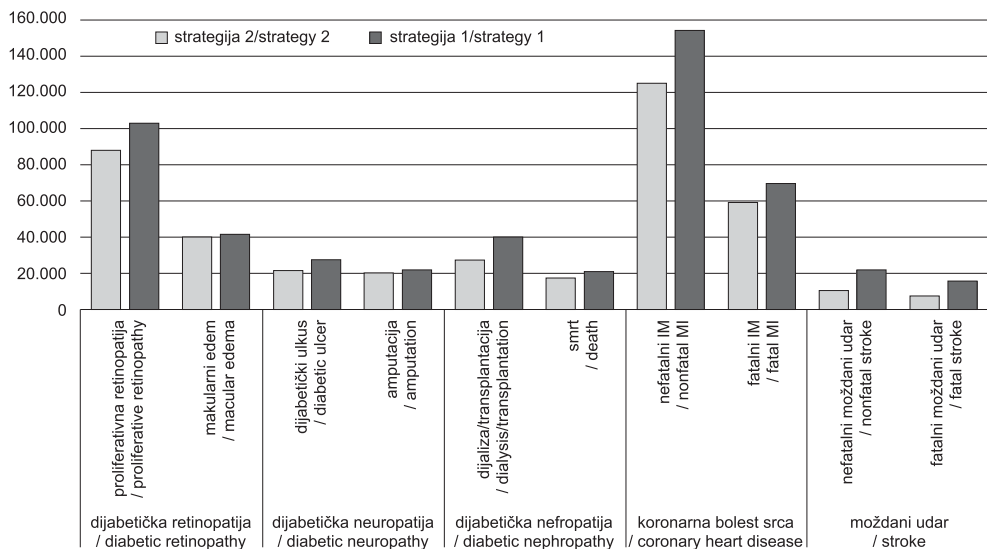
Učinkovita prevencija komplikacija dijabetičke retinopatije donosi uštedu u svim resursima potrebne zdravstvene zaštite. Ukupna razlika troškova zdravstvenog sustava iznosi 19,4 milijuna kuna. Najveća razlika postignuta je u povećanju broja bolesnika bez razvijenih kliničkih komplikacija. U bolesnika s dijabetičkom neuropatijom dobivena je najveća ušteda u troškovima hospitalizacija bolesnika, a to je posljedica usporenja napredovanja periferne neuropatije i posljedično manjeg broja dijabetičkih ulkusa i amputacija. Ukupna razlika troškova zdravstvenog sustava za dijabetičku neuropatiju iznosi 91,8 milijuna kuna. Liječenje dijabetičke nefropatije izuzetan je trošak po jednom bolesniku na godinu tako da relativno malen broj bolesnika stvara veliko troškovno opterećenje zdravstvenog sustava. Uspješna regulacija glikemije i snižavanje krvnog tlaka smanjuju rizik od pojave mikrovaskularnih komplikacija te je i naš simulacijski model pokazao znatnu uštedu za zdravstveni sustav. Ukupna razlika troškova zdravstvenog sustava za dvije strategije liječenja iznosi 1,69 milijardi kuna. Najveća ušteda odnosi se na troškove dijalize i taj učinak raste tijekom vremena kako se smanjuje broj bolesnika koji trebaju nadomještanje bubrežne funkcije. Jednako tako, vidljiva je i ušteda u troškovima hospitalizacije. Prema rezultatima kliničkih studija regulacija lipidnih pokazatelja smanjuje rizik od pojave infarkta miokarda i akutnoga koronarnog sindroma. Simulacijskim modeliranjem analiziran je učinak intervencija na ovu komplikaciju i dobiveno je značajno smanjenje stope prijelaza iz stanja bez kliničkih znakova bolesti u druga stanja koja zahtijevaju potrošnju svih zdravstvenih izvora. Time je smanjen udio bolesnika koji dožive incident, a istodobno i preživljenje onih koji ga dožive. Kako je to jedna od češćih komplikacija u bolesnika sa šećernom bolesti, simulacijski model upravo je na ovoj komplikaciji prikazao najveću uštedu za zdravstveni sustav. Ukupna razlika troškova zdravstvenog sustava za dvije strategije liječenja iznosi 1,69 milijardi kuna. Ušteda je najveća u troškovima hospitalizacija i rehabilitacije. Vidljiva je ušteda u troškovima lijekova, a nastaje kao posljedica manjeg opterećenja sustava onim bolesnicima koji zbog napredovanja stanja komplikacija zahtijevaju veću potrošnju lijekova. Dugoročno uspješna regulacija glikemije, kontrola, odnosno snižavanje krvnog tlaka i regulacija lipidnih parametara u velikom broju bolesnika s rizikom dovode do smanjenja broja moždanih udara u populaciji, kao i veću vjerojatnost da ga bolesnik preživi u slučaju incidenta. Kontrola krvnog tlaka ima najveću važnost u uspješnom liječenju. Ukupna razlika troškova zdravstvenog sustava za dvije strategije liječenja iznosi 405 milijuna kuna. Ušteda je znatna u troškovima hospitalizacija i rehabilitacije. Slika 5. prikazuje promjene broja bolesnika s komplikacijama prema zdravstvenim stanjima za dvije strategije liječenja.

Analiza osjetljivosti

Simulacijskim modelom, u okviru strategije intenziviranog pristupa, predviđen je i kvantificiran opseg intervencija koje bi bile potrebne u postizanju učinkovitijeg liječenja šećerne bolesti tipa 2 u promatranim uvjetima. Dodatno opterećenje zdravstvenog sustava intenziviranim pristupom čini povećanje broja specijalističkih pregleda (dijabetolog, kardiolog) s prosječno 2 na 4–5 za jednog bolesnika na godinu te povećanje konzumacija testova laboratorijske dija-



Slika 4. Ukupan odnos troškova analiziranih strategija liječenja za svaku komplikaciju u kn
Figure 4. Relation of the total cost for analyzed treatment strategies by each complication in kn

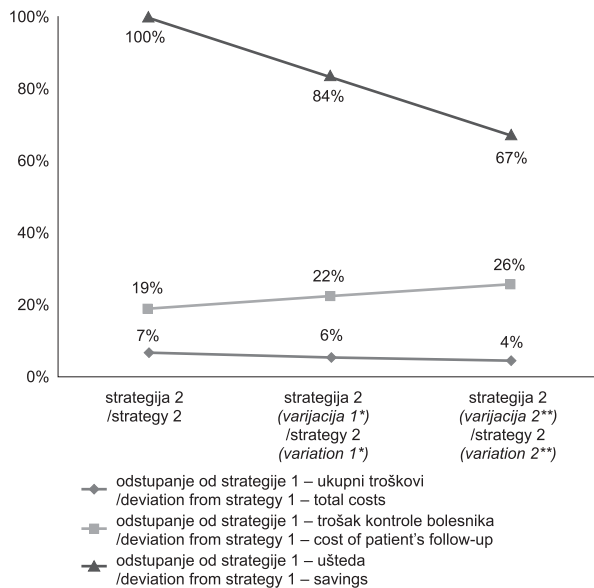


Slika 5. Promjena broja bolesnika s komplikacijama prema zdravstvenim stanjima za dvije strategije liječenja.
Figure 5. Changing number of the patients with complications according to disease states for the two treatment strategies

gnostike, kao i povećana potrošnja lijekova. To je zahtijevalo povećanje troškova kontrole bolesnika za 19% u ukupnom iznosu, odnosno za 1,85 milijardi kuna u 10-godišnjem periodu, a donijelo je finansijsku uštedu od 2,05 milijardi kuna u istom periodu. Kako bi se testirala robusnost modela i pouzdanost zaključaka pod različitim pretpostavkama, analizom osjetljivosti dodatno smo povećavali aktivnosti zdravstvenog sustava u modelu na razini sekundarne i tercijarne zdravstvene zaštite bez promjena drugih parametara modela. Uzeta je u obzir mogućnost da će za postizanje uspješne regulacije metaboličkih pokazatelja biti potrebno više specijalističkih pregleda uz minimalno povećanje dijagnostičkih pretraga i lijekova. Prvom varijacijom povećan je broj specijalističkih pregleda kod dijabetologa na prosječno 5 za jednog bolesnika na godinu, uz pripadajuće povećanje pregleda kardiologa i ostalih zdravstvenih usluga. Time se povećavaju troškovi kontrole bolesnika za dodatnih 3% u ukupnom iznosu, a ostvaruje se ušteda od 16% (na 1,7 milijardi kuna). Drugom varijacijom dodatno smo povećali jedan specijalistički pregled, što je povećalo troškove kon-

trole bolesnika za dodatnih 3%. Ova promjena u modelu ostvarila je ukupnu uštedu od 33% i ona u razdoblju od 10 godina iznosi 1,4 milijarde kuna. Ukupan trošak liječenja bolesnika varira od maksimalne razlike u odnosu na strategiju 1:7% do minimalne razlike od 4% uz opisanu varijaciju troškova kontrole bolesnika. Analiza osjetljivosti ukupnog troška liječenja i ušteda prema varijaciji varijable troškova kontrole bolesnika prikazana je na slici 6.

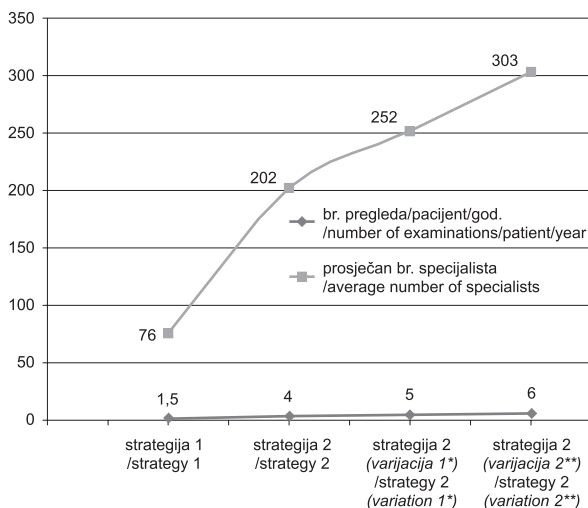
Varijacije učinkovitosti zdravstvenog sustava, odnosno potrebna dodatna opterećenja prikazana analizom osjetljivosti, mogu se kvantificirati brojem potrebnih liječnika specijalista (dijabetologa). Uzimajući u obzir varijacije predviđene analizom osjetljivosti, prosječan godišnji broj pregleda kod specijalista dijabetologa povećava se za jedan kod svake varijacije. Tako od početnih 1,5 pregleda kod strategije 1 varijacijama dolazimo do maksimalno 6 pregleda na godinu po jednom bolesniku. To znači da bi u skladu s uobičajenim normativima radnog vremena potreban broj liječnika specijalista (dijabetologa) varirao u rasponu od prosječno 76 do prosječno 303 (slika 7.).



* varijacija 1 – povećan broj specijalističkih pregleda dijabetologa na prosječno 5 za jednog bolesnika na godinu/variation 1 – increased number of examinations by specialist-diabetologist to in average 5 for one patient a year
 ** varijacija 2 – povećan broj specijalističkih pregleda dijabetologa na prosječno 6 za jednog bolesnika na godinu/variation 2 – increased number of examinations by specialist-diabetologist to in average 6 for one patient a year

Slika 6. Analiza osjetljivosti: prikaz odstupanja od početne vrijednosti ukupnog troška liječenja i ušteda prema varijaciji varijable troškova kontrole bolesnika

Figure 6. Sensitivity analysis: Showing deviations from the initial value for the total cost of treatment and cost savings according to variation of the variable costs of patients control



* varijacija 1 – povećan broj specijalističkih pregleda dijabetologa na prosječno 5 za jednog bolesnika na godinu /variation 1 – increased number of examinations by specialist-diabetologist to in average 5 for one patient a year
 ** varijacija 2 – povećan broj specijalističkih pregleda dijabetologa na prosječno 6 za jednog bolesnika na godinu/variation 2 – increased number of examinations by specialist-diabetologist to in average 6 for one patient a year

Slika 7. Analiza osjetljivosti: Potreban broj specijalista (dijabetologa) prema varijaciji prosječnog godišnjeg broja pregleda po pacijentu

Figure 7. Sensitivity analysis: The required number of specialists (diabetologists) according to variation of the average annual number of visits per patient

Rasprava i zaključci

Brojne epidemiološke studije upućuju na izravnu vezu između razine krvnog tlaka, glikemije i LDL-kolesterola i

komplikacija dijabetesa.^{9,10,12} Poboljšanje regulacije bolesti u bolesnika s nezadovoljavajućom metaboličkom regulacijom omogućuje znatno smanjenje pojave komplikacija, a time i troškova liječenja dijabetesa.^{54–58} Iako se upozorava na nužnost vrlo strogih kriterija za postizanje ciljnih vrijednosti navedenih metaboličkih parametara, rezultati novijih kliničkih studija pokazuju da određene podgrupe bolesnika mogu različito reagirati na agresivan pristup u liječenju.^{59–62} Stoga i vodeće smjernice u svojim revidiranim izdanjima naglašavaju da je za postizanje optimalnih rezultata liječenja idealno postaviti individualizirane ciljeve.^{63,64} Redovita kontrola bolesnika, prepoznavanje čimbenika rizika i uspješna prevencija komplikacija trebali bi biti prioritet u postizanju najboljih mogućih rezultata liječenja.^{63,64}

U nastojanju da se unaprijedi pristup bolesnicima i definiraju okviri racionalnog, odnosno optimalnog liječenja bolesnika Hrvatsko društvo za dijabetes i bolesti metabolizma izradilo je svoje smjernice i prihvatilo ih na svojem 67. godišnjem sastanku.⁶⁵ Smjernice o prehrani, edukaciji i samokontroli te farmakološkom liječenju šećerne bolesti tipa 2 uglavnom su napravljene prema njemačkom predlošku. Prema njima, ciljna vrijednost kontrole glikemije ($HbA_{1c} < 6,5\%$) inicijalno se nastoji postići edukacijom, nutritivnim liječenjem i metforminom. U slučaju neuspjeha, nakon 3–6 mjeseci monoterapije započinje se liječenje kombinacijom oralnih anti-dijabetika, odnosno nastavlja liječenje inzulinom.⁶⁵ Osim samog izdavanja smjernica, intenziviraju se i javnozdravstvene aktivnosti pa i Hrvatski sabor u lipnju 2011. prihvaća Rezoluciju o šećernoj bolesti na zasadama »Hrvatskog modela« nacionalnog programa za šećernu bolest. U rezoluciji se naglašava važnost šećerne bolesti i opterećenje koje ona znači za društvo, a od svih nadležnih institucija, gospodarskih subjekata, medija i udruga zahtijeva se aktivnije uključivanje u prevenciju, rano otkrivanje, liječenje i rehabilitaciju u okviru njihovih mogućnosti i dostupnih izvora na način koji im omogućava njihova primarna djelatnost.⁶⁶

Ukupan broj osoba sa šećernom bolesti u Hrvatskoj je u stalnom porastu. U 2011. godini u Cro Diab registru sveukupno su registrirane 230.084 odrasle osobe s dijagnozom šećerne bolesti.⁶⁷ Od svih oboljelih njih oko 90% ima tip 2 bolesti, a sveukupna prevalencija u osoba od 20 do 80 godina procjenjuje se na oko 9,2%.^{67,68} Zabrinjava činjenica da velik broj bolesnika ne postiže ciljne vrijednosti najvažnijih metaboličkih pokazatelja, rizičnih čimbenika za razvoj kasnih komplikacija bolesti. Zadovoljavajuće vrijednosti HbA_{1c} ima samo 22% bolesnika, manji broj ih ima zadovoljavajuće vrijednosti krvnog tlaka (50%), a zadovoljavajuće vrijednosti kolesterola prisutne su u svega 31% bolesnika.⁶⁷ Iako su navedeni rezultati donekle u skladu sa svjetskim podacima,^{69–71} u posljednjih nekoliko godina u Hrvatskoj dodatno zabrinjava trend pogoršanja u postizanju ciljnih vrijednosti regulacije glikemije.⁶⁷ Objavljeni podaci govore da unatoč razvijenim brojnim kliničkim smjernicama bolesnici često ne dobivaju preporučenu zdravstvenu zaštitu i da se liječnici ne pridržavaju smjernica u manje od 50% slučajeva.⁷² Uspješnost u postizanju ciljnih vrijednosti razlikuje se od zemlje do zemlje⁷¹ te postoje brojni pozitivni primjeri iz kojih je vidljivo da su stanovitna poboljšanja moguća.^{73–76}

Kronične komplikacije prisutne su u 56% osoba s tipom 2 šećerne bolesti u Hrvatskoj. Najučestalija je retinopatija s prevalencijom od 32%.⁷⁷ Iako prema analizi dostupnih podataka Cro Diab registra,⁶⁵ pregled očiju obavlja većina bolesnika, objektivna je teškoća činjenica da nedostaje specijalista retinologa te da je njihova opremljenost često

manjkava. Zahvaljujući ovakvom stanju, danas u Hrvatskoj susrećemo nedopustivo visok broj bolesnika s proliferativnim stadijem dijabetičke retinopatije,⁷⁸ a slijepo je 1,6% bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2.⁷⁷

Periferna neuropatija, kao najčešći oblik dijabetičke neuropatije, druga je po učestalosti komplikacija s prevalencijom od 31%.⁷⁷ Ona je važan rizični čimbenik za razvoj dijabetičkog stopala i posljedične amputacije, a u Hrvatskoj je provedena u 2,3% bolesnika.⁷⁷ Neuropatska bol, izazvana ovom komplikacijom, značajno utječe na kvalitetu života osoba sa šećernom bolesti, a suočavamo se s nedostatnim prepoznavanjem i neodgovarajućim liječenjem samog poremećaja. Posljedica takvog slabog prepoznavanja najčešće je neodgovarajuće liječenje lijekovima koji se doduše rabe u liječenju boli, kao što su nesteroidni antireumatici i neopijski analgetici, ali koji u liječenju neuropatske boli nemaju dokazanog učinka.^{79,80} Da je takvo stanje za bolesnike danas neodrživo, pokazuju i nove smjernice za liječenje neuropatske boli koje propisuje Europska federacija neuroloških udruženja.⁷⁹ Uprkos postojanju preporuka o optimalnome farmakološkom liječenju boli prema Hrvatskom društvu za liječenje boli, praktična je primjena smjernica onemogućena jer se odgovarajući lijekovi ne mogu dobiti na teret zdravstvenog osiguranja.

Podaci Nacionalnog registra za nadomještanje bubrežne funkcije upućuju na šećernu bolest kao primarni uzrok bolesti bubrega.⁸¹ U 2010. godini kod 30% novih bolesnika dijabetes je odgovoran za gubitak bubrežne funkcije.⁸¹ Pravi uvid u proširenost šećerne bolesti u kroničnih bubrežnih bolesnika može se dobiti kada se tim podacima pribroje oni u kojima je šećerna bolest pridružena drugoj primarnoj bolesti bubrega.^{81,82} Trend prevalencije nadomještanja bubrežne funkcije bilježi brz porast koji je bio prisutan do 2003. godine, kada se trend mijenja u sporiji porast broja bolesnika kojima se nadomješta bubrežna funkcija od približno 3% na godinu. Na kraju 2010. godine u Hrvatskoj je 4.257 osoba živjelo uz nadomještanje bubrežne funkcije.⁸¹

Šećerna bolest jedan je od vodećih uzroka smrti u Hrvatskoj, a procjenjuje se da je mortalitetni udio i do četiri puta veći od objavljenog zbog važećeg načina kodiranja.⁷⁷ Kako većina dijabetičkih bolesnika umire od makrovaskularnih komplikacija, njihove su smrti najčešće pripisane kardiovaskularnim uzrocima smrti. U Hrvatskoj je prvi uzrok smrti, već dugi niz godina, skupina cirkulacijskih bolesti.⁵¹ Srčani udar ili koronarnu premsnicu/angioplastiku imalo je gotovo 5%, a moždani udar gotovo 7% dijabetičkih bolesnika.⁷⁷

Šećerna bolest i u Hrvatskoj značajno financijski opterećuje zdravstveni sustav. U 2009. godini samo je Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje za liječenje dijabetesa utrošio 2,5 milijardi kuna, odnosno 11,5% svojeg proračuna. Od tih troškova najveći udio (85,7%) čine troškovi liječenja komplikacija bolesti koji su posljedica loše regulacije metaboličkih pokazatelja. Ostatak utrošenih sredstava bio je namijenjen redovitim kontrolama, dok je na lijekove za liječenje šećerne bolesti utrošeno 8,75%.⁵² Šećerna bolest jedan je od najvažnijih javnozdravstvenih problema u Republici Hrvatskoj i s obzirom na velik broj oboljelih, ali i izraženi trend daljnjeg porasta prevalencije i incidencije. Velik broj oboljelih i tijekom šećerne bolesti obilježen razvojem kroničnih komplikacija bolesti razlozi su velikog opterećenja zdravstvenog sustava direktnim i indirektnim troškovima bolesti. Komplikacije šećerne bolesti, osim velikog financijskog opterećenja glavni su uzrok radne nesposobnosti, smanjene kvalitete života te glavni uzrok smrtnosti u oboljelih.

U ovoj studiji analiza troškova liječenja komplikacija šećerne bolesti tijekom razdoblja od 10 godina provedena je simulacijom na modelu. Simulacija uz pretpostavljeni uobičajeni pristup, koji podrazumijeva izostanak dugoročno uspješne regulacije glikemije, krvnog tlaka i kolesterola upućuje na dodatni porast ionako visokih troškova liječenja kroničnih komplikacija šećerne bolesti. Prema rezultatima objavljenim u analizi troškova liječenja šećerne bolesti tipa 2 u RH⁵² sami troškovi kroničnih komplikacija čine 11% ukupnih rashoda HZZO-a u 2009. godini. Simulacijom ova strategija liječenja u posljednjoj godini promatranog razdoblja dostiže 16% u ukupnim rashodima HZZO-a, mjerenom prema istoj godini. Ušteda zdravstvenog sustava koju donosi intenzivirani pristup upućuje na isplativost provođenja mjera sekundarne prevencije. Osim ušteda zdravstvenog sustava koju donosi uspješno liječenje bolesnika, ova strategija omogućuje umjereniji porast troškova liječenja komplikacija pa oni u posljednjoj analiziranoj godini znače porast direktnih troškova bolesti na 14% ukupnih rashoda HZZO-a prema rashodima HZZO-a za 2009.

Provedene simulacije bile su usmjerene na analizu troškova liječenja komplikacija šećerne bolesti i procjenu dugoročnih učinaka dviju strategija liječenja. Pri tome nisu bile analizirane, niti u modelima predviđene, strateške ili organizacijske promjene zdravstvenog sustava. Modeli su obuhvatili samo bolesnike s prisutnim komplikacijama, odnosno one koji zbog nereguliranih metaboličkih pokazatelja imaju povećan rizik od razvoja komplikacija. Takvi se bolesnici pretežito upućuju na specijalističku skrb, pa su zbog potrebe da model bude konzistentan i konstruiran na temelju potrebne količine dostupnih podataka, analizirani samo troškovi na razini sekundarne i tercijarne zdravstvene zaštite iz perspektive svake pojedine komplikacije. Ovim se pristupom osiguralo da učinak strategije liječenja usmjerene na postizanje ciljnih vrijednosti najvažnijih metaboličkih pokazatelja ne bude precijenjen.

Simulirane strategije liječenja u modelu se oslanjaju na suradljivost bolesnika ostvarenu u korištenim kliničkim studijama. Promjena ovih uvjeta značajno može utjecati na ishod liječenja, razvoj komplikacija, kao i na troškove liječenja. Tako i simulacijski modeli mogu uvelike odstupati od realnih rezultata koji bi se pojavili u praksi zbog teškoće predviđanja ponašanja bolesnika. Suradljivost i ponašanje bolesnika sastoji se od brojnih komponenata, fizičke, mentalne i duševne prirode, a njih je nemoguće ili teško uklopiti u simulacijske modele. Analizom osjetljivosti promatrane su promjene rezultata simulacije ovisno o učinkovitosti zdravstvenog sustava, odnosno suradljivosti bolesnika. Tako je dobiveno da povećani broj potrebnih pregleda kod specijalista dodatno financijski opterećuje zdravstveni sustav i posljedično značajno smanjuje uštede u promatranom razdoblju. Optimalan broj pregleda predviđen je po uzoru na primjere u kliničkim studijama, čiji su rezultati korišteni u simulaciji. Ovom je analizom uočeno da varijacije učinkovitosti ugrožavaju zdravstveni sustav i u smislu organizacijsko-strateških postavki, jer povećani broj pregleda zahtijeva značajno povećanje broja liječnika specijalista. Sam financijski učinak njihova zapošljavanja i educiranja nije dodatno analiziran, ali valja pretpostaviti da bi ugrozio isplativost provođenja mjera sekundarne prevencije u liječenju bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2.

U dijabetologiji su osmišljeni brojni simulacijski modeli koji proučavaju različite oblike šećerne bolesti.⁸³ Simulacijsko modeliranje omogućava uvid u promjene koje bi se dogodile u stvarnom sustavu prilikom promjena simuliranih na modelu ili modelom. Ono nam omogućava da interven-

ciju prvo testiramo, a zatim primjenjujemo, uz jasnu sliku njezinih pogodnosti i budućih povoljnih, ali katkad i nepovoljnih učinaka. Za troškovno rasterećenje hrvatskoga zdravstvenog sustava nužna je uspješna prevencija komplikacija, kao i provođenje mjera primarne prevencije kako bi se postiglo usporavanje rasta broja oboljelih općenito. Važnu ulogu imaju i oboljeli, kao ravnopravni partneri s pružateljima zdravstvenih usluga i sustavom u cjelini, koji trebaju prepoznati i svoje odgovornosti. Jedino dobro organiziranim i strukturiranim preventivnim akcijama na svim razinama može se uspostaviti, a možda i preuzeti, kontrola nad ovom javnozdravstvenom pošasti suvremenog čovječanstva, što bi morao biti i jedan od prioriteta suvremenih zdravstvenih sustava.

LITERATURA

- Roglic G, Unwin N. Mortality attributable to diabetes: Estimates for the year 2010. *Diabet Res Clin Pract* 2010;87(1):15–9.
- Roglic G, Unwin N, Bennett PH i sur. The burden of mortality attributable to diabetes: realistic estimates for the year 2000. *Diabet Care* 2005;28(9):2130–5.
- Preis SR, Hwang SJ, Coady S i sur. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009;119:1728–35.
- Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006;368:29–36.
- xxx. Diabetes and cardiovascular disease: time to act. Brussels: International Diabetes Federation; 2001. Dostupno na: <http://www.idf.org/webdata/docs/Diabetes%20and%20CVD.pdf>
- Fong DS, Aiello L, Gardner TW i sur. for the American Diabetes Association. Retinopathy in Diabetes. *Diabet Care* 2004;27(Suppl.1):s84–s87.
- Perneger TV, Whelton PK, Puddey IB, Klag MJ. End-stage renal disease attributable to diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1994;121:912–8.
- US Renal Data System, USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2012. Dostupno na: <http://www.usrds.org>.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA i sur. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Br Med J* 2000;321(7258):405–12.
- Adler AI, Stratton IM, Neil HA i sur. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *Br Med J* 2000;321:412–9.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. Ten-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577–89.
- Sarwar N, Gao P, Seshasai SR i sur. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215–22.
- United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–53.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP i sur. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–59.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J i sur. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T i sur. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–139.
- Duckworth W. VA Diabetes Trial (VADT) Update. New Orleans, LA, USA. American Diabetes Association's 69th Scientific Sessions 2009; Dostupno na: http://professional.diabetes.org/Congress_Display.aspx?TYP=9&SID=244&CID=60976
- Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC i sur. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in veterans affairs diabetes trial participants with lower calcified coronary atherosclerosis. *Diabetes* 2009;58:2642–8.
- United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *Br Med J* 1998;317:703–13.
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP i sur. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–1585.
- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–2016.
- Ryden L, Standl E, Bartnik M i sur. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88–136.
- Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993;13:322–38.
- CDC Diabetes Cost-effectiveness Group. Cost-effectiveness of intensive glycemic control, intensified hypertension control, and serum cholesterol level reduction for type 2 diabetes. *JAMA* 2002;287(19):2542–51.
- Zhou H, Isaman DJ, Messinger S i sur. A computer simulation model of diabetes progression, quality of life, and cost. *Diabet Care* 2005;28(12):2856–63.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1217–28.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The longterm incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995;102:7–16.
- Moss SE, Klein R, Klein BE. The incidence of vision loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1988;95:1340–8.
- Moss SE, Klein R, Klein BE. Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1994;101:1061–70.
- Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabet Care* 2006;29(7):1518–22.
- Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJ. Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabet Care* 1998;21(7):1071–5.
- Ramsey SD, Newton K, Blough D i sur. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabet Care* 1999;22(3):382–7.
- Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD. Medical risk factors in diabetic patients with foot ulcers and severe peripheral vascular disease and their influence on outcome. *J Diabetes Complications* 1992;6(3):167–74.
- Apelqvist J, Ragnarson-Tennvall G, Persson U, Larsson J. Diabetic foot ulcers in a multidisciplinary setting. An economic analysis of primary healing and healing with amputation. *J Intern Med* 1994;235(5):463–71.
- Apelqvist J, Larsson J, Agardh CD. Long-term prognosis for diabetic patients with foot ulcers. *J Intern Med* 1993;233(6):485–91.
- Schofield CJ, Libby G, Brennan GM, MacAlpine RR, Morris AD, Leese GP; DARTS/MEMO Collaboration. Mortality and hospitalization in patients after amputation: a comparison between patients with and without diabetes. *Diabet Care* 2006;29(10):2252–6.
- Parving HH. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study. *Br Med J* 1997;314:783–8.
- Ballard DJ, Humphrey LL, Melton LJ 3rd i sur. Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus: population-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes* 1998;37:405–12.
- Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS GROUP. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63(1):225–32.
- Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM; United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001;101(6):671–9.
- Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, Stratton IM, Matthews DR, Holman RR. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes. *Diabet Care* 2004;27(1):201–7.
- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339(4):229–34.
- Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC i sur. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000;102(9):1014–9.

44. *Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ i sur.* Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999;159(22):2661–7.
45. *Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH i sur.* Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA* 2007;298(7):765–75.
46. *Kothari V, Stevens RJ, Adler AI i sur.* Risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK prospective. *Diabetes study risk engine.* *Stroke* 2002;33:1776–81.
47. *Hier DB, Foulkes MA, Swiontoniowski M i sur.* Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction. *Stroke* 1991;22:155–61.
48. *Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE.* Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 1994;44(4):626–34.
49. *Briggs A, Sculpher M.* An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998;13(4):397–409.
50. *Poljičanin T, Metelko Ž, Šekerija M.* Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab. Izvješće za 2009. Zagreb: Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću; 2010.
51. *HZJZ.* Hrvatski zdravstvenostatistički ljetopis za 2009. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2010.
52. *Šarić T, Benković V, Poljičanin T, Stevanović R.* Cost of diabetes in Croatia. Impact of complications on the costs of type ii diabetes. ISPOR 14 th Annual European Congress Madrid, 2011: PDB31. <http://www.ispor.org/congresses/Spain1111/Posters3.aspx>
53. *Kokić S, Prašek M, Pavlič Renar I i sur.* Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. *MEDIX* 2011;17(Supl. 2):8–34.
54. *Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C i sur.* Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 6. Art. No.: CD008143.
55. *Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O.* Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(6):580–91.
56. *Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H, Pedersen O.* Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348(5):383–93.
57. *Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O.* Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353(9153):617–22.
58. *Gaede P, Valentine WJ, Palmer AJ i sur.* Cost-effectiveness of intensified versus conventional multifactorial intervention in type 2 diabetes: results and projections from the Steno-2 study. *Diabet Care* 2008;31(8):1510–5.
59. *Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S.* Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011;154(8):554–9.
60. *Stettler C, Allemann S, Juni P i sur.* Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006;152(1):27–38.
61. *Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S i sur.* Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009;373(9677):1765–72.
62. *Mannucci E, Mondami M, Lamanna C, Gori F, Marchionni N.* Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(9):604–12.
63. *Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB i sur; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD).* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35(6):1364–79. doi: 10.2337/dc12-0413. Epub 2012 Apr 19.
64. *IDF Clinical Guidelines Task Force, Global Guideline for Type 2 Diabetes.* International Diabetes Federation, 2012. Dostupno na: <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf>
65. *Kokić S, Prašek M, Pavlič Renar I i sur.* Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. *MEDIX* 2011;17(Supl 2):8–34.
66. *xxx.* Rezolucija o šećernoj bolesti, *Nar Nov* 70/2011.
67. *Poljičanin T, Metelko Ž, Šekerija M.* Analiza podataka CroDiab registra za 2011. godinu: Sveučilišna klinika Vuk Vrhovac; 2012. Dostupno na: www.idb.hr/crodiabweb.htm
68. *Metelko Z, Pavlič-Renar I, Poljičanin T, Szivovita L, Turek S.* Prevalence of Diabetes Mellitus in Croatia. *Diabet Res Clin Pract* 2008;81(2):263–7.
69. *Viana LV, Leitão CB, Grillo MD i sur.* Are diabetes management guidelines applicable in 'real life'? *Diabetol Metab Syndr* 2012;4(1):47.
70. *Assmann G, Schulte H, Cullen P, Neiss A, Bestehorn K.* Treatment of hyperlipidemia in primary practise in Germany: sub-group analyses from the 4E-registry with particular emphasis on men and women with diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabet* 2007;115(2):85–91.
71. *Banegas JR, López-García E, Dallongeville J i sur.* Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURICA study. *Eur Heart J* 2011;32(17):2143–52. doi: 10.1093/eurheartj/ehr080. Epub 2011 Apr 6.
72. *McGlynn EA, Asch SM, Adams J i sur.* The quality of health care delivered to adults in the United States. *N Engl J Med* 2003;348(26):2635–45.
73. *Braga M, Casanova A, Teoh H i sur; Diabetes Registry to Improve Vascular Events (DRIVE) Investigators.* Treatment gaps in the management of cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in Canada. *Can J Cardiol* 2010;26(6):297–302.
74. *Cheung BM, Ong KL, Cherny SS, Sham PC, Tso AW, Lam KS.* Diabetes prevalence and therapeutic target achievement in the United States, 1999 to 2006. *Am J Med* 2009;122(5):443–53.
75. *Gudbjörnsdóttir S, Cederholm J, Nilsson PM, Eliasson B; Steering Committee of the Swedish National Diabetes Register.* The National Diabetes Register in Sweden: an implementation of the St. Vincent Declaration for Quality Improvement in Diabetes Care. *Diabet Care* 2003;26(4):1270–6.
76. *Gitt AK, Juenger C, Jannowitz C, Karmann B, Senges J, Bestehorn K.* Guideline-oriented ambulatory lipid-lowering therapy of patients at high risk for cardiovascular events by cardiologists in clinical practice: the 2L cardio registry. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16(4):438–44.
77. *Poljičanin T, Šekerija M, Metelko Ž.* Šećerna bolest – epidemiološko stanje i javnozdravstvene aktivnosti u Hrvatskoj. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo*; 2011. [datum pristupa 07.10.2011.]; 7(28). Dostupno na: <http://www.hcjz.hr/old/clanak.php?id=14501>
78. *Šarić B, Brzović Šarić V, Vukas Z.* Liječenje dijabetičke retinopatije u Hrvatskoj. *MEDIX* 2009: 216–220.
79. *Attal N, Cruccu G, Haanpää M i sur; EFNS Task Force.* EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006;13:1153–69.
80. *Barada A, Vučković Rebrina S.* Neurološke komplikacije u šećernoj bolesti. *MEDIX* 2009;80/81:158–63.
81. *Čala S.* Hrvatski registar nadomještanja bubrežne funkcije. Izvješće za 2010., Zagreb; Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju, Dostupno na: http://www.hdndt.org/registar_hrmbf10.htm
82. *Kes P, Bašić-Jukić N.* Dijabetička nefropatija. *MEDIX* 2009;80/81:149–57.
83. *Mount Hood 4 Modeling Group.* Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting. *Diabet Care* 2007;30(6):1638–46.

