

Specifičnosti kontinuiranog mjerenja glukoze u tkivima u stanju šoka

Grulović, Anja

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:929006>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Anja Grulović

**Specifičnosti kontinuiranog mjerenja glukoze u
tkivima u stanju šoka**

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu, na Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma "Mladen Sekso", Kliničkog bolničkog centra „Sestre Milosrdnice“ pod vodstvom doc. dr. sc. Velimira Altabasa, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:

AGP – ambulantni profil glukoze, prema engl. *ambulatory glucose profile*

ATP – adenzin-trifosfat, prema engl. *adenosine triphosphate*

CEZIH – Centralni zdravstveni informacijski sustav Republike Hrvatske

CGM – kontinuirano mjerenje glukoze, prema engl. *continuous glucose monitoring*

COVID-19 – koronavirus 2019, prema engl. *Coronavirus disease 2019*

CroDiab – Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću

DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija

DM – dijabetes melitus

DM1 – dijabetes melitus tip 1

DM2 – dijabetes melitus tip 2

DNA – deoksiribonukleinska kiselina, prema engl. *deoxyribonucleic acid*

ECLS – vantjelesno održavanje života, prema engl. *extracorporeal life support*

ECMO – izvantjelesna membranozna oksigenacija, prema engl. *extracorporeal membrane oxygenation*

FDA – Američka Uprava za hranu i lijekove, prema engl. *Food and Drug Administration*

GAD – prema engl. *glutamic acid decarboxylase*

GDM – gestacijski dijabetes melitus

GLP-1 – glukagonu sličan peptid-1, prema engl. *glucagon-like peptide 1*

GLUT1 – transporter glukoze 1, prema engl. *glucose transporter 1*

GLUT2 – transporter glukoze 2, prema engl. *glucose transporter 2*

GLUT4 – transporter glukoze 4, prema engl. *glucose transporter 4*

GMI – indikator upravljanja glukozom, prema engl. *glucose management indicator*

GMI-HbA1c – indikator upravljanja glukozom minus (-) HbA1c, prema engl. *glucose management indicator minus (-) HbA1c*

HbA1c – glikolizirani hemoglobin A1c

HDL – lipoprotein velike gustoće, prema engl. *high-density lipoprotein*

HLA – prema engl. *human leukocyte antigen*

HLA-DQA – prema engl. *human leukocyte antigen, DQ alpha*

HLA-DQB – prema engl. *human leukocyte antigen, DQ beta*

IA-2 – prema engl. *islet antigen-2*

IA-2 β – prema engl. *islet antigen-2 β*

IABP – intraaortalna balon pumpa, prema engl. *intra-aortic balloon pump*

Ig-E – imunoglobulin E

IGF-1 – inzulinu sličan faktor rasta 1, prema engl. *insulin-like growth factor 1*

IL-6 – interleukin-6

isCGM – kontinuirano mjerenje glukoze uz povremeno skeniranje, prema engl. *intermittently scanned continuous glucose monitoring*

IQR – interkvartilni raspon, prema engl. *interquartile range*

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

LVEF – istisna frakcija lijevog ventrikula, prema engl. *left ventricular ejection fraction*

MAGE – srednja amplituda glikemijskih oscilacija, prema engl. *mean amplitude of glycemic excursions*

OGTT – oralni test opterećenja glukozom, prema engl. *oral glucose tolerance test*

pH – prema engl. *potential of hydrogen*

rtCGM – kontinuirano mjerenje glukoze u stvarnom vremenu, prema engl. *real-time continuous glucose monitoring*

SMV – srčani minutni volumen

SVR – sistemska vaskularna rezistencija

TAR – vrijeme provedeno iznad ciljnog raspona, prema engl. *time above range*

TBR – vrijeme provedeno ispod ciljnog raspona, prema engl. *time below range*

TIR – vrijeme provedeno unutar ciljnog raspona, prema engl. *time in range*

TNF- α – tumor nekrotizirajući faktor α

UKPDS - prospektivna studija o dijabetesu Ujedinjenog Kraljevstva, prema engl. *United Kingdom Prospective Diabetes Study*

UV – udarni volumen

VP – venski priljev

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija, prema engl. *World Health Organization*

SADRŽAJ:

SAŽETAK	
SUMMARY	
1. UVOD	1
2. CIRKULACIJSKI ŠOK	3
2.1. Fiziologija nastanka šoka	3
2.2. Patofiziološke promjene tijekom cirkulacijskog šoka	3
2.3. Stadiji cirkulacijskog šoka	4
2.3.1. Neprogresivni stadij	4
2.3.2. Progresivni stadij	5
2.3.3. Ireverzibilni stadij	5
2.4. Klinička slika cirkulacijskog šoka	6
2.5. Vrste šoka	6
2.5.1. Kardiogeni šok	6
2.5.2. Hipovolemijski šok	8
2.5.3. Distributivni šok	10
2.5.4. Opstruktivni šok	11
2.6. Posljedice cirkulacijskog šoka na razini organizma	12
3. METABOLIZAM GLUKOZE	13
4. KONTROLA GLIKEMIJE	16
4.1. Metode mjerenja glikemije	16
4.1.1. Mjerenje glukoze iz krvi	16
4.1.2. Kontinuirano mjerenje glukoze (CGM)	17
4.1.3. Ambulantni profil glukoze (AGP) očitani CGM-om	18
4.1.4. Glikolizirani hemoglobin (HbA1c)	19
4.1.5. Drugi biljezi kvalitete regulacije glukoze u krvi	20
5. STRESNA HIPERGLIKEMIJA	21
5.1. Stresna hiperglikemija kao odgovor organizma na cirkulacijski šok	21
5.2. Dijagnoza stresne hiperglikemije	23
5.3. Liječenje stresne hiperglikemije	24
6. DIJABETES MELITUS I CIRKULACIJSKI ŠOK	26
7. OSTALI POREMEĆAJI GLIKEMIJE I ŠOK	29
7.1. Hipoglikemija	29
8. POREMEĆAJI GLIKEMIJE I ISHODI	31
9. NEDOSTATCI CGM-a	34

10.	ZAKLJUČAK	36
11.	ZAHVALE	37
12.	LITERATURA	38
13.	ŽIVOTOPIS	50

SAŽETAK

Specifičnosti kontinuiranog mjerenja glukoze u tkivima u stanju šoka

Autor: Anja Grulović

Cirkulacijski šok životno je ugrožavajuće stanje obilježeno smanjenim protokom krvi, kisika i hranidbenih tvari do tkiva i organa te smanjenim otplavlivanjem razgradnih metaboličkih produkata iz perifernih tkiva. Prema etiologiji, cirkulacijski šok dijeli se u kardiogeni, hipovolemijski, distributivni i opstruktivni šok. Tijekom šoka događaju se različiti patofiziološki procesi u organizmu koji katkad rezultiraju poremećajem metabolizma glukoze. Poremećaji metabolizma glukoze poput različitih oblika šećerne bolesti, predijabetesa, stresne hiperglikemije i hipoglikemije mogu povećati rizik od smrtnog ishoda u kritično oboljelih pacijenata. U posljednjih nekoliko godina razvio se uređaj za kontinuirano mjerenje glukoze koji se može ugraditi pacijentima oboljelim od šećerne bolesti. Zbog poboljšanja praćenja varijabilnosti u vrijednosti glukoze kod pacijenata sa šećernom bolešću u stvarnom vremenu, uređaj za kontinuirano mjerenje glukoze predstavlja budućnost praćenja promjena glukoze kod kritično oboljelih pacijenata nakon šoka. Njegova bi primjena omogućila praćenje vrijednosti glukoze svake minute te precizniju primjenu terapije radi očuvanja urednih vrijednosti glukoze. Njegovom primjenom smanjile bi se hipoglikemijske i hiperglikemijske epizode kod pacijenata koje koreliraju s lošijim ishodom. Iako još uvijek ne postoje točno određene smjernice koje definiraju raspon glukoze u tkivima kod ove subpopulacije pacijenata, uređaj za kontinuirano mjerenje glukoze omogućio bi individualizirani pristup održavanja razine glukoze svakog pacijenta.

Ključne riječi: cirkulacijski šok, stresna hiperglikemija, hipoglikemija, smrtni ishod, uređaj za kontinuirano praćenje glukoze

SUMMARY

Continuous tissue glucose monitoring in patients in a state of shock

Author: Anja Grulović

Circulatory shock is a life-threatening condition characterized by reduced blood flow, lowered oxygen and nutrients supply to peripheral tissues and a decreased removal of metabolic products from peripheral tissues. According to its etiology, circulatory shock is classified into cardiogenic, hypovolemic, distributive and obstructive shock. During shock, various pathophysiological processes occur in the body, sometimes resulting in glucose metabolism disorders. Glucose metabolism disorders, such as different forms of diabetes mellitus, prediabetes, stress-induced hyperglycemia and hypoglycemia can increase the risk of mortality in critically ill patients. In recent years, a continuous glucose monitoring device has been developed that can be implanted in patients with diabetes. Due to its improvement in tracking glucose variability in real-time for patients with diabetes, the continuous glucose monitoring device represents the future of monitoring glucose changes in critically ill patients after shock. Its application would allow minute-by-minute monitoring of glucose levels and more precise therapy to maintain normal glucose values. Its use would reduce hypoglycemic and hyperglycemic episodes in patients, which correlate with poorer outcomes. Although there are no precisely defined guidelines defining the range of glucose levels in tissues for this subpopulation of patients, the continuous glucose monitoring device would enable an individualized approach to maintaining each patient's glucose levels.

Keywords: circulatory shock, stress hyperglycemia, hypoglycemia, mortality, continuous glucose monitoring device

1. UVOD

Šok je klinički entitet obilježen poremećajem i kolapsom cirkulacije koji dovodi do smanjenog protoka krvi, kisika i nutrijenata prema tkivima i organima te smanjenim otplavlivanjem razgradnih metaboličkih produkata iz perifernih tkiva. Rezultat je tih promjena hipoksija organizma, tkivna hipoperfuzija i zatajivanje organa. Time se povećava vjerojatnost smrtnog ishoda (1). Iako su prvotno sve novonastale promjene u stanju šoka reverzibilne, s vremenom postaju ireverzibilne. Zato je važno prepoznati etiologiju i vrstu šoka te sukladno tome započeti s ranom terapijom. Prema etiologiji razlikuju se četiri vrste šoka: kardiogeni, hipovolemijski, distributivni i opstruktivni šok (2).

Stanje šoka obilježeno je različitim fluktuacijama u vrijednostima glukoze izmjerenih iz krvnog uzorka. Uzrok je disregulacije metabolizma glukoze pojačana sekrecija hormona kao što su kateholamini, glukagon, glukokortikoidi, hormon rasta i proizvodnja citokina. Oni doprinose kemijskim reakcijama na razini stanica te uzrokuju pojačanu proizvodnju glukoze u jetri i njezino otpuštanje u krvotok. Povećava se stupanj inzulinske rezistencije koja predstavlja dodatni čimbenik koji doprinosi povišenim vrijednostima glukoze u krvi (3). Kada je tijelo u stanju šoka, doživljava različite patofiziološke promjene, npr. disregulaciju razine glukoze koja se definira kao glukozna varijabilnost.

U jedinicama intenzivnog liječenja (JIL), kod pacijenata koji razviju šok, jedan od češćih nalaza je hiperglikemija i hipoglikemija koje se statistički povezuju s lošijom prognozom i većim brojem smrtnih ishoda (4). Primjena uređaja za kontinuirano mjerenje glukoze (CGM) kod bolesnika u šoka omogućuje trenutačno praćenje vrijednosti glukoze u tkivu i regulaciju promjena raspona glukoze koji bi mogli rezultirati neželjenim ishodom za vrijeme liječenja pacijenata. Uređaj za CGM ubraja se u metodu koja koristi minimalno invazivni pristup mjerenju glukoze. Senzor se postavlja unutar supkutanog tkiva i uz pomoć uzorka intersticijske tekućine bilježi promjene razine glukoze. Takve promjene bilježe se svaku minutu, što uvelike omogućava precizniju primjenu terapije i smanjuje moguće visoke i niske raspone u vrijednostima glukoze (5).

Navedeni pristup CGM poboljšava zdravstvenu skrb u pacijenta tijekom šoka. Cilj je smanjiti hiperglikemijske i hipoglikemijske epizode koje često imaju učinke na lošiji klinički ishod kod pacijenata u JIL-u (6).

Integracija primjene uređaja za CGM u svakodnevnu uporabu, kod bolesnika u stanju šoka, predstavlja budućnost novog razdoblja u kojem liječnici i ostalo medicinsko osoblje imaju mogućnost pravodobne primjene terapije radi eventualne korekcije izmjerenih razina glukoze.

2. CIRKULACIJSKI ŠOK

2.1. Fiziologija nastanka šoka

Cirkulacijski šok stanje je obilježeno smanjenim protokom krvi, kisika i hranjivih tvari prema tkivima i organima koji ih koriste za svoje nutritivne potrebe i izvor energije. U podlozi tog stanja nalaze se promjene u srčanom minutnom volumenu (SMV) zbog poremećaja učinkovitosti i rada srca kao srčane pumpe te smanjeni venski priljev (VP) (7). Oni svojim vrijednostima pridonose održavanju arterijsko-venske razlike tlakova na razini stanica. Naposljetku smanjena razlika među tlakovima smanjuje dotok krvi na razini stanica. Stanicama je, zbog nedostatka hranidbenih tvari i kisika, onemogućeno stvaranje energije te posljedično umiru. Takve promjene rezultiraju zatajenjem organa te potpunim slomom organizma i smrti pacijenta (8). Šok može nastati i kod uobičajenih i povišenih vrijednosti SMV-a. Ta su stanja povezana s povećanim metaboličkim potrebama stanica za energijom i stanjima u kojima je poremećena prokrvljenost tkiva (7). Pacijent u stanju šoka uglavnom ima niske, ali može imati normalne i povišene vrijednosti krvnog tlaka (2).

2.2. Patofiziološke promjene tijekom cirkulacijskog šoka

Uslijed cirkulacijskog šoka događaju se različiti patofiziološki procesi u organizmu koji su rezultat promjena vrijednosti SMV-a i/ili udarnog volumena (UV). Te promjene koreliraju s vrijednostima arterijsko-venske razlike u tlakovima. Pritom nastaju poremećaji u prijenosu kisika i nutrijenata iz krvi u stanice. Navedeni događaji dovode do aktivacije kompenzacijskih mehanizama koji nastoje održati uvjete homeostaze u organizmu. Dovode i do specifičnog hormonskog odgovora. Svrha aktivacije adaptivnih mehanizama očuvanje je normalnog protoka krvi do tkiva i organa te sprječavanje hipoperfuzijske i hipoenergetske epizode koje uzrokuju smrt stanica (8).

Tkivna perfuzija i vrijednost arterijskog tlaka određeni su dvama parametrima: sistemskom vaskularnom rezistencijom (SVR) i SMV-om. Arterijski je tlak umnožak SMV-a i SVR-a, pri čemu se vrijednost SMV-a računa kao umnožak frekvencije rada

srca i UV-a. UV određen je srčanom kontraktilnošću, preopterećenjem i naknadnim srčanim opterećenjem. SVR je obilježen duljinom krvne žile, viskoznošću krvi i promjerom krvne žile. Promjene u tim vrijednostima mogu korelirati s pojavom hipotenzije i razvojem šoka. Kardiogeni šok, hipovolemijski i kasni stadiji opstruktivnog šoka karakterizirani su smanjenim vrijednostima SMV-a i posljedičnim povećavanjem SVR-a, a distributivni je šok obilježen smanjenom vrijednošću SVR-a i kompenzatornim povećanjem SMV-a. U nekim slučajevima distributivnog šoka vrijednosti SVR-a i SMV-a mogu biti snižene (2).

Smanjeni protok krvi i perfuzija stanica uzrokuju celularnu hipoksiju koja uzrokuje poremećaj ionskih kanala na staničnoj membrani i gubitak integriteta stanične membrane. Uz to, nastaje unutarstanični edem te dolazi do prelaska unutarstaničnog sadržaja u ekstracelularni prostor i promjena u pH vrijednosti unutar stanica. To stanje očituju se pojavom acidoze, disfunkcijom staničnog endotela i povišenjem serumskih vrijednosti laktata (2). Osim navedenog, oksidativni stres dovodi do oštećenja mitohondrija, koji otpušta alamine, mitohondrijsku DNA i formil peptide u izvanstanični prostor, koji mogu aktivirati neutrofile i uzrokovati daljnje ozljede tkiva (9).

2.3. Stadiji cirkulacijskog šoka

2.3.1. Neprogresivni stadij

Tijekom neprogresivnog stadija, zbog pada u vrijednosti arterijsko-venske razlike u tlakovima i smanjenja protoka krvi, aktiviraju se tlačni i volumni receptori te kemoreceptori. Njihovom stimulacijom pobuđuje se autonomni živčani sustav, prvenstveno simpatikus koji utječe na funkciju nadbubrežne žlijezde. Aktivacijom nadbubrežne žlijezde otpuštaju se hormoni adrenalin i noradrenalin koji aktiviraju periferne receptore te uzrokuju vazokonstrikciju krvnih žila, povećanje VP-a i SMV-a. Također, u organizmu se aktivira i endokrini sustav koji sa simpatikusom uspostavlja centralizaciju krvotoka (8). Tako organizam različitim mehanizmima nastoji održati uredne vrijednosti SMV-a i vrijednosti tlakova s ciljem potpunog ozdravljenja pacijenta bez primjene terapije (7).

2.3.2. Progresivni stadij

Progresivni stadij obilježen je nemogućnošću organizma da održi uvjete homeostaze u organizmu. Pri tome se mijenja tonus sfinktera malih krvnih žila. Nusprodukti anaerobnog metabolizma utječu na relaksaciju i smanjenje tonusa predkapilarnog sfinktera, a tonus je postkapilarnog sfinktera očuvan. Krv se zadržava u kapilarnom sustavu što utječe na promjene u vrijednostima unutarnjih sila u kapilarama. To pogoduje izlasku tekućine u međustanični prostor. Razvija se intravaskularna hipovolemija te se aktivira niz kaskadnih reakcija koje dodatno pospješuju neravnotežu u cirkulaciji. Tonus postkapilarnog sfinktera popušta i prelazi u takozvani ireverzibilni stadij. Padom vrijednosti arterijskog tlaka dodatno slabi funkcija miokarda. Smanjenjem protoka krvi prema miokardu povećava se vjerojatnost za smrtnim ishodom pacijenta (8). Progresivni je stadij bitno prepoznati na vrijeme te primijeniti terapiju. Ako se ne tretira, pacijent može brzo umrijeti (7).

2.3.3. Ireverzibilni stadij

Ireverzibilni stadij završni je stadij cirkularnog šoka. Aktivirani mehanizmi razvijaju začarani krug te zajedničkim djelovanjem rezultiraju potpunim slomom funkcije organizma i višestrukim organskim zatajivanjem. Naime, u tom stadiju nastaju progresivne disfunkcionalne promjene na razini stanice i tkiva koje se ne mogu popraviti niti zaustaviti medicinskim intervencijama. Zato implementacija terapijskih postupaka u navedenome stadiju ne pospješuje napredak u liječenju pacijenata (7,8).

2.4. Klinička slika cirkulacijskog šoka

Prilikom kliničkog pregleda pacijenta, moguće je uočiti nekoliko specifičnosti u anamnezi i statusu. Dok u anamnezi možemo zabilježiti poremećaj rada bubrega s razvojem oligurije ili anurije, u statusu vitalnih parametara nalazimo sljedeće promjene: tahikardija, tahipneja, oslabljeni periferni arterijski puls, arterijska hipotenzija, hipotermija, kožu koja je blijeda i vlažna na dodir, uz eventualni razvoj poremećaja stanja svijesti (8).

Od laboratorijskih nalaza ističe se metabolička acidoza i povišene vrijednosti laktata (8).

2.5. Vrste šoka

Prema kliničkoj klasifikaciji šoka, razlikuju se četiri kategorije: kardiogeni, hipovolemijski, distributivni i opstruktivni šok. Razlikuju se s obzirom na način nastanka, patofiziologiju te pristup i metode liječenja (10). U JIL-u, septički šok koji je podtip distributivnog šoka najčešći je oblik šoka među pacijentima. Sljedeći su kardiogeni i hipovolemijski šok dok je opstruktivni šok najrjeđi tip šoka u JIL-u (11)

2.5.1. Kardiogeni šok

U podlozi kardiogenog šoka bolesti su srca i koronarnih krvnih žila. Etiološki se dijele u tri podskupine: kardiomiopatski, aritmogeni i mehanički kardiogeni šok. Kardiomiopatski podtip šoka podrazumijeva oslabljenu funkcija srca te smanjenu sposobnost miokarda da adekvatno isporučuje krv. Infarkt miokarda i dilatacijska kardiomiopatija, ozljede srca, miokarditis, uznapredovali stadij septičkog šoka, produljena ishemija srca i upotreba beta blokatora su stanja koja dovode do razvoja kardiomiopatskog šoka. Tahiaritmije i bradiaritmije glavni su uzroci nastanka aritmogenog kardiogenog šoka. Bolesti srčanih zalistaka, posebice valvularna stenoza i insuficijencija, uzrokuju mehanički podtip kardiogenog šoka (2).

Autor Luis Martin-Villen i suradnici (12) 2023. godine navode da je zatajivanje srca jedan od najčešćih uzroka nastanka kardiogenog šoka. Također, dokazano je da je u 14 % do 16 % pacijenata koji su bili zaprimljeni u JIL-u dijagnosticirano zatajivanje srca, a njihova je smrtnost iznosila 30 % do 60 % (12). Unutar godine dana od inicijalne dijagnoze kardiogenog šoka, smrtnost iznosi 50 % do 60 % s najvišim postotkom smrtnosti unutar prvih 30 do 60 dana od trenutka postavljanja dijagnoze (13).

Osnovno je obilježje kardiogenog šoka disfunkcija rada miokarda, odnosno poremećaj rada „srčane pumpe“. Ovaj poremećaj nastaje uslijed oslabljene sistoličke i dijastoličke funkcije te je posljedica smanjenje istisne frakcije lijevog ventrikula (LVEF). Navedene promjene smanjuju SMV-a što snižava arterijski tlak. Potonje smanjuje protok krvi koronarnim žilama što uzrokuje dodatno opterećenje i slabljenje miokarda te začaranog kruga obilježenog daljnjim padom vrijednosti arterijskog tlaka. Progresijom hipoperfuzije organa i tkiva može doći do višeorganskog zatajivanja (14).

Organizam nastoji odgovoriti na promjene nastale uslijed šoka. Tijekom „prilagodbe“ na novonastalo stanje, u organizmu moguć je nastanak stresne hiperglikemije kao i hipoglikemije.

Razlikujemo dvije vrste kriterija za postavljanje dijagnoze kardiogenog šoka. Prema kliničkim kriterijima dijagnoza se postavlja na temelju vrijednosti sistoličkog tlaka <90 mmHg u trajanju duljem od 30 minuta, kliničkim znakovima hipoperfuzije perifernih organa i laboratorijskim izmjerenim vrijednostima laktata >2 mmol/L. Hemodinamski kriteriji za postavljanje dijagnoze kardiogenog šoka su vrijednost Fickovog srčanog indeksa $<1,8$ l/ml/m² prije, odnosno $<2,1$ l/ml/m² pri terapiji s inotropnim ili vazopresornim lijekovima, vršni pulmonalni kapilarni tlak >15 mmHg, vrijednost izlazne snage srca $<0,6$ W i indeks pulsacije plućne arterije $<1,0$ (15).

Pojavljaju se specifični simptomi kao agitiranost, smanjena diureza, hladni ekstremiteti i poremećaji stanja svijesti (11). Periferni je puls oslabljen, brz i nepravilan ako se radi o aritmiji. Prisutna je distenzija jugularne vene i auskultatorno

oslabljeni srčani tonovi uz moguću pojavu S3 i S4 tonova. U uvjetima prevelikog volumnog opterećenja, izraženi su periferni edemi (16). Smrt nastaje zbog hemodinamske nestabilnosti, višestrukog organskog zatajivanja ili uslijed sistemske infekcije (11).

Terapijski postupci ovise o etiologiji kardiogenog šoka i o promjenama u laboratorijskim nalazima. Cilj je terapijskih postupaka poboljšati vrijednost SMV-a i spriječiti oštećenja organa. Razlikujemo vazoaktivne lijekove čija primjena ovisi o kliničkim osobinama, laboratorijskim nalazima i o kliničkom statusu pacijenta. Noradrenalin se primjenjuje kod pacijenata kod kojih su niske vrijednosti arterijskog tlaka dok dobutamin poboljšava srčanu kontraktilnost i povećava vrijednost SMV-a. Kod pacijenata bez znakova volumne kongestije, primjenjuje se nadoknada tekućine fiziološkom otopinom ili otopinom Ringerovog laktata (16). Zato primjena vazoaktivnih i inotropnih lijekova poboljšava hemodinamsku stabilnost. U slučaju izostanka odgovora na terapiju, primjenjuju se uređaji za mehaničku potporu cirkulacije poput intraaortne balon pumpa (IABP) i izvantjelesne membranozne oksigenacije (ECMO) (17).

Modernizacijskim pristupom u liječenju kardiogenog šoka nastoji se smanjiti mortalitet pacijenta, no usprkos tome je visok. Danas postoje terapijski protokoli koji se upotrebljavaju u liječenju i u širokoj su primjeni u bolničkoj terapiji bolesnika (18). Rano postavljena dijagnoza, primjena terapije te prepoznavanje uzroka nastanka šoka uz suradnju multidisciplinarnog tima liječnika povećava šansu za preživljenjem pacijenata (19).

2.5.2. Hipovolemijski šok

Hipovolemijski šok nastaje zbog smanjenja intravaskularnog volumena krvi. Dijeli se u dva podtipa: hemoragijski i nehemoragijski hipovolemijski šok. Hemoragijski hipovolemijski šok rezultat je gubitka krvi uslijed traume, krvarenja iz gastrointestinalnog trakta, a rjeđe nastaje kao komplikacija nakon i/ili tijekom operativnog zahvata. Također, gubitak krvi nastaje uslijed ruptуре aneurizme, ruptуре abdominalne aorte, ijtrogeno ili zbog ginekoloških komplikacija. Nehemoragijski

podtip obilježen je gubitkom tekućine i elektrolita tijekom gastrointestinalnih poremećaja (povraćanje, dijareja), bubrežnih komplikacija, kožnih ozljeda (opeklina) te gubitcima tekućine u „treći“ prostor uslijed traume, ciroze jetre ili pankreatitisa (2).

Trauma je vodeći uzrok smrti u djece i odraslih do 44. godine. Mehanizam smrti kod traumatiziranih bolesnika u 40 % je slučajeva hipovolemijski šok (20,21).

Osim podjele na hemoragijski i nehemoragijski podtip šoka, moguća je i podjela hipovolemijskog šoka u četiri drugačije podskupine. To su hemoragijski šok uslijed akutnog krvarenja bez ozljede mekog tkiva, traumatski hemoragijski šok zbog ozljede mekog tkiva, krvarenja i otpuštanja medijatora upale, hipovolemijski šok koji nastaje kroničnim smanjenjem volumena plazme bez aktivnog krvarenja te traumatski hipovolemijski šok nastao uslijed oštećenja mekog tkiva i otpuštanja medijatora upale bez aktivnog krvarenja (10).

Simptomi hipovolemijskog šoka su: slabost, bljedoća, hladni dlanovi, tahikardija, hipotenzija, poremećeno stanje svijesti i znakovi dehidracije u vidu žeđi i suhoće usta (22).

Četiri su stadija hipovolemijskog šoka. U prvom stadiju gubitak tekućine iznosi 15 % od ukupnog volumena, a vrijednosti su arterijskog tlaka i srčane frekvencije očuvane. U drugom je stadiju gubitak 15 % do 30 % ukupnog volumena tekućine, raste srčana frekvencija i javlja se tahipneja. Treći stadij karakteriziran je gubitcima od 30 % do 40 % ukupnog volumena tekućine te padom arterijskog tlaka, tahikardijom i tahipnejom. U posljednjem stadiju gubitci tekućine iznose iznad 40 % ukupnog volumena tekućine uz hipotenziju, tahikardiju i tahipneju (23).

Intravenska nadoknada volumena s fiziološkom otopinom ili otopinom koloida, zaustavljanje izvora krvarenja kompresijom te liječenje osnovnog uzroka krvarenja predstavljaju osnovne načine liječenja kod pacijenata s hipovolemijskim šokom (10).

2.5.3. Distributivni šok

Distributivni ili vazodilatacijski šok nastaje uslijed generalizirane vazodilatacije i smanjene perfuzije tkiva i organa. Nastaje zbog poremećaja tonusa krvnih žila i poremećaja u permeabilnosti krvnih žila gdje dolazi do izlaska krvi iz intravaskularnog prostora u intersticij. Ostali su uzroci distributivnog šoka: adrenalna insuficijencija, prekomjerno korištenje lijekova poput blokatora kalcijevih kanala i hidralizina koji djeluju kao vazodilatatori (24). Razlikuju se tri podtipa distributivnog šoka: anafilaktički šok, septički šok i neurogeni šok (10,24)

Septički šok je najčešći oblik distributivnog šoka, a u 50 % slučajeva uzrokuje smrt pacijenata zaprimljenih na hitni medicinski prijem dok se anafilaktički šok nalazi na drugom mjestu (24,25).

Prema Trećem međunarodnom konsenzusu iz 2016. godine, septički šok je podtip distributivnog šoka u kojem se zbog stanične, metaboličke i cirkulacijske abnormalnosti povećava rizik za smrtni ishod. Dijagnoza se postavlja na temelju povišenog serumskog laktata >2 mmol/L, izostanka hipovolemije i kod primjene vazoaktivnih lijekova za održavanje srednjeg arterijskog tlaka ≥ 65 mmHg (26).

Anafilaktički šok alergijska je reakcija posredovana imunoglobulinom E (Ig-E) . Anafilaksija je akutna sistemska reakcija organizma nastala otpuštanjem medijatora upale iz stanica mastocita i bazofila kao odgovor na alergen (2).

Neurogeni šok nastaje kod pacijenata s teškim ozljedama mozga i kralježničke moždine disregulacijom autonomnog živčanog sustava, smanjenjem vaskularne rezistencije i poremećajem tonusa živca vagusa. Također, hipovolemija i poremećaj rada miokarda doprinose nastanku neurogenog šoka (2).

Simptomi su distributivnog šoka: tahipneja, tahikardija, hipotenzija, oligurija s progresijom u anuriju, povišena tjelesna temperatura koja je specifičnija za septički podtip šoka, poremećaji stanja svijesti te moguća pojava perifernih edema (27).

Najvažniji čimbenici nastanka distributivnog šoka čine upalni citokini koji djeluju na krvne žile te uzrokuju vazodilataciju, povećavaju kapilarnu propusnost i dovode do razvoja kardiomiopatije. U početku se aktiviraju homeostatski mehanizmi i otpuštaju se katekolamini i kortizol koji uzrokuju vazokonstrukcije krvnih žila. Tijekom neurogenog šoka gubi se mogućnost adekvatnog odgovora autonomnog živčanog sustava na šok (24).

Terapija je u distributivnom šoku nadoknada volumena tekućine, razrješavanje primarnog problema koji je uzročno-posljedično doveo do razvoja šoka te primjena vazoaktivnih lijekova. Također, potrebno je pridržavati se smjernica u kojima su navedeni terapijski protokoli ovisni o etiologiji distributivnog šoka (28).

2.5.4. Opstruktivni šok

Najčešći su uzroci opstruktivnog šoka ekstrakardijalni poremećaji koji ometaju normalan rad srca i smanjuju VP u desni ventrikul. Prema etiologiji razlikuju se dvije kategorije: mehanički i pulmonalno-vaskularni uzroci (2). Iako su kliničke slike opstruktivnog i kardiogenog šoka slične, razlikuju se u terapiji (10).

Plućna embolija i teška plućna hipertenzija ubrajaju se u pulmonalno-vaskularne uzroke nastanka opstruktivnog šoka. Uz to, ubraja se i stenoza trikuspidalnog i pulmonalnog ušća. Vazoaktivni medijatori serotonin i tromboksan mogu uzrokovati vazokonstrukciju pulmonalnih krvnih žila te opstruktivni šok. Desnostrano je srčano popuštanje posljedica nemogućnosti održavanja tlakova u srčanim komorama zbog povećane pulmonalne vaskularne rezistencije. Mehanički su uzroci opstruktivnog šoka tenzijski pneumotoraks, perikardijalna tamponada, konstruktivni perikarditis i restriktivna kardiomiopatija. Klinički se pacijenti manifestiraju sa znakovima hipovolemijskog šoka zbog smanjenja srčanog predopterećenja (engl. *preload*). Kasnije dolazi do srčanog popuštanja (2).

U opstruktivnom šoku, kao i u drugim vrstama šoka, bitno je pravovremeno prepoznavanje i započinjanje s liječenjem. Prilikom nadoknade tekućine treba biti pažljiv jer prekomjerni volumen dovodi do pulmonalnog edema. Prema smjernicama Europskog kardiološkog društva smatra se da je poželjno primjenjivati norepinefrin koji ima funkciju vazopresora u pacijenata kod kojih je plućna embolija uzrok opstruktivnog šoka (29). Različita su mišljenja oko primjene inotropnih lijekova. S jedne strane mogu uzrokovati aritmije i vazodilataciju, a s druge strane povećanje SMV-a kod pacijenata s opstruktivnim šokom (30). Specifična terapija primjenjuje se prema različitim uzrocima nastanka opstruktivnog šoka.

2.6. Posljedice cirkulacijskog šoka na razini organizma

Posljedica je cirkulacijskog šoka višestruko zatajivanje organa. Smanjenim protokom krvi do perifernih tkiva i organa, povećava se hematokrit, nakupljaju se eritrociti i trombociti te dolazi do aktivacije koagulacijskog sustava pri čemu se razvija diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK). Tijekom DIK-a razvija se začarani krug u kojemu se prvo troše faktori koagulacije, a onda se zbog potrošnje faktora javlja krvarenje. U bubrezima nastaje prerenalno bubrežno zatajivanje te je moguć poremećaj stanja svijesti. Hipoenergetsko stanje u organizmu odgovorno je za promjene na razini stanica i njihovu smrt, što rezultira višestrukim organskim zatajivanjem. Tako se u plućima može razviti nekardiogeni edem pluća dok u sluznici želuca i u sluznici crijeva mogu nastati stresni ulkusi (8).

3. METABOLIZAM GLUKOZE

Glukoza je važan izvor energije dobivena razgradnjom složenih ugljikohidrata i metabolizmom proteina i triglicerida. Ima ulogu u sintezi različitih ugljikohidrata poput glikogena, riboze, deoksiriboze, galaktoze, glikolipida, glikoproteina i proteoglikana. Ulaskom glukoze u stanice sintetizira se molekula adenzin-trifosfat (ATP) koja je izvor energije ljudima. Jetra ima središnju ulogu u metabolizmu glukoze. Metabolizam glukoze sačinjava nekoliko složenih metaboličkih puteva, tj. glikolizu, glukoneogenezu, glikogenolizu i glikogenezu. Nakon jela povisuju se razine glukoze u krvi, a gušterača pojačano izlučuje inzulin te omogućava ulazak glukoze u stanice. Stanice proizvode energiju procesom glikolize dok se glikogenezom skladišti glukoza u jetri u obliku glikogena. Padom vrijednosti glukoze u krvi otpušta se glukagon koji pospješuje otpuštanje glukoze u krv. Niske vrijednosti glukoze aktiviraju hipotalamus koji pojačava aktivnosti autonomnog živčanog sustava, simpatikusa. Prolongiranom hipoglikemijom otpuštaju se kortizol i hormon rasta. U stanjima gladovanja glukoneogenezom, odnosno proizvodnjom glukoze iz supstrata koji nisu ugljikohidrati, i glikogenolizom, razgradnjom glikogena u glukozu održavaju se vrijednosti glukoze u krvi (31). Brojni hormoni upravljaju metabolizmom glukoze (32).

Dva su bitna hormona koja se izlučuju iz stanica gušterače. Inzulin je ujedno i najvažniji regulator glukoze u plazmi te se izlučuje iz β -Langerhansovih, a glukagon iz α -Langerhansovnih otočića u gušterači. Nakon jela, raste razina glukoze u krvi, što dovodi do ulaska glukoze putem glukoza transportera 2 (GLUT2) unutar β -stanica u gušterači. Metabolizira se procesom glikolize stvarajući energiju, odnosno ATP. Povišene vrijednosti ATP-a zatvaraju ATP-osjetljive kalijeve kanale u kojima dolazi do depolarizacije stanične membrane te otvaranja voltažnih kalcijevih kanala. Pritom ulaze ioni kalcija što uzrokuje egzocitozu vezikula sa sadržajem inzulina u krvotok. Vrijednosti izlučenog inzulina koreliraju s vrijednostima glukoze u krvotoku. Inzulin omogućava ulazak glukoze u mišiće, masno tkivo i jetru (33). Djeluje preko receptora glukoze transportera 4 (GLUT4), aktivirajući fosfoinozitol 3-kinazu/Akt put koji pojačava translokaciju GLUT4 receptora. Unos glukoze unutar stanica omogućava se putem fosforilacije glukoze enzimom heksokinaze, gdje je funkcija i

ekspresija heksokinaze II regulirana inzulinom (34). Inzulin u jetri djeluje na unos glukoze u stanice jetre i omogućava glikogenezu i glikolizu te inhibira lipolizu povećavajući lipogenezu kao i sintezu proteina (35). GLP-1 hormon stimulira izlučivanje inzulina iz gušterače (36).

Izlučivanje glukagona suprimirano je visokim vrijednostima glukoze i inzulina, a aminokiseline i masne kiseline imaju pozitivan učinak na njegovo izlučivanje. Somatostatin inhibira izlučivanje inzulina i glukagona dok amilin inhibira izlučivanje glukagona, odgađa pražnjenje želuca te pojačava osjećaj sitosti (37). Uloga je glukogena da povisi vrijednost glukoze u krvi. Potiče stimulaciju lipolize i lipidne oksidacije dok inhibira glikolizu i glikogenezu. Također, stimulira glikogenolizu i glukoneogenezu (38,39).

Glukokortikoidi stimuliraju glukoneogenezu u jetri, masnom tkivu i skeletnim mišićima. Smanjuju ulazak glukoze u stanice te uzrokuju hiperglikemiju i inzulinsku rezistenciju. Stimuliraju glikogenezu te se glikogen skladišti u jetri. U skeletnim mišićima osiguravaju glikogenolizu i inhibiraju sintezu glikogena. Imaju važnu ulogu u stresnim situacijama. Pritom održavaju vrijednosti glukoze u plazmi osiguravajući normalnu funkciju mozga (40). Kortizol ostvaruje učinke i na masno tkivo povećavajući lipolizu u subkutanom masnom tkivu ekstremiteta i smanjujući lipogenezu u subkutanom masnom tkivu, a povećavajući je u visceralnom masnom tkivu (41).

Hormon rasta izlučuje se iz somatotropnih stanica u adenohipofizi. Djelovanjem hormona iz hipotalamusa, stimuliraju se somatotropne stanice u adenohipofizi koje pulsativno izlučuju hormon rasta. Hormon rasta stimulira istoimene receptore u jetri i omogućava sintezu IGF-1 hormona (42). Djeluje na metabolizam ugljikohidrata, lipida i proteina (43). Njegovi učinci ostvaruju se direktno, ali i indirektno putem IGF-1 hormona. Potiče glikogenolizu, glukoneogenezu, uzrokuje lipolizu u bijelom masnom tkivu i inhibira učinke inzulina na metabolizam glukoze. Također, uzrokuje inzulinsku rezistenciju na periferiji (44). Hormon rasta smanjuje ulazak glukoze u masno tkivo dok u skeletnom mišiću povećava unos slobodnih masnih kiselina i stimulira lipoprotein lipazu. IGF-1 hormon ima učinke slične inzulinu. Zbog sličnosti u

njihovim receptorima postoji mogućnost vezanja IGF-1 hormona na receptore za inzulin. Sukladno tome, IGF-1 smanjuje koncentraciju glukoze u krvi (45).

Autonomni živčani sustav važan je u održavanju homeostaze glukoze. Parasimpatički i simpatički autonomni živčani sustav utječu na stimulaciju gušterače i izlučivanje inzulina te glukagona. Parasimpatikus stimulira β - Langerhansove stanice gušterače i povećava izlučivanje inzulina, a simpatikus smanjuje izlučivanje inzulina. Simpatikus povećava glukoneogenezu i glikogenolizu djelovanjem na jetru dok parasimpatikus stimulira glikogenezu. U skeletnim mišićima djelovanjem simpatikusa povećava se unos glukoze neovisno o inzulinu te njezino iskorištavanje. Masno je tkivo jedino pod utjecajem simpatikusa, točnije noradrenalin djeluje na β -adrenergične receptore i povećava unos glukoze u bijelo i smeđe masno tkivo te pojačava lipolizu. Djelovanjem simpatikusa povećava se koncentracija glukoze u krvi (36).

4. KONTROLA GLIKEMIJE

4.1. Metode mjerenja glikemije

Postoje dvije metode mjerenja glukoze. Jedna je metoda mjerenje glukoze iz krvi dok se drugom metodom mjeri vrijednost glukoze iz intersticijske tekućine. Prva metoda zastupljena je metoda koju rabe pacijenti oboljeli od dijabetesa melitusa (DM). CGM iz intersticijske tekućine daje obuhvatniju sliku vrijednosti glukoze u tjelesnim tekućinama s obzirom na kontinuirano praćenje njezine vrijednosti. Također, njegovi podatci se pohranjuju te pružaju uvid u grafikone vrijednosti glukoze, brzinu promjena vrijednosti glukoze, a neki od njih imaju sposobnost mjerenja ketona (46).

4.1.1. Mjerenje glukoze iz krvi

Uzorak krvi može se uzimati iz kapilarne krvi te iz venske krvi, odnosno iz plazme (47). Mjerenje glukoze u krvi bitno je kod pacijenata koji imaju DM i na inzulinskoj su terapiji. To mjerenje omogućava kvalitetnije doziranje inzulina te izbjegavanje hipoglikemije i/ili hiperglikemije (48).

Ponekad nastaju pogreške na mjerачu glukoze koje je potrebno prepoznati (48). Četiri su razloga za nastanak pogreške: poremećaji trakica za mjerenje glukoze, fizikalni i farmakološki čimbenici te pogreške u uporabi. Prilikom mjerenja odvijaju se elektrokemijske reakcije s glukoznom oksidazom ili s glukoznom dehidrogenazom, enzimima koji se nalaze na trakici. Trakice s glukoznom oksidazom jače reagiraju na prisutnost kisika, stoga bi se trebale koristiti prilikom uzimanja kapilarne krvi pacijenta s urednom saturacijom kisika. Ako dođe do reakcije između glukozne oksidaze i arterijske krvi, rezultati su na mjerачu glukoze podložni promjeni, odnosno mogao bi pokazivati lažno niske vrijednosti glukoze. Kada bi došlo do reakcije glukozne oksidaze s krvlju koja ima niske vrijednosti kisika, na mjerачu bi bile prikazane lažno visoke vrijednosti glukoze. Glukozna dehidrogenaza nije osjetljiva na kisik. Mjerачi za glukozu većinom imaju senzore koji prepoznaju temperaturne

promjene te pritom reagiraju na visoke temperature gdje se javlja greška na ekranu mjerača. Također, neki lijekovi i šećeri mogu interferirati s enzimima glukozna oksidaza i glukozna dehidrogenaza. Lijekovi koji stvaraju interakciju s glukoznom oksidazom su acetaminofen, L-dopa, tolazamid i askorbinska kiselina, no njihovi učinci su pretežito zanemarivi. Osim njih, trigliceridi i urična kiselina ostvaruju interakcije s enzimom. Ako triglicerid reagira s glukoznom oksidazom, na mjeraču glukoze bit će prikazane niže vrijednosti glukoze od stvarnih. Urična kiselina u interakciji s glukoznom oksidazom uzrokuje lažno povišene vrijednosti glukoze. Šećeri poput maltoze, galaktoze, ksiloze i ikodekstrina mogu ulaziti u interakciju s glukoznom dehidrogenazom i davati lažne vrijednosti glukoze. Ikodekstrin može rezultirati lažno visokim očitanim vrijednostima razine glukoze na mjeraču (47). Također, ograničenje mjerenja glukoze iz uzorka krvi je njezino mjerenje u točno određenom trenutku, gdje se tek djelomično može pratiti varijabilnost u vrijednostima glukoze (49).

Sustavno praćenje profila glukoze u krvi (višekratno određivanje razine glukoze tijekom dana u uvjetima natašte, te prije i nakon obroka) može dati dodatne informacije važne za titraciju doze i vrsta antidijabetičkih lijekova (48).

4.1.2. Kontinuirano mjerenje glukoze (CGM)

Uređaj za CGM bilježi vrijednost glukoze iz intersticijske tekućine koja korelira s vrijednostima glukoze u plazmi. Razlikuju se dva tipa CGM uređaja: rtCGM (engl. *real-time CGM*) i isCGM (engl. *intermittently scanned CGM*) (48).

Uređaj za CGM sastoji se od tri dijela. Prvi dio čini senzor, čije se elektrokemijske reakcije odvijaju preko glukozne oksidaze, a postavlja se unutar subkutanog masnog tkiva i bilježi vrijednosti glukoze iz intersticijske tekućine. Senzor se najčešće stavlja u nadlakticu ili u abdomen. Odašiljač je povezan sa senzorom i odašilje informacije na prijemnik ili na „pametni uređaj“. Zadnji dio je prijemnik ili „pametni uređaj“ koji omogućava praćenje glukoznih vrijednosti i njenih promjena. Uz to, omogućava uvid u povijest vrijednosti glukoze i različite statističke informacije vezane za glukoznu varijabilnost. Neki su uređaji povezani s inzulinskom pumpom te

tako odašilju informacije o vrijednosti glukoze, što omogućava inzulinskoj pumpi da reagira na povišene vrijednosti glukoze u stvarnom vremenu i isporuči inzulin (50).

RtCGM je uređaj koji kontinuirano mjeri glukozu u stvarnom vremenu. Razlikuju se nekoliko sustava koji se upotrebljavaju. U Europi se najčešće upotrebljavaju Dexcom G5 i Medtronic Enlite. Sastoje se od tri dijela: senzora koji se mijenja svakih 6 do 7 dana, odašiljača te „pametnog uređaja“ koji bilježi informacije vezano za vrijednosti glukoze. Neki od uređaja sadrže alarme koji mogu upozoriti pacijente o iznenadnim visokim ili niskim vrijednostima glukoze. Bilježe vrijednost glukoze svakih 5 minuta, no zahtijevaju mjerenje glukoze iz krvi dva puta dnevno radi kalibracije uređaja (49).

IsCGM je uređaj za povremeno isprekidano kontinuirano mjerenje glukoze, a dostupni sustavi zovu se Abbott Freestyle Libre Flash Glucose Monitoring i FreeStyle Libre 2 (48,49). Kontinuirano mjere glukozu svake minute te su tvornički kalibrirani, stoga nije potrebno mjeriti glukozu iz uzorka krvi s prsta (49). Osoba koja ima ugrađen ovaj senzor, mora imati i uređaj s kojim aktivno skenira senzor te na uređaju očitava vrijednost glukoze. Da bi se prikupile informacije o kretanju glukoze, najmanje svakih osam sati mora se provesti skeniranje (50).

Vrijeme koje je pacijent proveo u hipoglikemiji, vrijednosti hiperglikemije, frekvencija hipoglikemijskih događaja i glukozna varijabilnost mjere su dobivene uređajem za CGM. Tim mjerama možemo pretpostaviti koliki je rizik za razvoj komplikacija u pacijenata, u ovom slučaju oboljelih od DM-a (49).

4.1.3. Ambulantni profil glukoze (AGP) očitani CGM-om

AGP dio je nalaza koji se dobije očitanjem CGM-om. Za tumačenje vrijednosti koje se nalaze u AGP-u, potrebno je poznavati nekoliko pojmova. Oni su TIR (engl. *time in range*), TBR (engl. *time below range*) i TAR (engl. *time above range*). TIR je vrijeme u kojoj osoba provode u rasponu glukoze od 3,9 mmol/L do 10 mmol/L, za trudnice taj raspon iznosi od 3,5 mmol/L do 7,7 mmol/L. TBR predstavlja vrijeme u kojoj osoba provede u rasponu glukoze <3,9 mmol/L, za trudnice vrijedi <3,5 mmol/L. TAR je vrijeme u kojemu osoba provede pri vrijednostima glukoze >10

mmol/L, odnosno trudnice $>7,7$ mmol/L. AGP je izvješće koje sadržava statistički obrađene podatke o vrijednostima glukoze, odnosno koliko se, izraženo u postotku, tijekom CGM-a osoba nalazila ispod ili iznad zadanih ciljnih vrijednosti. Sadržava i grafičke prikaze koji daju uvid koliko se osoba u postotcima nalazila unutar vrijednosti TIR-a, TBR-a i TAR-a. Također, sadrži slikovni prikaz u obliku krivulja s kojih možemo očitati koliko je vremenski raspon glukoze u tkivima bio uredan, povišen ili snižen. Na slikovnome se prikazu posebno ističu tamniji i svjetliji pojas. Tamni pojas predstavlja interkvartilni raspon (IQR), pojas između 25. – 75. percentile, i prikazuje 50 % svih vrijednosti glukoze koje su najbliže središnjoj liniji te glukoznu varijabilnost koja se mijenja po danima. To su dnevni trendovi oscilacije vrijednosti glukoze koja je ovisna o lijekovima i obroku. Svjetli je pojas između 5. i 95. percentile. Vrijednosti glukoze, koje se bilježe u tom pojasu, mogu predstavljati probleme vezane za kontrolu glukoze tijekom dana. Na dnu AGP-a nalaze se prikazi dnevnih oscilacija glukoze po danima u mjesecu (51).

Prema kohortnom istraživanju, navodi se inverzna povezanost između TIR-a i mortaliteta kod kritično oboljelih pacijenata kod kojih je vrijednost glikiranog hemoglobina (HbA1c) $<6,5$ %. Dokazali su da je vrijednost TIR-a koja je manja od vrijednosti između 3,9 mmol/L i 10 mmol/L povezana s većim mortalitetom pacijenata tijekom 28 dana (52).

4.1.4. Glikolizirani hemoglobin (HbA1c)

HbA1c je indirektni biljeg koji označava prosječnu vrijednost glikemije u posljednja dva do tri mjeseca. Test se izvodi rutinski, svaka tri mjeseca kod pacijenata s DM-om, da bi se utvrdio glikemijski status, odnosno jesu li zadovoljeni ciljevi liječenja kod pacijenata. Poremećaj hemoglobina unutar eritrocita može utjecati na vrijednost HbA1c. To su stanja poput hemolitičke anemije, nedostatak glukoza-6-fosfat dehidrogenaze, transfuzija krvi, lijekovi koji utječu na eritropoezu, kronično bubrežno zatajivanje i trudnoća. Kod pacijenata oboljelih od srpaste anemije nije moguće mjeriti vrijednost HbA1c. Vrijednost HbA1c odraz je kretanja razine glukoze u krvi u posljednja dva do tri mjeseca kod pacijenta oboljelih od dijabetesa melitusa tip 1 (DM1) i dijabetesa melitusa tip 2 (DM2) (53). Međutim, primjena HbA1c ima svoja

ograničenja i nedostatke. Ta vrijednost ne odražava odstupanja u vrijednosti glukoze između dana i unutar samog dana niti stupanj dnevne varijabilnosti glukoze. Osim toga, smatra se nepouzdanim biljegom tijekom trudnoće (49).

Provedena je retrospektivna studija koja je dokazala da je veća varijabilnost u vrijednosti HbA1c povezana s većim rizikom za razvoj dijabetičkih komplikacija i višim kardiovaskularnim mortalitetom (54). Prema prospektivnoj studiji o dijabetesu Ujedinjenog Kraljevstva (UKPDS) iz 2000. godine utvrđena je povezanost incidencije kliničkih komplikacija i glikemije u pacijenata s DM2. U istraživanju je navedeno da smanjenje biljega HbA1c za 1 % rezultira smanjenjem svih rizika povezanih s DM-om za 21 %. Uz to, smanjuje se smrtnost povezana s DM-om za 21%, incidencije infarkta miokarda za 14 % i incidencija mikrovaskularnih komplikacija za 37 % (55).

4.1.5. Drugi biljezi kvalitete regulacije glukoze u krvi

Alternativno se rabe mjerenja serumskog fruktozamina i glikiranog albumina koji omogućuju uvid u glikemijski status u posljednja dva do četiri tjedna (53). Fruktozamin je mjera neenzimske glikacije proteina albumina, globulina i lipoproteina, a predstavlja ukupnu vrijednost glikiranih serumskih proteina, prvenstveno albumina koji je najzastupljeniji protein u serumu (53,56). Fruktozamin je glikoprotein koji nastaje kao rezultat kovalentne veze između šećera (glukoza, fruktoza) i ukupnih serumskih proteina, najčešće albumina, gdje posljedično nastaju ketoamini. Glikirani albumin odražava vrijednost ukupnog albumina koji je glikiran i smatra se komplementarnim markerom za dijabetes i može se koristiti kao marker za dijagnozu predijabetesa (53,57). Ti se biomarkeri mogu primjenjivati kod pacijenata kod kojih postoje ograničenja u korištenju i interpretaciji rezultata HbA1c (58).

5. STRESNA HIPERGLIKEMIJA

5.1. Stresna hiperglikemija kao odgovor organizma na cirkulacijski šok

Stresna hiperglikemija klinička je posljedica patofiziološkog adaptivnog odgovora organizma na stresni podražaj. Nastaje neovisno o ranije prisutnim poremećajima u regulaciji metabolizma glukoze, odnosno osoba ne mora bolovati od DM-a. Karakterizirana je povećanim kataboličkim metabolizmom koji rezultira povećanom proizvodnjom glukoze procesima glukoneogeneze i glikogenolize te smanjenim odgovorom perifernih tkivnih receptora na inzulin. Tijekom hospitalizacije pacijenata očituje se povišenim vrijednostima glukoze u plazmi (59). Povećana koncentracija glukoze u plazmi osigurava organizmu izvor energije koji je potreban za preživljavanje u nepovoljnim uvjetima nastalima u akutnoj bolesti. Također, smanjuje se potreba organizma za kisikom jer se smanjuje oksidacija masnih kiselina (60). Pacijenti kod kojih se razvila stresna hiperglikemija imaju povećani rizik za smrtni ishod (61,62).

Različite traume, patološka stanja poput šoka, operacije ili bilo kakvi drugi nefiziološki naponi dovode do promjena u energetske profilu organizma. Neuroendokrini sustav, imunološki sustav i citokini iz masnog potkožnog tkiva sudjeluju u odgovoru organizma na stresni događaj (63).

Stresni impulsi podražuju paraventrikularnu jezgru i locus coeruleus. Nakon aktivacije odašilju impulse za aktivaciju autonomnog živčanog sustava i imunološkog sustava te stvaraju učinak preko sprege hipotalamus-hipofiza. Posljedično se pojačava aktivnost simpatikusa što korelira s otpuštanjem hormona katekolamina iz srži nadbubrežne žlijezde. Naime, funkcijom sprege hipotalamus-hipofiza otpuštaju se hormoni koji svoje učinke ostvaruju putem perifernih receptora. Jedan od njih je adenokortikotropni hormon otpušten iz adenohipofize koji djeluje na otpuštanje kortizola. Također, učinak se ostvaruje djelovanjem na imunološki sustav, luče se citokini koji djeluju kao posrednici reakcije organizma na stresno stanje (63). Pojačano se luči glukagon, koji koči izlučivanje inzulina, iz stanica gušterače.

Stresni hormoni djeluju na nekoliko patofizioloških mehanizama u organizmu. Anabolički učinak i funkcije nevitarnih organa se smanjuju dok proizvodnja energije prelazi na katabolizam zbog djelovanja stresnih hormona i citokina (64). Stresni hormoni uzrokuju glukoneogenezu, glikogenolizu i inzulinsku rezistenciju na periferiji (3,65). Glukagon, kortizol i kateholamini djeluju na jetru potičući glukoneogenezu. Tako omogućuju povećano izlučivanje glukoze u cirkulaciji, a citokini, ponajprije TNF- α potiče proizvodnju glukagona i doprinosi glukoneogenezi (66). Osim navedenog citokina, IL-6 isto pridonosi glukoneogenezi (61). Hormon rasta uzrokuje povećanu glukoneogenezu i glikogenolizu u jetri i u bubrezima te potiče razvoj inzulinske rezistencije (45). Sudjeluje u smanjenju inzulinskih receptora na periferiji (60). Promjene u GLUT4 i u postreceptorskoj signalizaciji na inzulinskim receptorima na perifernom tkivu dovode do bitne evolucijske prilagodbe organizma, tj. inzulinske rezistencije na periferiji (67). Iako se navedenim zbivanjima smanjuje mogućnost unosa glukoze u tkiva preko GLUT4 transportnog receptora, regulacija na razini glukoza transportera 1 (GLUT1) receptora, koji nije ovisan o inzulinu, rezultira ranom apsorpcijom glukoze u skeletnim mišićima, krvnim žilama mozga i eritrocitima (65,67). Masne kiseline, koje imaju ulogu u povećanju glukoze i razvoju inzulinske rezistencije na periferiji, oslobađaju se lipolizom posredovanom stresnim hormonima (68).

Povišena koncentracija glukoze u krvi dovodi do promjena na razini stanica. Nastaju oštećenja mitohondrija i gubitak funkcije endotela, tj. stvaraju se slobodni kisikovi radikali i smanjuje se proizvodnja dušikovog oksida. Postoje i reakcije endotelnog retikuluma na stresni podražaj (69).

Nakon prestanka učinaka provocirajućih čimbenika, normalizira se odgovor simpatikusa, istodobno se smanjuje koncentracija stresnih hormona i citokina, a glukoza izmjerena u plazmi poprima uredne vrijednosti (60).

5.2. Dijagnoza stresne hiperglikemije

Stresna hiperglikemija nije nužno vezana uz DM. Naime, pacijenti koji boluju od DM-a, u akutnim stanjima mogu razviti stresnu hiperglikemiju kao i pacijenti koji nemaju dijagnozu DM-a. Zato je važno razlikovati povišene vrijednosti glukoze koje nastaju u sklopu bolesti i povišene vrijednosti glukoze koje su nastale tijekom reakcije organizma na akutno zbivanje. Potrebno je i razlikovati stresnu hiperglikemiju od prethodno nedijagnosticiranog DM-a. Da bismo navedeno razlikovali, nužno je izmjeriti vrijednosti HbA1c (70). Ako je HbA1c $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol), riječ je o DM-u. Ukoliko je vrijednost niža, pacijent nema dokazan DM. U tom slučaju možemo govoriti o stresnoj hiperglikemiji (71).

Ne postoje jasno definirani kriteriji za postavljanje dijagnoze stresne hiperglikemije. Bilježi se prolazno povišene vrijednosti glukoze kod pacijenata u stanju akutne bolesti (60). Prema smjernicama Američkog dijabetološkog društva iz 2024. godine, dijabetesom se smatra vrijednost HbA1c $\geq 6,5\%$, odnosno ako vrijednost glukoze koja je izmjerena natašte iznosi $\geq 7,0$ mmol/L dok vrijednost postprandijalno izmjerene glukoze dva sata nakon obroka iznosi $\geq 11,1$ mmol/L (71). Međutim, dijabetes je kronična bolest, a stresna hiperglikemija adaptivni je odgovor organizma na akutni stresni događaj te nije jedinstveno definirana.

Postoje radovi koji navode da se stresna hiperglikemija definira kada je vrijednost glukoze u plazmi $>11,1$ mmol/L, odnosno kada je vrijednost glukoze u plazmi $>13,3$ mmol/L tijekom akutne bolesti, u inače nedijabetičkih pojedinaca (72).

5.3. Liječenje stresne hiperglikemije

Bitna je korelacija između stresne hiperglikemije s težinom akutnog stresnog stanja, praćenje vrijednosti glukoze te održavanje optimalnih vrijednosti glukoze u krvi. Mnoga istraživanja ukazuju da velika varijabilnost u vrijednostima glukoze izmjerenim kod pacijenata koji se najčešće nalaze u JIL-u može utjecati na veću stopu mortaliteta kod pacijenata. Također je ustanovljeno da stresna hiperglikemija uzrokuje povećani morbiditet, veći rizik od infekcija, povećani broj komplikacija kao i prolongiranu hospitalizaciju kod pacijenata (73).

Istraživanja navode da je važno održavati vrijednosti glukoze u optimalnom rasponu jer tako smanjujemo težinu kliničkog tijeka kod kritično oboljelih pacijenata (74,75).

Smjernice Društva za intenzivnu medicinu objavljene 2024. godine navode da bi kod kritično oboljelih pacijenata kod kojih imamo hiperglikemiju, odnosno vrijednost glukoze u plazmi ≥ 10 mmol/L nakon dva uzastopna mjerenja, trebalo započeti s inzulinskom terapijom (75). Američko dijabetološko društvo i Američko društvo za kliničku endokrinologiju navode da bi se trebalo započeti s inicijalnom inzulinskom terapijom kada je vrijednost glukoze u plazmi ≥ 10 mmol/L (76,77).

Društvo za intenzivnu medicinu predlaže intravensku upotrebu inzulina za snižavanje vrijednosti glukoze. Također, ističe da bi bilo poželjno vrijednosti glukoze održavati između 7,8–11,1 mmol/L, a pacijenti bi što kraće smjeli imati vrijednosti glukoze između 4,4–7,7 mmol/L radi sprječavanja hipoglikemijskih epizoda. Intravenska kontinuirana primjena inzulina ima prednost nad intermitentnoj supkutanoj primjeni. Vrijednost glukoze bi se trebala nadzirati u intervalima kraćim od 1 sata, u obzir dolazi korištenje uređaja za CGM kod kritično oboljelih pacijenata (75). S tim uređajem bi se smanjile fluktuacije u vrijednosti glukoze (74). Provedena je meta-analiza autora Tomoaki Yatabe i suradnika (78) s ciljem određivanja optimalne koncentracije glukoze tijekom kontrole stresne hiperglikemije. Usporedili su četiri različite ciljne vrijednosti glukoze: $< 6,1$ mmol/L, 6,1–8 mmol/L, 8–10 mmol/L i > 10 mmol/L. U istraživanje su uključili 18.098 pacijenata iz 35 različitih studija kod kojih nije postojala značajna razlika u riziku od smrtnosti i infekcija. Iako tijekom

istraživanja nisu pronađene značajne razlike u riziku od smrtnosti i infekcija kod četiri ciljna raspona glukoze u krvi u kritično oboljelih pacijenata, pokazalo se da su ciljne vrijednosti <6,1 mmol/L i 6,1-8 mmol/L povezane s većim rizikom od hipoglikemije od ciljnih vrijednosti 8-10 mmol/L i >10 mmol/L.

Danas se teži k individualiziranom pristupu u regulaciji glukoze kod kritično oboljelog pacijenta. Odnosno, vrijednost glukoze bi trebalo regulirati prema kliničkom stanju pacijenta što bi pridonijelo poboljšanju kliničkog tijeka kod pacijenata (75).

6. DIJABETES MELITUS I CIRKULACIJSKI ŠOK

DM je kronična metabolička bolest u kojoj je poremećen metabolizam ugljikohidrata, masti i bjelančevina, a ponajprije su poremećeni metabolički procesi glukoneogeneze i glikogenolize koji rezultiraju hiperglikemijom. Osim toga, obilježavaju je i poremećaji izlučivanja inzulina i/ili poremećaji djelovanja inzulina. Dugotrajnom bolešću moguće je oštećenje očiju, bubrega, srca, živčanog sustava i krvnih žila. Dijagnosticira se mjerenjem povišenih vrijednosti glukoze u plazmi ili povišenim vrijednostima HbA1c u krvi. Klinički se klasificira u DM1, DM2, gestacijski dijabetes melitus (GDM) te u specifične vrste dijabetesa uzrokovane genetskim i drugim poremećajima gušterače i lijekovima (71,79).

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) 422 milijuna ljudi boluje od DM-a, ponajprije u zemljama s nižim i srednjim prihodima, dok svake godine umire 1.5 milijuna ljudi od DM-a (80). Prema podacima CroDiab registra i Centralnog zdravstvenog informacijskog sustava (CEZIH), u Republici Hrvatskoj je 2023. godine bilo registrirano 395.058 osoba s dijagnozom DM-a (81).

DM1 karakteriziran je nedostatnim lučenjem inzulina, u podlozi se nalazi autoimuna bolest gušterače kod koje dolazi do destrukcije β - stanica. Mogu se izolirati protutijela na stanice otočića gušterače, protutijela na inzulini, protutijela na GAD i protutijela na tirozin fosfatazu IA-2 i IA-2 β . Osim toga, povezuje se i s HLA haplotipovima poput HLA-DQA i HLA-DQB. Uzroci nastanka autoimune bolesti su genetička predispozicija pacijenata i okolišni čimbenici. Ponekad pacijenti razviju dijagnozu DM1 bez dokazanog autoimunog odgovora. Takav oblik DM1 najčešće se javlja u azijskoj i afričkoj populaciji (79).

DM2 nastaje zbog inzulinske rezistencije i relativne inzulinske deficijencije. S nastankom bolesti povezana je debljina, ponajprije centralnog tipa. Također, rizični su čimbenici dob, nedostatak fizičke aktivnosti, žene koje su u trudnoći razvile GDM, hipertenzija, dislipidemija i pojedina rasna pripadnost. Jako veliki utjecaj ima i nasljeđe koje u slučaju DM2 ima veći učinak nego kod DM1. Dugo godina ta bolest

može biti nedijagnosticirana jer se hiperglikemija postupno razvija. Pacijenti mogu imati normalne i povišene vrijednosti inzulina (79).

GDM javlja se u trudnoći, karakterizira ga poremećaj tolerancije na glukozu. Oko 7 % žena tijekom trudnoće razvije GDM (79).

Simptomi su hiperglikemije: polidipsija, poliurija, polifagija, gubitak tjelesne težine te poremećaji vida. Komplikacije uslijed dugotrajne bolesti su: dijabetička retinopatija, nefropatija, periferna i autonomna neuropatija. Pacijenti oboljeli od DM-a imaju povećani rizik za kardiovaskularne bolesti, bolesti perifernih krvnih žila i za cerebrovaskularna oboljenja. Dijabetička ketoacidoza i hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje akutna su životno ugrožavajuća stanja kod pacijenata s DM-om (79).

Dijagnostički kriteriji za postavljanje dijagnoze DM-a baziraju se na vrijednostima glukoze u plazmi izmjerene prije konzumacije jela, vrijednostima HbA1c, vrijednostima glukoze u plazmi dva sata nakon oralnog testa opterećenja glukozom (OGTT) te slučajnim uzorkom hiperglikemije kod pacijenata koji imaju simptome DM-a. Stoga, dijagnoza DM-a se postavlja ako pacijent u dva mjerenja ima HbA1c $\geq 6,5$ %, odnosno vrijednost glukoze u plazmi prije jela iznosi $\geq 7,0$ mmol/L ili vrijednost glukoze u plazmi dva sata nakon OGTT-a iznosi $\geq 11,1$ mmol/L ili kod pacijenata s klasičnim simptomima hiperglikemije, vrijednost glukoze u plazmi je $\geq 11,1$ mmol/L. Predijabetes se postavlja na temelju vrijednosti HbA1c 5,7–6,4 %, odnosno vrijednost glukoze u plazmi prije jela iznosi 5,6 mmol /L–6,9 mmol/L ili vrijednost glukoze u plazmi dva sata nakon OGTT-a je 7,8 mmol/L–11,0 mmol/L. Predijabetes je povezan s centralnim tipom debljine, dislipidemijom s visokim vrijednostima triglicerida i/ili niskim vrijednostima lipoproteina velike gustoće (HDL) i hipertenzijom (71).

DM predstavlja rizični čimbenik za razvoj akutnog infarkta miokarda koji može rezultirati nastankom kardiogenog šoka. Kohortno istraživanje objavljeno 2018. godine istaknulo je povezanost dijagnoza DM-a i infarkta miokarda s razvijenim kardiogenim šokom te lošijim ishodom od pacijenata koji ne boluju od DM-a, a isto

su imali infarkt miokarda i kardiogeni šok. Također, dokazali su da pacijenti s DM-om imaju veću incidenciju nastanka kardiogenog šoka, više intervencija u vidu krvožilnih revaskularizacija, veći bolnički morbiditet i duži boravak u bolnici u odnosu na pacijente bez DM-a, ali s dijagnozom akutnog infarkta miokarda i kardiogenog šoka (82). Prema meta-analizi iz 2022. godine u kojoj je obrađeno 15 studija, utvrđeno je da pacijenti s DM-om i akutnim infarktom miokarda te kardiogenim šokom imaju veći rizik za smrtni ishod i razvoj cerebrovaskularnih događaja od pacijenata bez DM-a (83).

7. OSTALI POREMEĆAJI GLIKEMIJE I ŠOK

7.1. Hipoglikemija

Do nastanka hipoglikemije dovode stanja poput jetrene insuficijencije, sepse, paraneoplastičnog sindroma, poremećaja skladištenja glikogena, poremećaja hormona koji sudjeluju u regulaciji glukoze, tjelovježbe, hipoadrenokortizma, trudnoće i prekomjerne upotrebe inzulina. Hipoglikemija se definira kada je vrijednost glukoze u plazmi manja od 3,3 mmol/L (84).

Prema Američkom dijabetološkom društvu, postoje tri stupnja hipoglikemije. Prvi je stupanj hipoglikemije kada je vrijednost glukoze u krvi $<3,9$ mmol/L, ali $\geq 3,0$ mmol/L. Vrijednost glukoze u krvi u iznosu 3,9 mmol/L okidač je za razvoj neuroendokrinog odgovora kod pacijenata koji boluju od DM-a. Drugi stupanj hipoglikemije definira se kada je vrijednost glukoze u krvi $<3,0$ mmol/L. Za taj stadij, karakteristični su neuroglukopenični simptomi. U trećem stupnju dolazi do promjena u mentalnom i tjelesnom zdravlju pacijenata (53).

Različiti stresni događaji mogu uzrokovati poremećaj metabolizma glukoze. Operacije, traume, bolesti povećavaju rizik za nastanak hiperglikemije i hipoglikemije kod bolesnika oboljelih od DM-a. Mnogi lijekovi koji se upotrebljavaju u terapiji DM-a mogu interferirati s drugim lijekovima što pojačava učinak antidijabetika i pospješuje nastanak hipoglikemije. Sulfonilureja je oralni antidijabetik koji integrira s antimikrobnim lijekovima poput klaritromicina, fluorokinolona, metronidazola, flukonazola i trimetoprim-sulfametoksazola. Njihovim međudjelovanjem povećava se učinak sulfonilureje što rezultira potencijalnim nastankom hipoglikemije (53).

Simptomi su hipoglikemije: tahikardija, pojačano znojenje, pojačana glad, konfuzija, iritabilnost i treskavica. Pri teškoj hipoglikemiji mogu nastati poremećaji stanja svijesti što katkad rezultira smrću (53).

Istraživanje je pokazalo da su pacijenti koji su boravili u JIL-u s kliničkom slikom teške sepse i septičkog šoka, a primili su inzulin, imali veći rizik za razvoj

hipoglikemije i hiperglikemije (85). Drugo je istraživanje pokazalo da kod kritično oboljelih pacijenata s niskim razinama vrijednosti glukoze u krvi raste rizik za smrtni ishod (86).

Kod kritično oboljelih pacijenata važno je stalno pratiti vrijednosti glukoze, a uređaj za CGM nam to omogućuje. Praćenjem vrijednosti glukoze omogućava se individualni pristup terapije inzulinom za svakog pacijenta. Tako se mogu spriječiti hiperglikemijske i hipoglikemijske epizode kod kritično oboljelih pacijenata.

8. POREMEĆAJI GLIKEMIJE I ISHODI

Greta van den Berghe i suradnici (87) proveli su istraživanje u kojemu su dokazali da postoji povezanost dobre kontrole glikemije kod kritično oboljelih pacijenata, koji su boravili u kirurškom JIL-u, i smanjenja smrtnosti. Intenzivnom primjenom inzulina kod kritično oboljelih pacijenata s dijagnozom hiperglikemije i inzulinske rezistencije održavale su se optimalne vrijednosti glukoze ispod 6,11 mmol/L. To je rezultiralo smanjenjem morbiditeta i mortaliteta pacijenata. Intenzivna primjena inzulina smanjila je bolnički mortalitet, a najveći je pad u mortalitetu bio zabilježen kod pacijenata s višestrukim organskim zatajivanjem i sepsom. Također, smanjeno je trajanje hospitalizacije pacijenata, incidencija sepse za 46% i smanjene su abnormalne vrijednosti upalnih markera, dugotrajne terapije antibioticima te su pacijenti imali manju vjerojatnost razvoja polineuropatije.

2020. godine provedena je retrospektivna studija autorice Andree Fabbri i suradnika (88) kojom su utvrdili da je stresna hiperglikemija nastala kod pacijenata s dijagnozom sepse i DM-a povezana s višim mortalitetom. Pacijenti su sa stresnom hiperglikemijom imali i veći rizik za nastanak infekcija respiratornog sustava, parazitarnih infekcija i infekcija genitourinarnog trakta. Također, imali su veći postotak disfunkcije respiratornog, kardiovaskularnog i renalnog sustava.

Prema studiji Donghua Mi i suradnika (89) koja je objavljena 2022. godine, dokazano je da je stresna hiperglikemija kod pacijenata s DM-om i ishemijskim moždanim udarom povezana s bolničkim mortalitetom. Pacijenti s DM-om i ishemijskim moždanim udarom s razvijenom stresnom hiperglikemijom imali su veći bolnički mortalitet. Također, u studiji naglašavaju da bi optimalna kontrola glikemije imala važan utjecaj na pacijenta s DM-om nakon ishemijskog moždanog udara.

Prema randomiziranoj kontroliranoj studiji, dokazano je da primjena intenzivne inzulinske terapije, kod kritično oboljelih pacijenata u JIL-u sa svrhom liječenja hiperglikemije, sprječava oštećenja centralnog i perifernog živčanog sustava. Također, zabilježena je i smanjena hospitalizacija pacijenata i bolja dugoročna rehabilitacija pacijenata (90).

Prema kohortnom istraživanju Sleimana i suradnika (91), proučavana je povezanost između hiperglikemije kod pacijenata starije životne dobi bez prethodne dijagnoze DM-a i smrtnosti unutar 45 dana. Novonastala hiperglikemija s vrijednostima iznad 10,05 mmol/L kod starijih pacijenata bila je povezana s većim mortalitetom tih pacijenata unutar bolnice. Također, veća smrtnost unutar 45 dana bila je primijećena kod bolesnika s novo dijagnosticiranom hiperglikemijom s vrijednostima iznad 7,05 mmol/L u usporedbi s pacijentima koji su imali prethodno dijagnosticirani DM. Zaključili su da je veća stopa mortaliteta starijih pacijenata s novonastalom hiperglikemijom bila zabilježena u bolnici.

Provedeno je kohortno istraživanje autorice Nane Furushima i suradnika (92) kojim su nastojali dokazati kakav učinak ima primjena uređaja za CGM pri određivanju MAGE (engl. mean amplitude of glycemic excursions) mjere za glukoznu varijabilnost te povezanost MAGE i ishoda kod pacijenata koji su se nalazili u JIL-u zbog septičkog šoka. Srednja vrijednost MAGE kod pacijenata koji su preminuli iznosila je 3,82 mmol/L, što je bila značajno viša za razliku od 2,18 mmol/L kod pacijenata koji su preživjeli. Iako su srednje, maksimalne i vrijednosti standardne devijacije glukoze i koeficijenta varijabilnosti glukoze te HbA1c bile više pri primitku u JIL-u kod pacijenata koji su kasnije preminuli, nego kod pacijenata koji su preživjeli, kasnije je dokazano da nije postojala značajna razlika u parametrima kod preživjelih i preminulih. Minimalna vrijednost glukoze i incidencija jedne hipoglikemijske epizode nisu se značajno razlikovale između tih dviju skupina pacijenata. Autori rada su zaključili da je veća vrijednost MAGE bila povezana s višim mortalitetom, duljom hospitalizacijom i većom incidencijom komplikacija. CGM je vrlo koristan način praćenja pacijenata kao i metoda optimizacije kontrole vrijednosti glukoze kod kritično oboljelih pacijenata. Njegovom primjenom moguće je nadzirati oscilacije u vrijednostima glukoze i terapijski intervenirati na vrijeme. Također, potrebna su daljnja istraživanja koja bi istražila mehanizme povezanosti MAGE i preživljenja kao i razvoj novih strategija za smanjenje MAGE te poboljšanja ishoda kod pacijenata.

Eun Yeong Ha i suradnici (93) proveli su 2022. godine istraživanje te dokazali povezanost između pokazatelja dobivenih CGM-om i kliničkih ishoda kod pacijenata

bez i s dijagnozom DM-a zaprimljenih u JIL-u. Pokazatelji poput prosječne vrijednosti glukoze u krvi, GMI (od engl. *glucose management indicator*), TAR i GMI-HbA1c bili su pozitivno povezani, a vrijednosti su TIR-a bile negativno povezane s hospitalizacijom pacijenata u JIL-u. Prosječne vrijednosti glukoze u krvi, GMI, GMI-HbA1c bile su značajno više kod pacijenata koji su umrli unutar 28 dana od onih koji su preživjeli. Pokazatelji dobivenim CGM-om imaju obećavajuće rezultate u predikciji loših ishoda kod kritično oboljelih pacijenata. Također, potrebna su daljnja istraživanja koja bi omogućila opravdanost tih pokazatelja s ciljem bolje kontrole glikemije i poboljšanja ishoda kod pacijenata.

9. NEDOSTATCI CGM-a

Kohortno istraživanje autorice Antje Gottschalk i suradnika (94) provedeno je s ciljem procjene točnosti mjerenja vrijednosti glukoze pomoću uređaja za CGM u pacijenata koji su bili podvrgnuti vantjelesnom održavanju života (ECLS) uslijed kardiogenog šoka. Istraživanje je uključivalo mjerenja koncentracije glukoze iz supkutanog tkiva pomoću uređaja za CGM, čije su vrijednosti kalibrirane s vrijednostima glukoze dobivene metodom mjerenja glukoze iz arterijske krvi putem uređaja za analizu plinova. Tijekom istraživanja otkriveno je da su vrijednosti glukoze, dobivene mjerenjem pomoću uređaja za CGM, prosječno odstupale 0,83 mmol/L u odnosu na vrijednosti koje su dobivene mjerenjem glukoze u arterijskoj krvi putem uređaja za analizu plinova. Unatoč postojanju razlika između vrijednosti glukoze izmjerenih različitim metodama, u samo 1 od 635 mjerenja glukoze koja su provedena u navedenom istraživanju, uređaj za CGM nije detektirao hipoglikemiju koja je bila detektirana u kontrolnoj skupini. Kako uređaj za CGM mjeri vrijednosti glukoze iz supkutanog tkiva, kod pacijenata s poremećajima u mikroperfuziji, metoda supkutanog mjerenja glukoze može biti manjkava te može rezultirati potencijalno netočnim rezultatima izmjerene glukoze. Uslijed relativno sporog uspostavljanja ravnoteže između koncentracije glukoze u krvi i koncentracije glukoze u intersticijskoj tekućini kod pacijenata koji su imali oslabljenu mikroperfuziju i upalom izazvani edem potkožnog tkiva, CGM uređaj nije uspijevaio detektirati brzo progredirajuću hipoglikemiju. Uz navedeno, korištenje uređaja za CGM smanjuje potrebu za učestalim mjerenjem glukoze iz krvi te radno opterećenje zaposlenika, a potencijalni problemi mogu biti u obliku troškova njegove nabave i isplativost. Autori smatraju da uređaj za CGM pruža mogućnost ranog otkrivanja i kontinuiranog praćenja trendova vrijednosti glukoze. Također, misle da se njegovom primjenom mogu izbjeći nedostatici i potencijalne opasnosti mjerenja glukoze iz krvi. Zaključili su da bi prilikom primjene uređaja za CGM trebali i mjeriti vrijednosti glukoze iz krvi kod kritično oboljelih pacijenata u JIL-u.

Unatoč navedenim nedostacima primjene uređaja za CGM, danas se radi na njegovom poboljšanju i na usavršavanju tehničkih nedostataka. Novija istraživanja navode da se tijekom pandemije COVID-19, 2019. godine, uređaj za CGM u sve

većem postotku implementirao u svakodnevnu upotrebu kod hospitaliziranih pacijenata. Razlog tome proizlazi iz poboljšanja tehnologije senzora i upravljanja podacima. Postoji sve veća primjena i popularnost uređaja za CGM kod pacijenata oboljelih od DM-a, a vodeći časopisi navode točnost mjerenja i poboljšanje kliničkih ishoda kod hospitaliziranih pacijenata s primijenjenim uređajem za CGM. Također, nedavno je Američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) tijekom pandemije COVID-19 istaknula da bi se bolnicama trebalo osigurati korištenje uređaja za CGM te tehnička podrška za navedeni uređaj. Prednost je primjene uređaja za CGM ušteda vremena medicinskom osoblju zbog automatskog mjerenja vrijednosti glukoze iz supkutanog tkiva. Da bi se uređaj za CGM u potpunosti implementirao u svakodnevnu upotrebu, potrebno je educirati osoblje i omogućiti suradnju između medicinskog osoblja. Danas postoje tvornički kalibrirani uređaji za CGM, aplikacije za pacijente i liječnike koji mogu pratiti vrijednosti glukoze i upravljati terapijom. Postoje i alarmi koji mogu upozoriti o hiperglikemijskim i o hipoglikemijskim epizodama. Autori rada naglašavaju da se uređaj za CGM čini pouzdanim sredstvom u mjerenju vrijednosti glukoze kod hospitaliziranih pacijenata, uz potrebu provjere glukoze standardiziranim mjerenjem iz krvi, kada su vrijednosti glukoze $<4,7$ mmol/L ili $>16,6$ mmol/L, ako se pojavljuju simptomi hipoglikemije, ako očitovanje glukoze nije prisutno na ekranu uređaja, ako je pacijent hemodinamski nestabilan ili je u neposrednom postoperativnom razdoblju. Kandidati za primjenu uređaja za CGM pacijenti su s COVID-19 infekcijom, kojima je potrebna kontinuirana primjena inzulina u JIL-u, pacijenti kod kojih je potrebno stalno mjerenje glukoze iz krvi, gdje primjenom uređaja za CGM smanjujemo potencijalnu izloženost medicinskog osoblja krvi pacijenta, pacijenti s dijagnozom stresne hiperglikemije te kod pacijenata koji imaju velike varijabilnosti u vrijednostima glukoze. Autori rada zaključuju da se uređaj za CGM postupno počinje implementirati u bolničkom okruženju zbog potreba medicinskog osoblja za kvalitetnijom skrbi pacijenata. Iako uređaj pokazuje dobre rezultate prilikom primjene kod pacijenata oboljelih od DM-a, danas se teži k razvoju novijih tehnoloških karakteristika i smjernica za njegovu primjenu kod hospitaliziranih pacijenata (95).

10. ZAKLJUČAK

Uređaj za CGM implementirao se u svakodnevnu upotrebu kod pacijenata oboljelih od DM jer omogućava kontinuirano praćenje vrijednosti glukoze svake minute i dnevnih trendova u oscilaciji vrijednosti glukoze. Također, endokrinolozima je omogućio da individualiziraju terapiju svojim pacijentima. Tijekom boravka u JIL-u, kod kritično oboljelih pacijenata uslijed akutne bolesti česti su poremećaji u vrijednostima glukoze poput hiperglikemije i hipoglikemije koji su povezani s većim morbiditetom i mortalitetom pacijenata.

Cilj rada bio je sažeti dosadašnja saznanja o specifičnosti CGM iz tkiva kod kritično oboljelih pacijenata uslijed šoka te prikazati ishode pacijenata uslijed poremećaja u vrijednostima glukoze. Iako CGM omogućava kvalitetni nadzor nad vrijednostima glukoze i mogućnost preciznije primjene inzulina u svrhu održavanja optimalnih vrijednosti glukoze kod pacijenata, takav način mjerenja glukoze se i dalje nije integrirao u svakodnevnu primjenu u JIL-u. Problem predstavlja nedostatak smjernica koje bi tumačile rezultate vrijednosti glukoze, nastale interakcijom između glukoze i patoloških promjena uslijed šoka. Uz to, postoji premali broj istraživanja koja bi u potpunosti opravdala svrhovitost primjene CGM-a kod pacijenata u JIL-u. Svakodnevnim razvojem tehnologije i modernizacijom medicine, CGM predstavlja budućnost nadziranja i regulacije promjena vrijednosti glukoze kod kritično oboljelih pacijenata uslijed šoka u JIL-u. Također, pacijentima bi bio omogućen kvalitetniji pristup u liječenju i preciznija kontrola glukoze s ciljem smanjenja mortaliteta i morbiditeta tih pacijenata.

11. ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru doc. dr. sc. Velimiru Altabasu, dr. med., na neizmjernom strpljenju, pomoći i podršci tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se i Nikolini Hršak, mag. educ. philol. croat. za gramatičku, stilsku i pravopisnu redakciju diplomskog rada.

Posebno hvala mojoj obitelji na beskrajnoj ljubavi, podršci i razumijevanju tijekom studiranja.

Hvala i svim mojim prijateljima koji su me bodrili i bili uz mene tijekom svih 6. godina.

12. LITERATURA

1. Blumlein D, Griffiths I. Shock: aetiology, pathophysiology and management. *Br J Nurs.* 2022 Apr 21;31(8):422–8. doi: 10.12968/bjon.2022.31.8.422
2. Gaieski DF, Mikkelsen ME. Definition, classification, etiology, and pathophysiology of shock in adults [ažurirano 16.6.2023.; pristupljeno 30.4.2024.] U: Gong MN, Finlay G, ur. *UpToDate* [Internet]. Waltham (MA): UpToDate c2024. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/definition-classification-etiology-and-pathophysiology-of-shock-in-adults?search=definition%20classification%20aetiology%20and%20pathophysiology%20od%20shock%20in%20adults&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
3. McCowen KC, Malhotra A, Bistran BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin.* 2001 Jan;17(1):107–24. doi: 10.1016/s0749-0704(05)70154-8
4. Tingsarat W, Buranasupkajorn P, Khovidhunkit W, Boonchaya-Anant P, Laichuthai N. The Accuracy of Continuous Glucose Monitoring in the Medical Intensive Care Unit. *J Diabetes Sci Technol.* 2022 Nov;16(6):1550–4. doi: 10.1177/19322968211027590. Epub 2021 Jul 5.
5. Salinas PD, Mendez CE. Glucose Management Technologies for the Critically Ill. *J Diabetes Sci Technol.* 2019 Jul;13(4):682–90. doi: 10.1177/1932296818822838. Epub 2019 Jan 13.
6. Duncan AE. Hyperglycemia and perioperative glucose management. *Curr Pharm Des.* 2012;18(38):6195–203. doi: 10.2174/138161212803832236
7. Guyton AC, Hall JE. Cirkulacijski šok i njegovo liječenje. U: Andreis I, Kukulj Taradi S, Taradi M, ur. *Medicinska fiziologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. Str. 293-302
8. Kovač Z. Krvotočni urušaj. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, ur. *Patofiziologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str. 605-618

9. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013 Aug 29;369(9):840–51. doi: 10.1056/NEJMra1208623
10. Standl T, Annecke T, Cascorbi I, Heller AR, Sabashnikov A, Teske W. The Nomenclature, Definition and Distinction of Types of Shock. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Nov 9;115(45):757–68. doi: 10.3238/arztebl.2018.0757
11. Vincent JL, De Backer D. Circulatory Shock. Finfer SR, Vincent JL, editors. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1726–34. doi: 10.1056/NEJMra1208943
12. Martin-Villen L, Martínez-Sellés M, Diaz-Fernandez JF, Zapata-Fenor L. Cardiogenic shock code 2023, towards a quality multidisciplinary organization. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2023 Jul;47(7):406–10. doi: 10.1016/j.medine.2023.04.001. Epub 2023 May 10.
13. Shah RU, de Lemos JA, Wang TY, Chen AY, Thomas L, Sutton NR, et al. Post-Hospital Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction With Cardiogenic Shock: Findings From the NCDR. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Feb 23;67(7):739–47. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.048
14. Guyton AC, Hall JE. Zatajivanje srca. U: Andreis I, Kukolj Taradi S, Taradi M, ur. *Medicinska fiziologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. Str. 271-281
15. Tehrani BN, Truesdell AG, Sherwood MW, Desai S, Tran HA, Epps KC, et al. Standardized Team-Based Care for Cardiogenic Shock. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Apr 9;73(13):1659–69. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.084
16. Kosaraju A, Pendela VS, Hai O. Cardiogenic Shock. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2024. [anžurirano 7.3.2023., pristupljeno 4.3. 2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482255/>
17. Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, Thiele H, Desch S, Bauersachs J, et al. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(8):1315–41. doi: 10.1002/ejhf.1922. Epub 2020 Jul 16.

18. Kruit N, Hambly J, Ong A, French J, Bowcock E, Kushwaha V, et al. Protocolised Management of Cardiogenic Shock and Shock Teams: A Narrative Review. *Heart Lung Circ.* 2023 Oct;32(10):1148–57. doi: 10.1016/j.hlc.2023.08.014. Epub 2023 Oct 8.
19. Intensive Care Society. Shock to Survival Report [Internet]. London: Intensive Care Society; 2022 [anžurirano 12.10.2022., pristupljeno 9.4.2024.]. Dostupno na: <https://ics.ac.uk/resource/shock-to-survival-report.html>
20. WISQARS Explore Fatal and Nonfatal Data [Internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention. Explore Fatal Injury Data Visualization; [pristupljeno 13.4.2024.]. Dostupno na: <https://wisqars.cdc.gov/explore/>
21. Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma.* 1995 Feb;38(2):185–93. doi: 10.1097/00005373-199502000-00006
22. Hitna medicinska služba portal [Internet]. Karlovac: Hitna medicinska služba portal. Hipovolemijski šok; 2023. [pristupljeno 13.4.2024.]. Dostupno na: <https://hitnapomoc.net/hipovolemijski-sok/>
23. Cleveland Clinic. Hypovolemic Shock: Causes, Symptoms and Treatment [Internet]. Cleveland, Ohio: Cleveland Clinic; 2022. [anžurirano 5.10. 2022., pristupljeno 5.5.2024.] Dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/22795-hypovolemic-shock>
24. Böcklein M, Beck M, Shmygalev S. [Distributive shock]. *Anaesthesiologie.* 2023 Aug;72(8):608–18. Njemački. doi: 10.1007/s00101-023-01304-1. Epub 2023 Jul 26.
25. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, Lengyel AP, Hajjar L, Gordon AC, et al. Association of Vasopressin Plus Catecholamine Vasopressors vs Catecholamines Alone With Atrial Fibrillation in Patients With Distributive Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018 May 8;319(18):1889–1900. doi: 10.1001/jama.2018.4528

26. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287
27. Smith N, Lopez RA, Silberman M, Vernon NT. Distributive Shock (Nursing). U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2024 [anžurirano 24.6.2023., pristupljeno 14.4.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568703/>
28. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021 Nov;47(11):1181–247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y. Epub 2021 Oct 2.
29. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019 Sep;54(3):1901647. doi: 10.1183/13993003.01647-2019
30. Zotzmann V, Rottmann FA, Müller-Pelzer K, Bode C, Wengenmayer T, Staudacher DL. Obstructive Shock, from Diagnosis to Treatment. *Rev Cardiovasc Med*. 2022 Jun 29;23(7):248. doi: 10.31083/j.rcm2307248
31. Nakrani MN, Wineland RH, Anjum F. Physiology, Glucose Metabolism. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2024 [anžurirano 17.7.2023., pristupljeno 6.5.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560599/>
32. Lewis GF, Carpentier AC, Pereira S, Hahn M, Giacca A. Direct and indirect control of hepatic glucose production by insulin. *Cell Metab*. 2021 Apr;33(4):709–20. doi: 10.1016/j.cmet.2021.03.007. Epub 2021 Mar 24.

33. Deepa Maheshvare M, Raha S, König M, Pal D. A pathway model of glucose-stimulated insulin secretion in the pancreatic β -cell. *Front Endocrinol.* 2023 Aug 2;14:1185656. doi: 10.3389/fendo.2023.1185656
34. Wasserman DH. Insulin, Muscle Glucose Uptake, and Hexokinase: Revisiting the Road Not Taken. *Physiology.* 2022 May;37(3):115–27. doi: 10.1152/physiol.00034.2021. Epub 2021 Nov 15.
35. Vargas E, Joy NV, Carrillo Sepulveda MA. Biochemistry, Insulin Metabolic Effects. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2024 [anžurirano 29.9.2022., pristupljeno 7.5.2024.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525983/>
36. Carnagarin R, Matthews VB, Herat LY, Ho JK, Schlaich MP. Autonomic Regulation of Glucose Homeostasis: a Specific Role for Sympathetic Nervous System Activation. *Curr Diab Rep.* 2018 Sep 19;18(11):107. doi: 10.1007/s11892-018-1069-2
37. Campbell JE, Newgard CB. Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021 Feb;22(2):142–58. doi: 10.1038/s41580-020-00317-7. Epub 2021 Jan 4.
38. Zeigerer A, Sekar R, Kleinert M, Nason S, Habegger KM, Müller TD. Glucagon's Metabolic Action in Health and Disease. *Compr Physiol.* 2021 Apr 1;11(2):1759-1783. doi: 10.1002/cphy.c200013.
39. Hædersdal S, Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. The Role of Glucagon in the Pathophysiology and Treatment of Type 2 Diabetes. *Mayo Clin Proc.* 2018 Feb 1;93(2):217–39. doi: 10.1016/j.mayocp.2017.12.003. Epub 2018 Jan 5.
40. Kuo T, McQueen A, Chen TC, Wang JC. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol.* 2015;872:99–126. doi: 10.1007/978-1-4939-2895-8_5
41. Sharma A, Vella A. Glucose metabolism in Cushing's syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020 Jun;27(3):140–5. doi: 10.1097/MED.0000000000000537

42. Donato J, Wasinski F, Furigo IC, Metzger M, Frazão R. Central Regulation of Metabolism by Growth Hormone. *Cells*. 2021 Jan 11;10(1):129. doi: 10.3390/cells10010129
43. Dong X, Su L, Patti ME. Growth Hormone and Counterregulation in the Pathogenesis of Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2022 Oct 1;22(10):511–24. doi: 10.1007/s11892-022-01488-7. Epub 2022 Aug 24.
44. Ciresi A, Giordano C. Glucose Metabolism in Children With Growth Hormone Deficiency. *Front Endocrinol*. 2018 Jun 11;9:321. doi: 10.3389/fendo.2018.00321.
45. Kim SH, Park MJ. Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2017 Sep;22(3):145–52. doi: 10.6065/apem.2017.22.3.145. Epub 2017 Sep 28.
46. Freckmann G, Pleus S, Grady M, Setford S, Levy B. Measures of Accuracy for Continuous Glucose Monitoring and Blood Glucose Monitoring Devices. *J Diabetes Sci Technol*. 2019 May;13(3):575–83. doi: 10.1177/1932296818812062. Epub 2018 Nov 19.
47. Ginsberg BH. Factors affecting blood glucose monitoring: sources of errors in measurement. *J Diabetes Sci Technol*. 2009 Jul 1;3(4):903–13. doi: 10.1177/193229680900300438
48. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2022 Dec 12;46 Suppl1:S111–27. doi: 10.2337/dc23-S007
49. Adolfsson P, Parkin CG, Thomas A, Krinelke LG. Selecting the Appropriate Continuous Glucose Monitoring System – a Practical Approach. *Eur Endocrinol*. 2018 Apr;14(1):24–9. doi: 10.17925/EE.2018.14.1.24. Epub 2018 Apr 18.
50. Lee GS, Lupsa BC. Continuous Glucose Monitoring for the Internist. *Med Clin North Am*. 2021 Nov;105(6):967–82. doi: 10.1016/j.mcna.2021.06.004. Epub 2021 Sep 9.

51. Doupis J, Department of Internal Medicine and Diabetes, Salamis Naval and Veterans Hospital, Salamis, Attiki, Greece, Iatriko Paleou Falirou Medical Center, Diabetes Clinic, Athens, Greece, Horton ES, Harvard Medical School, Boston, MA, USA. Utilizing the New Glucometrics: A Practical Guide to Ambulatory Glucose Profile Interpretation. *touchREV Endocrinol.* 2022;18(1):20. doi: 10.17925/EE.2022.18.1.20. Epub 2022 Jun 13.
52. Naraba H, Goto T, Shirakawa T, Sonoo T, Kanda N, Nakano H, et al. Time in blood glucose range 70 to 180 mg/dL and survival rate in critically ill patients: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2021 May 27;16(5):e0252158. doi: 10.1371/journal.pone.0252158
53. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care.* 2023 Dec 11;47 Suppl 1:S111–25. doi: 10.2337/dc24-S006
54. Lee S, Liu T, Zhou J, Zhang Q, Wong WT, Tse G. Predictions of diabetes complications and mortality using hba1c variability: a 10-year observational cohort study. *Acta Diabetol.* 2021 Feb;58(2):171–80. doi: 10.1007/s00592-020-01605-6. Epub 2020 Sep 16.
55. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000 Aug 12;321(7258):405–12. doi: 10.1136/bmj.321.7258.405
56. Gounden V, Ngu M, Anastasopoulou C, Jialal I. Fructosamine. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; c2024 [anžurirano 14.8.2023., pristupljeno 10.5.2024]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470185/>
57. Ribeiro RT, Macedo MP, Raposo JF. HbA1c, Fructosamine, and Glycated Albumin in the Detection of Dysglycaemic Conditions. *Curr Diabetes Rev.* 2016;12(1):14–9. doi: 10.2174/1573399811666150701143112

58. Lee JE. Alternative biomarkers for assessing glycemic control in diabetes: fructosamine, glycated albumin, and 1,5-anhydroglucitol. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015 Jun;20(2):74–8. doi: 10.6065/apem.2015.20.2.74. Epub 2015 Jun 30
59. Altabas V, Pukec L, Mlinarić S, Pintarić H, Šikić A. Stress Hyperglycaemia Indicates Embolus Size and Localization in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:3606757. doi: 10.1155/2020/3606757
60. Altabas V. Utjecaj stresne hiperglikemije u akutnom infarktu miokarda na klinički ishod u bolesnika bez šećerne bolesti [disertacija na internetu]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2011 [pristupljeno 15.4.2024.]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:663339>
61. Rau CS, Wu SC, Chen YC, Chien PC, Hsieh HY, Kuo PJ, et al. Higher Mortality in Trauma Patients Is Associated with Stress-Induced Hyperglycemia, but Not Diabetic Hyperglycemia: A Cross-Sectional Analysis Based on a Propensity-Score Matching Approach. *Int J Environ Res Public Health.* 2017 Sep 30;14(10):1161. doi: 10.3390/ijerph14101161
62. Su WT, Wu SC, Chou SE, Huang CY, Hsu SY, Liu HT, et al. Higher Mortality Rate in Moderate-to-Severe Thoracoabdominal Injury Patients with Admission Hyperglycemia Than Nondiabetic Normoglycemic Patients. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Sep 25;16(19):3562. doi: 10.3390/ijerph16193562
63. Preiser JC, Ichai C, Orban JC, Groeneveld ABJ. Metabolic response to the stress of critical illness. *Br J Anaesth.* 2014 Dec;113(6):945–54. doi: 10.1093/bja/aeu187. Epub 2014 Jun 26.
64. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet.* 2004 Aug 7;364(9433):545–8. doi: 10.1016/s0140-6736(04)16815-3
65. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care.* 2013;17(2):305. doi: 10.1186/cc12514
66. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet.* 2009 May 23;373(9677):1798–807. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60553-5

67. Soeters MR, Soeters PB. The evolutionary benefit of insulin resistance. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2012 Dec;31(6):1002–7. doi: 10.1016/j.clnu.2012.05.011. Epub 2012 Jun 7.
68. Pérez-Calatayud AA, Guillén-Vidaña A, Fraire-Félix IS, Anica-Malagón ED, Briones Garduño JC, Carrillo-Esper R. [Metabolic control in the critically ill patient an update: hyperglycemia, glucose variability hypoglycemia and relative hypoglycemia]. *Cir Cir*. 2017 Jan-Feb;85(1):93–100. Španjolski. doi: 10.1016/j.circir.2016.10.026. Epub 2016 Dec 18.
69. Xiu F, Stanojic M, Diao L, Jeschke MG. Stress Hyperglycemia, insulin treatment, and innate immune cells. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:486403.. doi: 10.1155/2014/486403. Epub 2014 May 8.
70. Fadini GP. Perturbation of Glucose Homeostasis During Acute Illness: Stress Hyperglycemia and Relative Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2022 Apr 1;45(4):769–71. doi: 10.2337/dci21-0069
71. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2023 Dec 11;47 Suppl 1:S20–42. doi: 10.2337/dc24-S002
72. Mecott GA, Al-Mousawi AM, Gauglitz GG, Herndon DN, Jeschke MG. The role of hyperglycemia in burned patients: evidence-based studies. *Shock*. 2010 Jan;33(1):5–13. doi: 10.1097/SHK.0b013e3181af0494
73. Li L, Zhao M, Zhang Z, Zhou L, Zhang Z, Xiong Y, et al. Prognostic significance of the stress hyperglycemia ratio in critically ill patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2023 Oct 13;22(1):275. doi: 10.1186/s12933-023-02005-0
74. Vedantam D, Poman DS, Motwani L, Asif N, Patel A, Anne KK. Stress-Induced Hyperglycemia: Consequences and Management. *Cureus*. 2022 Jul 10;14(7):e26714. doi: 10.7759/cureus.26714
75. Honarmand K, Sirimatusos M, Hirshberg EL, Bircher NG, Agus MSD, Carpenter DL, et al. Society of Critical Care Medicine Guidelines on Glycemic Control for

Critically Ill Children and Adults 2024. *Crit Care Med.* 2024 Apr 1;52(4):e161–81. doi: 10.1097/CCM.00000000000006174. Epub 2024 Jan 19.

76. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 16. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022 Jan 1;45 Suppl 1:S244–53. doi: 10.2337/dc22-S016

77. Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, McGill JB, Berga SL, Bush M, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan-2022 Update. *Endocr Pract.* 2022 Oct;28(10):923–1049. doi: 10.1016/j.eprac.2022.08.002. Epub 2022 Aug 11.

78. Yatabe T, Inoue S, Sakaguchi M, Egi M. The optimal target for acute glycemic control in critically ill patients: a network meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2017 Jan;43(1):16–28. doi: 10.1007/s00134-016-4558-2. Epub 2016 Sep 29.

79. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014 Jan;37 Suppl 1:S81–90. doi: 10.2337/dc14-S081

80. World Health Organization. Diabetes [Internet]. World Health Organization; [pristupljeno 8.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.who.int/health-topics/diabetes>

81. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dijabetes [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2023. [pristupljeno 23.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provođenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>

82. Echouffo-Tcheugui JB, Kolte D, Khera S, Aronow HD, Abbott JD, Bhatt DL, et al. Diabetes Mellitus and Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. *Am J Med.* 2018 Jul;131(7): 778-786.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.03.004. Epub 2018 Mar 27.

83. Luo C, Chen F, Liu L, Ge Z, Feng C, Chen Y. Impact of diabetes on outcomes of cardiogenic shock: A systematic review and meta-analysis. *Diab Vasc Dis Res.* 2022;19(5):14791641221132242. doi: 10.1177/14791641221132242

84. Morgan RK, Cortes Y, Murphy L. Pathophysiology and aetiology of hypoglycaemic crises. *J Small Anim Pract.* 2018 Nov;59(11):659–69. doi: 10.1111/jsap.12911. Epub 2018 Aug 13.
85. Waeschle RM, Moerer O, Hilgers R, Herrmann P, Neumann P, Quintel M. The impact of the severity of sepsis on the risk of hypoglycaemia and glycaemic variability. *Crit Care.* 2008;12(5):R129. doi: 10.1186/cc7097. Epub 2008 Oct 21.
86. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Taori G, et al. Hypoglycemia and outcome in critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2010 Mar;85(3):217–24. doi: 10.4065/mcp.2009.0394. Epub 2010 Feb 22.
87. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001 Nov 8;345(19):1359–67. doi: 10.1056/NEJMoa011300
88. Fabbri A, Marchesini G, Benazzi B, Morelli A, Montesi D, Bini C, et al. Stress Hyperglycemia and Mortality in Subjects With Diabetes and Sepsis. *Crit Care Explor.* 2020 Jul;2(7):e0152. doi: 10.1097/CCE.000000000000152
89. Mi D, Li Z, Gu H, Jiang Y, Zhao X, Wang Y, et al. Stress hyperglycemia is associated with in-hospital mortality in patients with diabetes and acute ischemic stroke. *CNS Neurosci Ther.* 2022;28(3):372–81. doi: 10.1111/cns.13764. Epub 2022 Jan 27.
90. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology.* 2005 Apr 26;64(8):1348–53. doi: 10.1212/01.WNL.0000158442.08857.FC
91. Sleiman I, Morandi A, Sabatini T, Ranhoff A, Ricci A, Rozzini R, et al. Hyperglycemia as a Predictor of In-Hospital Mortality in Elderly Patients without Diabetes Mellitus Admitted to a Sub-Intensive Care Unit. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(6):1106–10. doi: 10.1111/j.1532-5415.2008.01729.x. Epub 2008 May 12.
92. Furushima N, Egi M, Obata N, Sato H, Mizobuchi S. Mean amplitude of glycemic excursions in septic patients and its association with outcomes: A prospective

observational study using continuous glucose monitoring. *J Crit Care*. 2021 Jun;63:218–22. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.08.021. Epub 2020 Sep 2.

93. Ha EY, Chung SM, Park IR, Lee YY, Choi EY, Moon JS. Novel Glycemic Index Based on Continuous Glucose Monitoring to Predict Poor Clinical Outcomes in Critically Ill Patients: A Pilot Study. *Front Endocrinol*. 2022 May 4;13:869451. doi: 10.3389/fendo.2022.869451

94. Gottschalk A, Welp HA, Leser L, Lanckohr C, Wempe C, Ellger B. Continuous Glucose Monitoring in Patients Undergoing Extracorporeal Ventricular Assist Therapy. *PloS One*. 2016;11(3):e0148778. doi: 10.1371/journal.pone.0148778

95. Perez-Guzman MC, Shang T, Zhang JY, Jornsay D, Klonoff DC. Continuous Glucose Monitoring in the Hospital. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021 Apr;36(2):240–55. doi: 10.3803/EnM.2021.201. Epub 2021 Mar 31.

13. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 27.6.1999. godine u Šibeniku. Završila sam OŠ Vidici i Gimnaziju Antuna Vrančića, opći smjer, u Šibeniku. Medicinski fakultet upisala sam 2018. godine. Tijekom osnovne i srednje škole pohađala sam školu stranih jezika Lingua, učeći engleski jezik. Dobitnica sam Dekanove nagrade za najbolju studenticu na 5. godini fakulteta. Tijekom fakulteta, na 6. godini bila sam demonstrator na predmetima iz Kliničke propedeutike i Pedijatrije. Bila sam aktivni član Sekcije za pedijatriju. U svoje slobodno vrijeme započela sam učenje njemačkog jezika. Engleskim i njemačkim jezikom koristim se u govoru i pismu, a koristim se i talijanskim jezikom. Osim učenja stranih jezika, zadovoljstvo pronalazim u čitanju, kuhanju i druženju s prijateljima.