

# Tehnologija u liječenju šećerne bolesti tipa 1 u trudnoći

---

Pavlović, Karla

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/um:nbn:hr:105:772809>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Karla Pavlović**

**Tehnologija u liječenju šećerne bolesti tipa 1 u  
trudnoći**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom zavodu za endokrinologiju i dijabetes Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom doc.dr.sc. Maje Baretić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## **Popis skraćenica**

CGM- kontinuirano mjerenje glikemije

DNA- deoksiribonukleinska kiselina

GLUT 1- transporter glukoze tip 1

GLUT 2- transporter glukoze tip 2

GLUT 4- transporter glukoze tip 4

GLUT 9- transporter glukoze tip 9

HbA1c- glikolizirani hemoglobin

IGF-1- engl. Insulin-like Growth Factor 1

LGA- engl. large for gestational age

LGS- engl. low glucose suspend

NPH- Neutral Protamine Hagedorn

TIR- engl. time in range

TNF- $\alpha$ - tumor nekrotizirajući faktor  $\alpha$

TSH- tireoidni stimulirajući hormon

## Sadržaj

<b>1. Tip 1 šećerne bolesti</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Etiologija</b> .....	<b>3</b>
<b>1.2. Epidemiologija</b> .....	<b>6</b>
<b>1.3. Liječenje</b> .....	<b>7</b>
<b>1.4. Komplikacije</b> .....	<b>11</b>
<b>2. Tip 1 šećerna bolest i trudnoća</b> .....	<b>13</b>
<b>2.1. Specifičnost regulacije glikemije u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti</b> .....	<b>14</b>
<b>2.2. Ciljevi regulacije</b> .....	<b>16</b>
<b>2.3. Ishodi trudnoće</b> .....	<b>18</b>
<b>3. Tehnologija u liječenju trudnica s tipom 1 šećerne bolesti</b> .....	<b>21</b>
<b>3.1. Kontinuirano monitoriranje glikemije</b> .....	<b>22</b>
<b>3.2. Inzulinska pumpa</b> .....	<b>26</b>
<b>3.3. Sistem zatvorene petlje</b> .....	<b>28</b>
<b>4. Utjecaj tehnologije na ishode trudnoće u šećernoj bolesti tipa 1</b> .....	<b>31</b>
<b>5. Zahvale</b> .....	<b>33</b>
<b>6. Literatura</b> .....	<b>34</b>
<b>7. Životopis</b> .....	<b>Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.</b>

Sažetak

## **Tehnologija u liječenju dijabetesa tipa 1 u trudnoći**

Karla Pavlović

Šećerna bolest tip 1 autoimuna je bolest koju karakterizira inzulinopenija radi čega je neminovno liječenje inzulinom. Izazovna je za liječenje jer se doze inzulina mijenjaju tijekom dana ovisno razini glikemije, obroku, fizičkoj aktivnosti te općem stanju bolesti; radi svega navedenog potreban je stalni angažman bolesnika. Tijekom trudnoće, liječenje šećerne bolesti tip 1 još je izazovnije, jer je trudnoća dinamično stanje u kojemu se potrebe za inzulinom mijenjaju od trimestra do trimestra. Adekvatna regulacija bolesti izuzetno je važna zbog ishoda i za majku i za dijete. Značajan korak prema naprijed u regulaciji šećerne bolesti tip 1 je primjena moderne tehnologije. Moderna tehnologija u šećernoj bolesti tip 1 uključuje uređaje za kontinuirano mjerenje glikemije, inzulinske crpke te sustava zatvorene petlje koji koristi uređaj za kontinuirano mjerenje glikemije i inzulinsku pumpu koji su međusobno povezani upravljačkim algoritmom. Korištenje ovih tehnologija znatno je unaprijedilo praćenje i regulaciju glikemije osoba s tipom 1 šećerne bolesti te olakšalo njihov svakodnevni život. U trudnica koje se liječe od tipa 1 dijabetesa, kod kojih je izrazito bitna striktna regulacija glikemije moderna tehnologija pomaže u ostvaruju ciljeva regulacije glikemije bez hipoglikemija. Pokazalo se da trudnice koje su koristile uređaje za kontinuirano mjerenje imaju bolju regulaciju glikemije te više vremena provedenog unutar ciljnih vrijednosti glikemije. Također, dokazane su i prednosti za sam plod u vidu smanjenja incidencije rađanja novorođenčadi velike za gestacijsku dob, rjeđih perioda hipoglikemije novorođenčadi te vremena provedenog u jedinicama intenzivne skrbi 24 h nakon poroda. Također, trudnice koje su koristile sustav zatvorene petlje provele su veći dio vremena unutar ciljnih vrijednosti glikemije, smanjile broj perioda noćne hipoglikemije te poboljšale vrijednosti parametra regulacije glikemije. Korištenje moderne tehnologije u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti olakšava liječenje bolesti te poboljšava ishode trudnoće.

**Ključne riječi:** tip 1 šećerne bolesti, trudnoća, kontinuirano mjerenje glikemije, inzulinska pumpa, sustav zatvorene petlje

## Summary

### **Technology in the treatment of type 1 diabetes during pregnancy**

Karla Pavlović

Type 1 diabetes is an autoimmune disease characterized by insulinopenia, making insulin treatment essential. It is challenging to manage because insulin doses vary throughout the day depending on blood glucose levels, meals, physical activity, and the overall state of the disease; therefore, constant patient engagement is required. During pregnancy, managing type 1 diabetes is even more challenging, as pregnancy is a dynamic state in which insulin needs to change from trimester to trimester. Proper disease regulation is important for the outcomes for both the mother and the child. A significant step forward in the management of type 1 diabetes is the application of modern technology. Modern technology in type 1 diabetes includes devices for continuous glucose monitoring, insulin pumps, and closed-loop systems that use a continuous glucose monitoring device and an insulin pump connected by a control algorithm. The use of these technologies has significantly improved the monitoring and regulation of blood glucose levels in people with type 1 diabetes and has made their daily lives easier. In pregnant women being treated for type 1 diabetes, where strict blood glucose regulation is crucial, modern technology helps achieve glucose regulation goals without hypoglycemia. It has been shown that pregnant women who use continuous glucose monitoring devices have better glucose regulation and more time spent within target glucose values. Additionally, benefits for the fetus have been demonstrated, including reduced incidence of large-for-gestational-age newborns, fewer periods of neonatal hypoglycemia, and less time spent in intensive care units 24 hours after birth. Pregnant women who used closed-loop systems also spent more time within target glucose values, reduced the number of nighttime hypoglycemic episodes, and improved glucose regulation parameters. The use of modern technology in pregnant women with type 1 diabetes facilitates disease management and improves pregnancy outcomes.

**Key words:** type 1 diabetes, pregnancy, continuous glucose monitoring, closed-loop system

## 1. Tip 1 šećerne bolesti

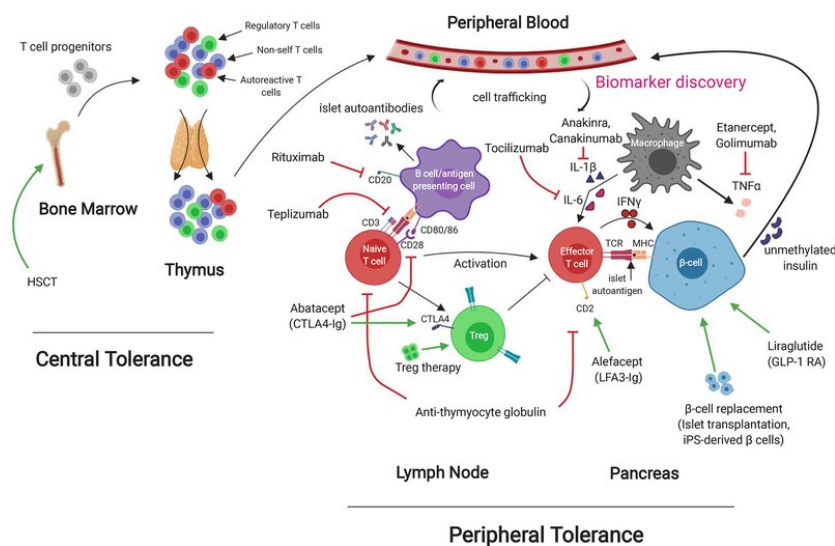
Šećerna bolest tip 1 je autoimuna kronična bolest koju karakterizira potpuni nedostatak lučenja inzulina (1). Ovaj kompleksni poremećaj nastaje kao posljedica propadanja  $\beta$ -stanica gušterače, uzrokovanog autoimunom reakcijom organizma, tijekom koje autoreaktivni T limfociti napadaju prethodno spomenute stanice smještene u Langerhansovim otočićima (2).

Tijekom autoimune reakcije kod šećerne bolesti tip 1 progenitorne stanice T limfocita nastaju u koštanoj srži iz hematopoetskih matičnih stanica. Nakon toga migriraju u timus gdje se diferenciraju u regulatorne i autoreaktivne (patogene) limfocite T, a nakon procesa selekcije odlaze u krvotok i limfne čvorove. Autoreaktivni limfociti T, specifični za proteine na  $\beta$ -stanicama otočića, dolaze u kontakt s odgovarajućim antigenom kojeg prezentiraju antigen prezentirajuće stanice te se aktiviraju unutar limfnog čvora i migriraju u Langerhansove otočiće gdje počinje proces uništenja  $\beta$ -stanica. Neuspjela obrana organizma od ovakve autoimune reakcije rezultirat će hiperglikemijom, nedostatkom inzulina te pojavom šećerne bolesti tip 1 (2,3). Prema tome, za ovu bolest karakteristično je prisustvo autoprotutijela specifičnih za antigen  $\beta$ -stanica te upalna infiltracija Langerhansovih otočića, zvana inzulitis (3,4). Imunološke stanice, većinski autoreaktivni limfociti T, koje infiltriraju otočiće do njih dolaze putem krvnih i limfnih žila te kroz prostore izvanstaničnog matriksa. Ovo stanje pogađa kapilare i narušava njihov krvni protok što posljedično dovodi do uništenja  $\beta$ -stanica čiji ostaci bivaju fagocitirani putem makrofaga (4). U posljednjem desetljeću Einsbarthov model predložio je model nastanka šećerne bolesti tip 1 koji se sastojao od tri stadija. Prvi stadij ili asimptomatska faza bolesti obilježen je prisustvom autoantitijela, normalnom razinom glukoze u krvi te, kao što samo ime kaže, nedostatkom simptoma. U drugom stadiju se, uz prisutnost dva ili više autoantitijela, javljaju rane promjene metabolizma glukoze koje nisu dijagnostički



kriterij za dijabetes te još uvijek nema simptoma bolesti. Zadnji stadij bolesti zapravo predstavlja klinički dijabetes sa značajno narušenim metabolizmom glukoze i kliničkom manifestacijom bolesti (5). Prilikom dijagnosticiranja šećerne bolesti tip 1 kliničari se najčešće oslanjaju na dva osnovna kriterija. Prvi od njih je nedostatak inzulina te potreba za egzogenom terapijom inzulinom koja je umjerena tijekom prvih nekoliko godina nakon pojave hiperglikemije. Drugi kriterij je prisutnost autoprotutijela usmjerenih na stanice otočića (6). Funkcija  $\beta$ -stanica procjenjuje se vrijednošću C-peptida pomoću kojeg utvrđujemo količinu inzulina kojega one proizvode. Tijekom procesa proizvodnje inzulina, gušterača istovremeno kao nusprodukt, proizvodi i C-peptid koji se zajedno i u jednakim količinama s inzulinom izlučuje u krvotok. Paralelno s mjerenjem C-peptida potrebno je odrediti razine glukoze u krvi kako bi se utvrdilo da nizak rezultat testa nije uzrokovan hipoglikemijom (7).

Uz šećernu bolest tip 1 veže se klasični trijas simptoma, a to su polidipsija, polifagija i poliurija. Osim prethodno navedenih još se javlja i nagli gubitak mase, slabost, jaki umor, zamućeni vid te sklonost infekcijama (3).



Slika 1. Mehanizam imunološke reakcije u šećernoj bolesti tip 1 (Prilagođeno prema:

Warshauer JT, Bluestone JA, Anderson MS. New frontiers in the treatment of Type 1 diabetes.

Cell Metab. 2020;31(1):46–61.)

## 1.1.Etiologija

Etiologija šećerne bolesti tip 1 autoimune je naravi za koju nije jasno zašto do nje dolazi. Postoji nekoliko teorija, neke od njih su utjecaj genetskih čimbenika, ranog uvođenja kravljeg mlijeka u prehranu, deficit vitamina D te infekcije. Vrlo je važno objasniti svaki od navedenih etioloških čimbenika kako bi se rizik za razvoj dijabetes melitusa tip 1 mogao ispravno definirati (5).

### *Genetski čimbenici*

Iako točan obrazac kojim se nasljeđuje šećerna bolest tip 1 nije u potpunosti poznat, utvrđeno je da osobe u čijim se obiteljima javlja ova bolest imaju 10-20 puta veći rizik za obolijevanje. Pretpostavlja se da ključnu ulogu u patogenezi igra kompleks humanog leukocitnog antigena, to jest HLA, koji se 1973. godine prvi puta povezao sa šećernom bolesti tip 1. Na kromosomu 6p21 HLA regija kodira gene klase I, II i III. Ustanovljeno je da su HLA geni, posebice klase II, odgovorni za 50% rizika od nastanka ove bolesti (5,8).

### *Infekcije*

Vrlo zanimljiv etiološki čimbenik nastanka šećerne bolesti tip 1 su virusne infekcije, a najčešće proučavane su one koje se dogode u djetinjstvu. Pretpostavlja se da specifične infekcije ili kombinacija više njih mogu uzrokovati nastanak bolesti. The Diabetes Prediction and Prevention studija predstavila je povezanost između infekcije enterovirusom i javljanja prvog autoantitijela vezanog za razvoj šećerne bolesti tip 1, a posebno se istaknula uloga coxsackie B virusa (5). Također, prema posljednoj, The Epidemiological Determinants of Diabetes in Young studiji, ustanovljeno je da je prisutnost enterovirusa B u dječjoj stolici važan prediktor razvoja autoimunosti (9). Dva su načina kojima virusna infekcija uništava  $\beta$ -stanice otočića gušterače. Jedan od njih nastaje prilikom replikacije virusa, nakon čega dolazi do direktnog litičkog učinka na stanicu. Drugi način je upalna reakcija domaćina posredovana autoreaktivnim CD+

stanicama što dovodi do stvaranja autoimunosti. Prema tome, ukoliko dođe do naglog uništenja  $\beta$ -stanica litičkom reakcijom, koje iznosi više od 90% njihov ukupne količine, fulminantni oblik šećerne bolesti tip 1 koji će se razviti neće imati autoimunosno porijeklo. Ovakva vrsta reakcije najčešće se javlja kod odraslih osoba nakon preboljene blage respiratorne i gastrointestinalne infekcije, a karakterizira ju naglo javljanje hiperglikemijske ketoacidoze i kratko trajanje simptoma bolesti. Međutim, prilikom ograničenog uništavanja  $\beta$ -stanica otpuštaju se sekvistri uništenih stanica koje imunski sustav domaćina prepoznaje kao strane antigene te na njih reagira autoimunom reakcijom. U teškim respiratornim infekcijama zabilježena je pojava stvaranja autoantitijela, a među patogenima kao što su herpes simplex virus, virus influenze B i parainfluente, identificirani su i koronavirusi. Iako određeni virusi mogu djelovati štetno na  $\beta$ -stanice i potaknuti autoimunu reakciju, smatra se kako neke infekcije mogu djelovati preventivno (5,9).

#### *Rano uvođenje proteina iz kravljeg mlijeka*

Pored prethodno navedenih etioloških čimbenika koji uzrokuju šećernu bolest tip 1 rano uvođenje kravljeg mlijeka u prehranu djeteta tema je brojnih istraživanja. Pretpostavljalo se da proteini kravljeg mlijeka, kod pojedinaca koji imaju genetski rizik za razvoj šećerne bolesti tip 1, mogu pokrenuti autoimunu reakciju koja će posljedično dovesti do destrukcije  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića gušterače. Tako su Karjalainen i suradnici (5) proučavali serum 142 djece u Finskoj kojima je prethodno dijagnosticirana ova bolest, a osim njih u studiju su uključili 79 zdrave djece te 300 odraslih osoba koje su donirale krv. Rezultati su pokazali da su sva djeca oboljela od šećerne bolesti tip 1 u serumu imala povišene koncentracije serumskog anti-bovin albumina iz kravljeg mlijeka (5). Osim kravljeg mlijeka, konzumacija žitarica i jaja te smanjen unos vitamina D povećavaju rizik od šećerne bolesti tip 1. Suprotno tome, dodaci prehrani kao što su cink, nikotinamid te vitamini C, D i E pomažu u obrani organizma od razvoja autoimunosti protiv  $\beta$ -stanica otočića (2). Vrlo je važno naglasiti da dojenje ima protektivni

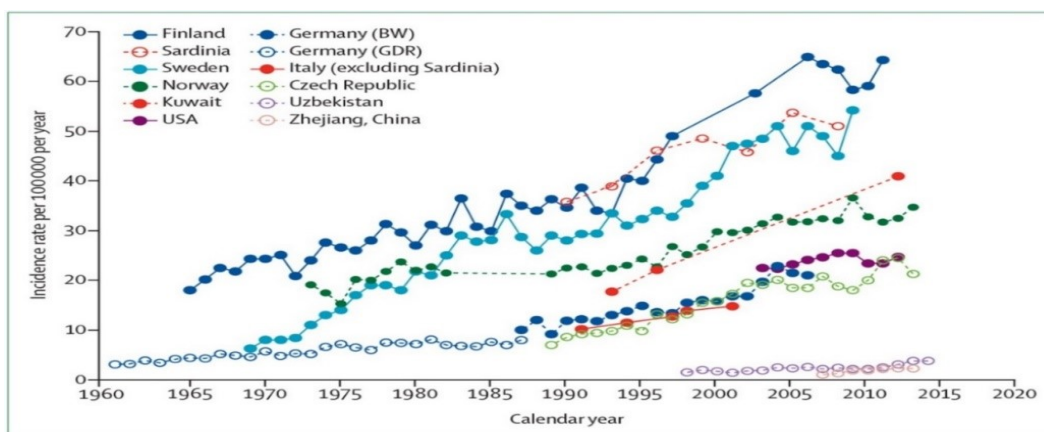
učinak na autoimuni sustav djeteta jer majčino mlijeko sadrži sekretorne imunoglobine A, lizosome i laktoferin. S druge strane, ukoliko dijete starosti 6-9 mjeseci konzumira kravlje ili adaptirano mlijeko, imat će povećan rizik za razvoj šećerne bolesti tip 1. Unatoč dosadašnjim spoznajama o utjecaju proteina iz kravljeg mlijeka na razvoj ove bolesti, ostaje još mnogo toga za istražiti (10,11).

### *Vitamin D*

Vitamin D sposoban je potaknuti imunološku toleranciju te može imati protuupalan učinak što je vrlo važno kada je riječ o autoimunim reakcijama. Vitamin D je liposolubilna molekula, a u organizam se unosi prehranom ili izlaganjem sunčevim zrakama. Dio se skladišti u masnom tkvu, a dio se u jetri pretvara u 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub> (25(OH)D<sub>3</sub>). 25-hidroksivitamin D<sub>3</sub> se zatim u bubrezima hidroksilira u aktivni oblik 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>). Taj hidroksilirani aktivni oblik ima imunomodulatorni učinak što je posebno značajno za šećernu bolest tip 1. Aktivni oblik vitamina D ima važnu ulogu u međuodnosu stanica imunosnog sustava, to jest između dendritičkih stanica, makrofaga, CD4<sup>+</sup> limfocita T, CD8<sup>+</sup> limfocita T te B limfocita. CD8<sup>+</sup> limfociti T na svojoj površini imaju autoreaktivne T receptore koji mogu prepoznati vlastite antigene na površini β-stanica gušterače, to jest na MHC-I, te potaknuti apoptozu β-stanice. Isto tako, vlastite antigene mogu prepoznati i dendritičke stanice prezentirajući ih CD4<sup>+</sup> stanica, putem MHC-II, koje ih mogu izravno ubiti ili pokrenuti imunološku reakciju tako što će proizvesti upalne medijatore. Djeluju tako da regrutiraju druge upalne stanice u gušteraču koje dalje oštećuju β-stanice (12). 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> sprječava prvi korak u pokretanju imunološkog odgovora tako što zaustavlja diferencijaciju, sazrijevanje i aktivaciju dendritičkih stanica te ekspresiju MHC-II smanjujući prezentaciju vlastitih antigena. Također, aktivni oblik vitamina D zaustavlja diferencijaciju monocita u makrofage te sprječava aktivaciju CD8<sup>+</sup> limfocita T (12,13).

## 1.2. Epidemiologija

Učestalost pojavnosti šećerne bolesti tip 1 raste s godinama i doseže vrhunac s 10-14 godina starosti, no može se javiti u svakoj životnoj dobi. Globrano, učestalost ove bolesti počela je rasti 1950-ih s prosječnim godišnjim povećanjem od 3-4% tijekom posljednja tri desetljeća. Relativno povećanje učestalosti pretežito se događa u zemljama s niskom incidencijom bolest. U zemljama s visokom incidencijom, češće će se javiti kod dječaka, a u zemljama niske incidencije kod djevojčica. Nakon puberteta češće će oboljeti dječaci neovisno o incidenciji šećerne bolesti tip 1 u području s kojeg dolaze (14). Većina podataka o incidenciji u dugoročno provedenim studijama fokusira se na djecu mlađu od petnaest godina. U zemljama Južne Europe i Sjedinjenim Američkim Državama godišnja pojavnost je 10-20 oboljele djece na 100000, u Skandinaviji iznosi 30-60 naprama 100000, u Kini, Aziji i Južnoj Americi njezina vrijednost godišnje iznosi 1-3 oboljele na 100000 djece (14). Zadnje istraživanje incidencije dijabetes melitusa tip 1 u Hrvatskoj provedeno je od 2004. - 2012. godine. U djece 0-14 godina utvrđena je standardizirana incidencija od 17,23 na 100000 u godini dana, bez razlike po spolu. Godišnje povećanje učestalosti iznosilo je 5,87% što je više od europskog prosjeka čija je vrijednost 3,9%. Hrvatsku je zemlja visoke incidencije šećerne bolesti tip 1 u djece (14,15).



Slika 2. Incidencija šećerne bolesti tip 1 ( Prilagođeno prema: Norris JM, Johnson RK, Stene

LC. Type 1 diabetes -early life origins and changing epidemiology. Lancet Diabetes

Endocrinol. 2020;8(3):226–38.)

### 1.3. Liječenje

Cilj liječenja šećerne bolesti tip 1 je omogućiti bolesniku što kvalitetniji život sa što manje ograničenja. Osim toga, vrlo je važno spriječiti nastanak akutnih i kroničnih komplikacija makrovaskularne i mikrovaskularne naravi. Uz odgovarajuću regulaciju koncentracije šećera u krvi, velika važnost pridaje se praćenju vrijednosti krvnog tlaka te lipidograma zbog rizika od razvoja makrovaskularnih komplikacija (16). Otkriće inzulina, 1921. godine, promijenilo je pogled na bolest koja se do tada smatrala letalnom. Ovo revolucionarno otkriće dogodilo se na Sveučilištu u Torontu, a kanadski tim istraživača predvodili su F. G. Banting i C. H. Best (17).

Inzulin je mali protein građen od 51 aminokiseline koje su raspoređene u dva lanca. Lanac A sastoji se od 21 aminokiseline, dok se B lanac sastoji od njih 30 te su međusobno povezani disulfidnim vezama. Inzulin nastaje iz jednolančanog prekursora proinzulina iz kojeg se proteolitičkom ekscizijom stvara aktivna dvolančana molekula inzulina te C-peptid, koji se zajedno s inzulinom otpušta u krvotok i služi kao mjera endogenog izlučivanja inzulina. Prije izlučivanja u krvotok inzulin je pohranjen u  $\beta$ -stanicama gušterače u obliku heksamera stabiliziranih ionima cinka. Heksamer je sačinjen od 6 monomera koji se formiraju u 3 dimera u prisutnosti cinka. Prilikom njihova izlučivanja iz stanica, dimeri se u krvotoku rastave na cink i monomere, odnosno aktivni oblik inzulina. Monomeri putuju krvlju te prvo perfundiraju jetru i bubrege. U jetri djeluju tako da sprječavaju jetrenu glikogenolizu i glukoneogenezu te na taj način kontroliraju razine glukoze u krvi. Naposljetku aktivni monomer inzulina krvotokom dopijevaju do perifernih tkiva, najviše mišića i masnog tkiva, gdje stimuliraju pohranjivanje i skladištenje glukoze te sprječavaju katabolizam proteina u mišićima, lipolizu triglicerida u masnom tkivu i stvaranje ketonskih tijela (18). Prema tome, unosom glukoze iz hrane stimuliraju se receptori na transporteru glukoze tip 2 (GLUT2), na površini  $\beta$ -stanica, potičući izlučivanje inzulina (19).

## *Tipovi inzulina*

Postoji nekoliko vrsta inzulina koji se koristi u terapijske svrhe, a njihova podjela zasniva se na strukturalnoj građi lijeka i njegovoj farmakokinetici. Prema građi dijelimo ga na humani, odnosno regularni inzulin koji ima istu strukturu kao i endogeni inzulin, te na inzulinske analoge. Prema brzini djelovanja lijeka postoje pripravci bržeg i sporijeg djelovanja. Prvoj skupini pripadaju ultrabrzodjelujući, brzodjelujući i kratkodjelujući, a drugoj srednjedugodjelujući, dugodjelujući i predmiješani inzulini (18).

Regularni inzulin, kao što je prethodno spomenuto, ima istu heksamernu strukturu kao i inzulin koji se luči iz  $\beta$ -stanica gušterače. Njegov učinak na sniženje razine glikemije je gotovo trenutačan nakon intravenske primjene te spada u kratkodjelujuću skupinu inzulina. S druge strane, supkutana primjena regularnog inzulina ima odgođeno djelovanje, jer se heksameri moraju disocirati na monomere prije resorpcije u krvotok. Resorpcija ovisi o mnogim faktorima, a neki od njih su protok krvi kroz masno tkivo i temperatura tijela pa se zbog toga pacijentima savjetuje da lijek apliciraju 20-30 minuta prije jela, kako bi se što bolje kontrolirala postprandijalna razina glukoze u krvi. Djelovanje regularnog inzulina u tijelu je 5-8 sati (19). S ciljem prolongiranja djelovanja lijeka, regularnom inzulinu dodaju se cink ili protamin tvoreći NPH (engl. Neutral Protamine Hagedorn) inzulin, koji povezuju molekule inzulina i supkutano stvaraju precipitate. To dovodi do produljenog djelovanja lijeka te ovaj lijek svrstavamo u skupinu srednjedugodjelujućih inzulina (19,20).

Inzulinskim analogima naglasila su se povoljna svojstva molekule, a izbjegla ona loša, promjenom redoslijeda aminokiselina pomoću rekombinantne deoksiribonukleinske kiseline (DNA, engl. deoxyribonucleic acid) tehnologije. U kratkodjelujuću skupinu spada regularni inzulin. Brzodjelujuća skupina razvijena je u svrhu brže disocijacije heksamera u aktivne monomere inzulina u masnom tkivu te kako bi količina apsorbiranog lijeka bila što sličnija humanom regularnom inzulinu. Takva nastojanja rezultirala su proizvodnjom lispro i aspart

inzulina te inzulin glulizina. Ipak, među njima postoji određena razlika u djelovanju. Lispro i aspart inzulini imaju oslabljene veze između dimera čime se heksamer brzo disocira na monomere inzulina, dok se glulizin može formirati u monomere ili dimere što sprječava odgodu početka njegova djelovanja, to jest vrijeme inače potrebno za disocijaciju heksamera. Ultrabrzodjelujući inzulinski preparati omogućuju primjenu lijeka na samom početku ili 20 minuta nakon početka jela, a sve to zahvaljujući još bržem početku djelovanja. Jedan takav preparat je aspart inzulin s dodatkom L-arginina i niacinamida, a primjenjuje se supkutano. Osim njega, važno je spomenuti da postoji inhalacijska varijanta humanog regularnog inzulina u obliku suhog praha, koji također spada u skupinu ultrabrzodjelujućih inzulina (18,21).

<b>Tip inzulina</b>	<b>Tvorničko ime</b>	<b>Početak djelovanja (min)</b>	<b>Vrhunac djelovanja (h)</b>	<b>Trajanje djelovanja (h)</b>
<b><i>Kratkodjelujući</i></b>				
Regularni inzulin	Humulin® R Novolin®R Insuman® R	30-60	2-4	5-8
<b><i>Brzodjelujući</i></b>				
Inzulin lispro	Humalog® Admelog	15-30	0.5-2.5	≤5
Inzulin aspart	Novolog®	15	1-3	3-5
Inzulin glulizin	Apidra®	12-30	1.5	~5.3
<b><i>Ultrabrzodjelujući</i></b>				
Inzulin aspart s dodatkom	Fiasp®	~16-20	~1.5-2.2	~5-7
Inhalacijski humani inzulin	Afrezza®	~12	0.5-0.9	1.5-3

Tablica 1. Vrijeme djelovanja brzodjelujućih inzulinskih analoga u odnosu na regularni inzulin



Srednjedugodjelujući i dugodjelujući inzulini spadaju u skupinu bazalnih inzulina. Važan su dio inzulinske terapije jer održavaju normalnu razinu glukoze u krvi, između obroka i tijekom noći, smanjujući mogućnost razvoja hiperglikemije. Neutral Protamine Hagedorn (NPH) kao srednjedugodjelujući inzulin, već je prethodno spomenut. Jedan od dugodjelujućih inzulinskih preparata je inzulin glargin, a primjenjuje se supkutano. Pod utjecajem neutralnog pH ljudskog organizma stvara precipitate koji se polako rastapaju te time otpuštaju aktivni oblik inzulina tijekom 24 sata. Uz njega se, pod istom skupinom, navode još i inzulin detemir te inzulin degludek (18,22).

<b>Tip inzulina</b>	<b>Tvorničko im</b>	<b>Početak djelovanja (h)</b>	<b>Vrhunac djelovanja (h)</b>	<b>Trajanje djelovanja (h)</b>
<i><b>Srednjedugodjelujući</b></i>				
NPH inzulin	Humulin® N Novolin® N	1-2	2-8	14-24
<i><b>Dugodjelujući</b></i>				
Inzulin glargin	Lantus® Basaglar®	-	Bez izraženog vrhunca djelovanja	24
Inzulin detemir	Levemir®	-	Bez izraženog vrhunca djelovanja	7.6->24
Inzulin degludek	Tresiba®	-	Bez izraženog vrhunca djelovanja	42

Tablica 2. Vrijeme djelovanja brzodjelujućih inzulinskih analoga u odnosu na regularni inzulin

Primjena svih ovih vrsta inzulinskih preparata većinom je supkutana. Mjesta na koja se aplicira su masno tkivo nadlaktice, trbuha, stražnjice i natkoljenice. Važno je naglasiti da se treba pobrinuti da je mjesto uboda čisto te da se ono mijenja kako ne bi došlo do nastajanja lipohipertrofičnog ožiljka (23).

Kod liječenja šećerne bolesti tip 1, osim medikamentozne terapije, važno je spomenuti utjecaj koji način života ima na tijek i posljedice koje može imati na bolesnika. Učestala fizička aktivnost i vježbe visokog intenziteta smanjuju rizik od srčanožilnih oboljenja i drugih komplikacija. Također, prehrana bogata proteinima i unos vlakana značajno pomažu u kontroli razine glukoze u krvi te imaju povoljno djelovanje na krvne žile (24).

#### **1.4. Komplikacije**

Šećerna bolest tip 1 do sada je neizlječiva bolest, međutim adekvatna regulacija glikemije igra važnu ulogu u sprječavanju razvoja komplikacija. Akutne komplikacije nastupaju naglo i često te znaju imati dramatičnu kliničku sliku, dok se kronične komplikacije razvijaju sporije tijekom godina, no to ih ne čini manje opasnima (25).

##### *Akutne komplikacije*

Najčešća i životno ugrožavajuća komplikacija šećerne bolesti tip 1 je dijabetička ketoacidoza. Uzrokuje ju potpuni nedostatak inzulina koji uzrokuje nastanak hiperglikemije s nemogućnošću ulaska glukoze u stanice, a to rezultira razgradnjom triglicerida u masnom tkivu i stvaranjem ketonskih tijela. Ovo stanje karakterizira trijas simptoma koji vode prema metaboličkoj acidozi, a to su hiperglikemija, ketonemija i anionski manjak. Javlja se kao prva manifestacija bolesti, no i kod već poznate bolesti kada je neadekvatna inzulinska terapija, te druge akutne bolesti koje iscrpljuju organizam(26). Prezentira se dehidracijom, niskim tlakom, tahikardijom, a krajnji stadij obilježen je stuporom, nesvjesticom i komom (27). Hipoglikemija je akutna komplikacija pri kojoj su razine glukoze u krvi preniske, a najčešće nastaju iatrogeno,

zbog prevelike doze primijenjenog inzulina. Javljaju se autonomni simptomi kao što su tjeskoba, palpitacije, tremor te osjećaj gladi, a također su prisutni i neuroglikopenijski simptomi poput glavobolje, zamagljenosti vida, manjka koncentracije, poremećenog govora, vrtoglavice te smetenosti i gubitka svijesti (28).

### *Kronične komplikacije*

Kronične komplikacije dijabetesa dijelimo na mikrovaskularne i makrovaskularne. Zbog dugotrajne hiperglikemije u osoba sa šećernom bolesti, krvne žile podliježu funkcionalnim i strukturalnim promjenama u vidu zadebljana i smanjenja elastičnosti stijenke. Time nastaju uvjeti pogodni za stvaranje aterosklerotskih plakova te se povećava rizik za razvoj srčanožilnih bolesti što je vodeći je uzrok smrtnosti odoljelih od šećerne bolesti tip 1 (29). Mikrovaskularne promjene uzrokuju perifernu neuropatiju, retinopatije te nefropatije. Periferna neuropatija nastaje kada zbog metaboličkih promjena uzrokovanih šećernom bolesti tip 1 dolazi do upalnog oštećenja vasa nervorum te promjene aktivnosti samoga živca. Javlja se simetričnim bolnim trnjenjem te žarenjem, češće na donjim ekstremitetima. Takve promjene, kod dugogodišnje prisutnosti bolesti, vode nastanku dijabetičkog stopala. Posljedično se može razviti ulkus sporog i otežanog cijeljenja, a moguć je i nastanak gangrene (30). Još jedna komplikacija je dijabetička retinopatija zbog čije se učestalosti pet godina nakon postavljanja dijagnoze šećerne bolesti tip 1 počinje raditi pregled očne pozadine te se, ako nema kliničke potrebe, obavlja jednom godišnje. Zbog promjena na krvnim žilama ispod mrežnice, doći će do sitnih krvarenja i edema te stvaranja novih krvnih žila koje infiltriraju samu mrežnicu i staklovinu. Dolazi do ablacije mrežnice koja ako zahvati područje žute pjege uzrokuje sljepoću (31). Bolest bubrega u šećernoj bolesti tip 1 nastaje kada mikrovaskularne promjene zahvate krvne žile glomerula bubrega, a njezino napredovanje ne može se spriječiti, niti kontrolom šećera u krvi, niti kontrolom krvnog tlaka. Iz tog se razloga jednom godišnje radi probir na ovu komplikaciju određivanjem razine albumina u uzorku urina (32).

## 2. Tip 1 šećerna bolest i trudnoća

Fetalni rast i razvoj složen je proces koji ovisi o opskrbi fetusa hranjivim tvarima dobivenim od majke, okoline same maternice i hormonalnim mehanizmima. Također, majčina prehrana i zdravstveno stanje utječu na razvoj fetus te mogu biti uzrok razvoja bolesti (33). U svakoj fiziološkoj trudnoći dolazi do povećanja lučenja inzulina kao mehanizma prilagodbe na novonastale uvjete, to jest na razvoj fetusa. Kao odgovor na to javlja se inzulinska rezistencija te je potreban pojačan odgovor  $\beta$ -stanica gušterače kako bi se održala normalna razina glukoze u krvi, a stanje se normalizira nakon poroda. Prolazna inzulinska rezistencija posredovana je lučenjem hormona, adipokina i citokina iz posteljice u krvotok majke. Iz toga se može zaključiti da upravo posteljica igra glavnu ulogu u razvoju reverzibilne inzulinske rezistencije. Posteljica luči i humani korionski gonadotropin, humani placentarni laktogen te humani placentarni hormon rasta. Posljednja dva navedena, humani placentarni laktogen i humani placentarni hormon rasta, povećavaju jetrenu glukoneogenezu i lipolizu. Kao odgovor na povišene razine placentarnog hormona rasta, povećava se i sekrecija faktora rasta sličnog inzulinu 1 (IGF-1). Također, masno tkivo majke proizvodi adipocitokine, kao što su adiponektin, leptin, interleukin-6 i faktor tumorske nekroze- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Adipocitokini sudjeluju u održavanju homeostaze glukoze u organizmu te pridonose razvoju inzulinske rezistencije u trudnica. Povišene razine estrogena, progesterona, kortizola i humanog placentarnog laktogena u krvotoku trudnice odgovorne su za pojavu inzulinske rezistencije koja se obično javlja u periodu između 20. i 24. tjedna trudnoće. Suprotno tome, u trudnica koje boluju od šećerne bolesti tip 1, lošom regulacijom bolesti, povišene razine šećera u krvi mogu biti odgovorne za velik broj komplikacija u trudnoći te za štetne ishode novorođenčeta i majke (33,34).

## 2.1. Specifičnost regulacije glikemije u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti

U žena reproduktivne dobi prevalencija šećerne bolesti tip 1 i tip 2 raste te trenutno iznosi 1% sveukupnih trudnoća. Neadekvatna kontrola bolesti je opasna jer visoke razine glukoze štetno utječu na rast i razvoj fetusa. Prvo tromjesečje, odnosno razdoblje organogeneze, posebno je osjetljivo razdoblje. Također, pretpostavlja se da hiperglikemija prije začeća i dulja izloženost hiperglikemiji u maternici mogu pridonijeti razvoju komplikacija povezanih s pregestacijskim dijabetesom (34). Posteljica trudnice koja boluje od šećerne bolesti tip 1 doživljava specifične strukturalne promjene u vidu povećanja težina posteljice, angiogeneze te odgođenog sazrijevanja resica. Posteljica izlučuje glukozu, proteine i lipoproteine u plazmu pupkovine, koji zatim potiču rast i razvoj fetusa (33). Jedna od mogućih komplikacija koja se javlja u 15 do 45% trudnoća, u majki oboljelih od šećerne bolesti tip 1, je fetalna makrosomija. Dijagnoza fetalne makrosomije najčešće se postavlja kada je porođajna masa novorođenčeta veća od 4000 grama ili viša od 90. percentile rasta za bilo koju gestacijsku dob (34). Kako bi se izbjegle navedene komplikacije, važnu ulogu u žena oboljelih od šećerne bolesti tip 1 ima prekonceptijska skrb. Smanjenje mogućnosti slučajne trudnoće i prekonceptijsko planiranje najvažniji su koraci ka sniženju incidencije kongenitalnih malformacija novorođenčadi majki oboljelih od ove bolesti. Razlog tome je, već spomenuta, vrlo rana organogeneza ploda za koju je iznimno važno da razine glikemije budu u granicama normale kako bi se izbjegli teratogeni učinci same hiperglikemije. Žene s tipom 1 šećerne bolesti koje tijekom reproduktivne dobi ne žele trudnoću potrebno je educirati o važnosti kontracepcije koja se pokazala kao najučinkovitija metoda u sprječavanju slučajnih trudnoća s posljedicom rađanja djece s razvojnim malformacijama. Ženama koje planiraju trudnoću od iznimne je važnosti optimizirati razine glikemije kroz nekoliko mjeseci prije koncepcije te ih uputiti ginekologu koji se bavi vođenjem trudnoća žena sa šećernom bolesti. Trudnice sa šećernom bolesti tip 1 zahtijevaju kontinuiran nadzor ploda tijekom trudnoće te trebaju proći detaljan ultrazvučni anatomski

pregled ploda u periodu od 18. do 20. tjedna trudnoće. Tijekom trećeg tromjesečja fetalni rast intenzivno se prati putem ultrazvuka, jer se zbog zdravlja fetusa u trudnica s vaskularnim komplikacijama i loše kontroliranim razinama glikemije porod može planirati ranije (35). Prije začeća, žene sa šećernom bolesti tip 1, trebale bi obaviti određene pretrage, zbog rizika za razvoj komplikacija same bolesti u vidu retinopatije i nefropatije. Fenomen koji se javlja tijekom trudnoće i koji još uvijek nije do kraja objašnjen je pogoršanje dijabetičke. Iako retinopatija izazvana trudnoćom, ili pogoršanje već postojeće retinopatije nije trajno, napredovanje retinopatije može ugroziti vid trudnice. Iz tog bi razloga sve oboljele žene prije koncepcije, a najkasnije tijekom prvog tromjesečja, trebale obaviti pregled očne pozadine. Pojava albuminurije u trudnoći, ili pogoršanje već postojeće albuminurije i proteinurije u nefropatiji, važna je komplikacija koju se treba pratiti u žena sa šećernom bolesti tip 1. Trudnice s tom komplikacijom imaju povećan perinatalni rizik u vidu razvoja nekontrolirane hipertenzije, preeklampsije i eklampsije, prijevremenog poroda te imaju veću incidenciju poroda sekcijom. Danas se rutinski svim trudnicama u uzorku urina određuje omjer albumina i kreatinina (35). Također, trudnicama sa šećernom bolesti tip 1 preporučuje se uzimanje preparata folne kiseline u prvom tromjesečju jer je ona izrazito potrebna za normalan neurološki razvoj ploda. Uz to, prije planiranja trudnoće potrebno je provjeriti i vrijednosti tireoidnog stimulirajućeg hormona (TSH) kako bi se isključila hipotireoza (34,35).

## 2.2. Ciljevi regulacije

Najvažniji korak u planiranju uredne trudnoće je prekoncepcijska skrb. Kako bi se izbjegli nepoželjni ishodi trudnoće, kao što su kongenitalne malformacije uzrokovane visokim razinama šećera u krvi, postavljeni su određeni ciljevi regulacije šećerne bolesti prije, ali i tijekom same trudnoće. Ciljevi regulacije izraženi u kroz vrijednosti glikoliziranog hemoglobina (HbA1c) koji je pokazatelj prosječne razine šećera u krvi u posljednja 2 do 3 mjeseca. Kada šećerna bolest tip 1 nije dobro regulirana, razina glukoze u krvi je visoka pa se glukoza veže za hemoglobin u eritrocitima. Takav hemoglobin ostaje glikoliziran 120 dana, to jest do kraja životnog vijeka eritrocita. Iz tog razloga, rezultati HbA1c vjernije oslikavaju regulaciju glukoze u krvi u posljednja tri mjeseca od standardnog mjerenja glukoze u krvi. U osoba koje nemaju šećernu bolest tip 1 vrijednosti HbA1c su manje od 5,7%. Preporučene vrijednosti HbA1c u žena oboljelih od šećerne bolesti prije trudnoće manje su od 6,5%, dok su tijekom trudnoće manje od 6%, uz uvjet da se održava stabilna regulacija glikemije bez značajnijih razdoblja hipoglikemije. U slučaju da se javljaju česta razdoblja hipoglikemije, zadovoljavajuće razine HbA1c su i one manje od 7%. U trudnica oboljelih od šećerne bolesti tip 1 inzulinska rezistencija značajnije raste početkom 16. tjedna trudnoće te se potrebe za inzulinom značajno mijenjaju tijekom tog perioda. Za regulaciju glikemije, trudnice s tipom 1 šećerne bolesti liječe se, ako i prije trudnoće, inzulinom. Njegova pravilna primjena iznimno je važna jer u vrlo kratkom vremenskom periodu može nastupiti hipoglikemija koja može biti potencijalno ugrožavajuće stanje za majku i plod. Kako se doza inzulina tijekom trudnoće mijenja, potrebno je učestalo mjeriti vrijednosti glikemije mjere i do 10 puta dnevno. Ciljne vrijednosti glukoze u krvi iznose manje od 5,3 mmol/L na tašte, manje od 7,8 mmol/L jedan sat nakon obroka te manje od 6,7 mmol/L dva sata nakon obroka. Razvojem uređaja za kontinuirano mjerenje glukoze iznimno se olakšao ovaj period trudnoće (34,35).

Vrijeme	Glikemijski cilj
<i>Prije začeća</i>	
HbA1c	<6.5%
<i>Tijekom trudnoće</i>	
HbA1c	<6.0%
Glukoza na tašte	≤5.3 mmol/L
Jedan sat nakon obroka	≤7.8 mmol/L
Dva sata nakon obroka	≤6.7 mmol/L

Tablica 3. Glikemijski ciljevi prije začeća i tijekom trudnoće (Prilagođeno prema: Alexopoulos AS, Blair R, Peters AL. Management of preexisting diabetes in pregnancy: A Review. JAMA. 2019.;321(18):1811–9.)



### 2.3. Ishodi trudnoće

Loša regulacija glikemije u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti prije začeća, te tijekom prvog trimestra, povezan je s lošim ishodima za majku i plod. Loši ishodi za majku prezentiraju se razvojem preeklampsije, spontanog pobačaja te maternalnom smrtnošću. Iz tog razloga, u trudnica sa šećernom bolešću tip 1 često je planiran porod carskim rezom. Novorođenčad takvih trudnoća ima povećan rizik za razvoj kongenitalnih malformacija, prijevremenog rođenja te mrtvorodenosti. Međutim, jedna od najčešćih komplikacija je novorođenče veliko za gestacijsku dob (LGA, engl. large for gestational age). Gestacijska dob odnosi se na starost, odnosno zrelost ploda, a računa se u tjednima od prvog dana posljednje menstruacije do poroda. Za procjenu veličine za gestacijsku dob u obzir se uzima gestacijska dob i spol ploda. Tako je muško čedo gestacijske dobi od 40 tjedana, čija masa iznosi više od 4.2 kilograma te žensko čedo jednake gestacijske dobi, a mase 4.1 kilograma, veliko za gestacijsku dob. Osim navedenih komplikacija koje uočavamo već pri rođenju, postoje i brojne komplikacije koje se manifestiraju kasnije tijekom djetetovog života. Neke od njih su povećani rizik za razvoj šećerne bolesti i pretilosti, zatim kašnjenje u neruološkom razvoju te posljedično tome niža kognitivna funkcija, povećani rizik za razvoj autizma i poremećaja pažnje te hiperaktivnost (35). Najčešće kongenitalne anomalije su srčane anomalije, koje čine 40% svih anomalija. Najčešće srčane anomalije novorođenčadi rođenih iz loše reguliranih trudnoća su defekti atrioventrikularnog septuma, perzistentni truncus arteriosus te sindrom hipoplastičnog lijevog srca. Nakon njih slijede anomalije udova, neuralne cijevi te koštano-mišićnog sustava. Planiranje porođaja najvažniji je čimbenik sprječavanja smrtnosti i pobola novorođenčadi. Preporučena gestacijska dob za porođaj ovisi o kontroli same bolesti u trudnice te o procjeni zrelosti čeda. Predviđeni termin poroda za trudnice s dobro reguliranom bolesti bez komplikacija je 39+0 do 39+6 tjedana. Za razliku od toga, termin poroda za trudnice s loše reguliranom bolesti i vaskularnim komplikacijama je 36+0 do 38+6 tjedana. Incidencija

poroda sekcijom veća je u trudnica sa šećernom bolesti tip 1 jer makrosomna novorođenčad imaju rizik za razvoj distocije ramena traumatskim vaginalnim porođajem (33).

#### *Novorođenče veliko za gestacijsku dob*

LGA novorođenče česti je neželjeni ishod trudnoće žena oboljelih od šećerne bolesti tip 1. Ovu fetalnu embriopatiju karakterizira pretjerani fetalni rast koji uvelike ovisi o kontroli glikemije tijekom trudnoće. Učestalost rađanja LGA novorođenčadi u majki s tip 1 šećernom bolesti iznosi 15-45%. Dijagnoza LGA postavlja se ultrazvučno već od 24. tjedna trudnoće te se iz tog razloga, tijekom tog perioda trudnoće oboljele od šećerne bolesti tip 1 podvrgava detaljnom anatomskom ultrazvučnom pregledu (33). U takvoj trudnoći LGA plod karakterizira smanjeni omjer glave i ramena, veći opseg ramena i ekstremiteta te, ono najpatognomičnije, značajno veća tjelesna masnoća i deblji kožni nabori na gornjim ekstremitetima. Sam mehanizam nastanka povećane tjelesne masnoće fetusa nastaje zbog nakupljanja potkožnog masnog tkiva u interskapularnom i abdominalnom području, a važno ga je objasniti kako bi razumjeli nužnost ispravne regulacije glukoze u krvi trudnice (33,36). Kao što je već spomenuto, inzulinska rezistencija, koja značajnije raste početkom 16. tjedna trudnoće u žena oboljelih od šećerne bolesti tip 1, uzrokuje hiperglikemiju te povećane zahtjeve za inzulinom. Međutim, kako sintetski inzulin ne može proći posteljicu, do fetusa dolazi samo povišena razina glukoze iz krvi majke na koju on odgovara pojačanim lučenjem inzulina, to jest hiperinzulinemijom. Inzulin je anabolički hormon koji koristi pristiglu glukozu iz majčine krvi kao hranidbenu tvar za izgradnju fetalnih tkiva, a posebice masnog tkiva što rezultira ubrzanim i povećanim rastom fetusa. Također je dokazano da posteljica trudnica oboljelih od šećerne bolesti tip 1 ima povećanu ekspresiju receptora glukoza transportera GLUT-1, GLUT-4 i GLUT-9 koji pospješuju prolazak glukoze iz majčine krvi do fetusa. Osim što se karakteristike LGA novorođenčeta mogu vidjeti u anatomskim promjena na ultrazvučnom pregledu, povišene vrijednosti C-peptida izmjerene iz umbilikalne vene ukazuju na pojačanu aktivnost  $\beta$ -stanica

gušterače fetusa, odnosno na fetalnu hiperinzulinemiju. Pojava LGA novorođenčadi povezana je s brojnim komplikacijama tijekom poroda koje mogu ugroziti život majke i ploda. Makrosomno novorođenče koje se porađa vaginalnim putem može zadobiti brojne traumatske ozljede, a neke od njih su distocija ramena, ozljeda pleksusa brachialis te Erbova paraliza koju karakterizira ruka koja mlohavo visi priljubljena uz tijelo te lagana unutarnja rotacija cijele ruke (33,36).

### **3. Tehnologija u liječenju trudnica s tipom 1 šećerne bolesti**

Eksplozivno brz rast i razvoj tehnologije kontinuirano unaprijeđuje i olakšava život, stoga nije strano da je razvoj tehnologije unaprijedio i medicinu kao posebnu granu znanosti. Razvoj tehnologije u medicini znatno je unaprijedio skrb o pacijentima sa šećernom bolesti. Za dobru regulaciju šećerne bolesti iznimno je važno sustavno praćenje razine glikemije kako bi se izbjegli vrlo česti periodi hipoglikemije i hiperglikemije te kronične komplikacije same bolesti. Zbog toga je tijekom posljednjih 100 godina došlo do razvoja brojnih metoda praćenja razine glukoze u krvi. Značajan korak prema naprijed bio je razvoj tehnologije za kontinuirano mjerenje glikemije (engl. continuous glucose monitoring, CGM). Tehnologija koja kontinuirano mjeri i prati razine glikemije u krvi, u odnosu na samostalno, kapilarno mjerenje razine glukoze iz jagodice prsta, poboljšala je suradljivost i angažiranost pacijenata oboljelih od šećerne bolesti, a posljedično tome i smanjila broj akutnih i kroničnih komplikacija. Također, razvoj modernih inzulinskih pumpi i sustava zatvorene petlje olakšao je pacijentima život s ovom bolešću (37).

### 3.1. Kontinuirano monitoriranje glikemije

CGM je tehnologija koja je unaprijedila i poboljšala regulaciju glukoze u krvi pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tip 1. Uređaj za CGM je senzor čiji supkutano postavljeni dio mjeri intersticijsku koncentraciju glukoze. Senzor putem enzima glukoza oksidaze katalizira reakciju oksidacije glukoze pri čemu se stvara električni signal koji je poroporcionalan koncentraciji glukoze u krvi. Električni signali, odnosno podaci o razini glikemije, pohranjuju se u čitaču senzora ili u mobilnim aplikacijama na pametnim telefonima. Senzor mjeri razinu glikemije svakih nekoliko minuta, a ti podaci daju važne informacije o kretanju razine glukoze u krvi u protekla 24 sata. Važno je naglasiti da senzor ne registrira nagle promjene razine glukoze u krvi, nego ima odstupanja 5 do 10 minuta, zbog toga se vrijednosti prikazane na uređaju podudaraju s oscilacijama glukoze u krvi s vremenskim odmakom od 5, 10 do 15 minuta (37,38). Upravo to čini razliku u odnosu na samostalno mjerenje glukoze iz kapilarne krvi jagodice prsta, koje daje informacije samo o trenutnoj razini glukoze u krvi bez mogućnosti praćenja promjene trendova u kretanju glikemije u određenom vremenskom periodu. Suprotno tome, CGM daje informacije i o trenutnoj razini glukoze u krvi, ali i o trendu promjene smjera i brzine kretanja glikemije putem krivulja i strjelica trenda brzine promjene, odnosno ROC (eng.rate of change) strjelica (37). Osim glukovarijabilnosti, trenda kretanja glikemije te hipoglikemijskih i hiperglikemijskih detalja, CGM uređaj daje podatke o ukupnom vremenu trajanja hipoglikemije i hiperglikemije, a uz to procijenjuju i vrijednost HbA1c koji se pokazao kao dobra korelacija tromjesečnom HbA1c-u. Također, CGM uređaj prikazuje vrijeme provedeno unutar unaprijed zadnjih gornjih i donjih ciljnih vrijednosti glikemije, što se naziva „Time in range“, TIR, a govori o dobroj kontroli glikemije u određenom vremenskom periodu. TIR je vrijeme provedeno u ciljnom rasponu glikemije, koje je za trudnice unaprijed definirano i iznosi od 3,5 do 7,8 mmol/L, i koje treba biti više od 70% vremena, zatim vrijeme provedeno iznad ciljnog raspona, iznad 7,8 mmol/L, koje treba biti manje od 25% vremena te vrijeme

provedeno ispod ciljnog raspona, ispod 3,5 mmol/L, koje treba bit manje od 4% ukupnog vremena. Ovi uvjeti trebali bi biti uspostavljeni što je ranije moguće tijekom trudnoće (39). Razvojem ove minimalno invazivne tehnologije, koja kontinuirano prati glikemiju pacijenata sa šećernom bolesti tip 1, došlo je do koraka bliže ka individualnom pristupu pacijentu, jer podatke o kretanju glikemije tijekom određenog vremenskog perioda iskorištava liječnik dijabetolog za moduliranje i titriranje terapije inzulinom. Također, CGM je dugoročno povezan sa smanjenjem makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija u pacijenata s tip 1 šećernom bolesti. Danas postoji više uređaja za kontinuirano mjerenje glukoze u krvi, a to su kontinuirano monitoriranje glukoze u krvi u realnom vremenu, odnosno rtCGM (engl. real-time continuous glucose monitoring) te kontinuirano monitoriranje glukoze u krvi s povremenim trenutačnim prikazom izmjerene vrijednosti glukoze, odnosno isCGM (engl. intermittently scanned continuous glucose monitoring) često zvani i „flash“ CGM. Prethodno navedeni uređaji odnose se na osobne CGM uređaje koje pacijent svakodnevno koristi. Suprotno tome, postoje i profesionalni CGM uređaji koje koriste kliničari u svom radu (37,38).

#### *Tipovi uređaja za kontinuirano monitoriranje glikemije*

RtCGM i isCGM su uređaji za kontinuirano mjerenje glikemije koje pacijenti koriste u svojoj svakodnevici kako bi ostvarili što bolju regulaciju šećerne bolesti. Prethodno navedeni uređaji razlikuju se u samo jednoj stvari, a to je razlika u načinu očitavanja i dostavljanja podataka pacijentima. RtCGM uređaji mjere i očitavaju razinu glikemije u intervalima od 5 minuta, a ti se podaci automatski dostavljaju na sam uređaj ili mobilnu aplikaciju na pametnim telefonima, dok je za isCGM potrebno da korisnik uređaja približi čitač senzoru kako bi se pohranjeni podaci dostavili i očitani na uređaju ili mobilnoj aplikaciji. Danas se isCGM više ne koristi često, a prema smjernicama se u trudnoći žena sa šećernom bolesti tip 1 koristi rtCGM. Posebno je važno naglasiti da oba uređaja imaju mogućnost alarmiranja ako su razine glukoze u krvi iznad ili ispod određenih ciljnih vrijednosti, na taj se način smanjuje vrijeme provedeno

u hipoglikemiji i hiperglikemiji. Osim toga, novi rtCGM uređaji imaju mogućnost dijeljenja podataka s drugim mobilnim uređajima, odnosno s liječnikom i obitelji što značajno poboljšava kontrolu glikemije. Pojedini novi uređaji imaju i opciju predviđanja pada glikemije te alarmiraju pacijente kada se predviđe da će u određenom periodu glikemije biti niske (npr ako će prema trenutnoj glikemiji od 5 mmol/l koja pada brzinom od 0,2 mmol/min uskoro razina glikemije biti 3,5 mmol/L aktivira se alarm). Korištenje navedenih uređaja za kontinuirano monitoriranje glikemije povezano je s nižim vrijednostima HbA1c, povećanjem TIR-a, odnosno vremena provedenog u zadanim ciljnim vrijednostima glikemije, a posebno značajno sa smanjenjem perioda teške hipoglikemije u pacijenata koji koriste veći broj inzulinskih injekcija dnevno, u odnosu na samostalno određivanje razine glukoze iz kapilarne krvi jagodice prsta (39).

#### *Kontinuirano mjerenje glikemije u trudnica s tipom 1 šećerne bolesti*

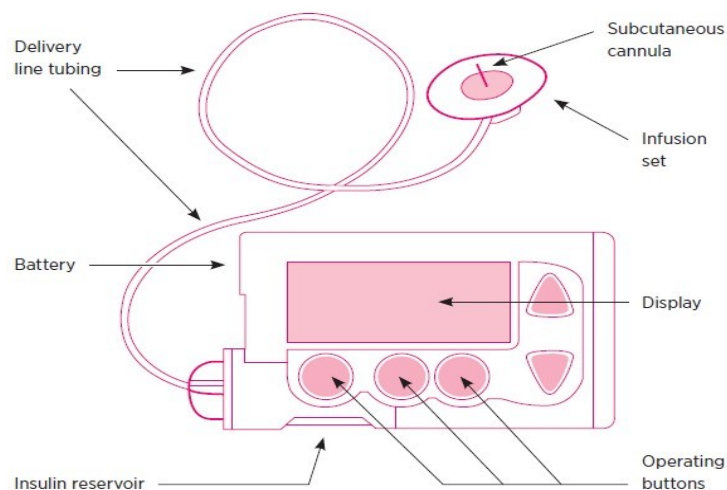
Kontinuirano monitoriranje glikemije u trudnica sa šećernom bolesti tip 1 znatno je olakšalo regulaciju razine glukoze u krvi tijekom trudnoće. Kao što je već prije navedeno, osjetljivost i potreba za inzulinom mijenjaju se ovisno o stadiju trudnoće. U najranijim stadijima trudnoće, trudnice s tipom 1 šećerne bolesti najosjetljivije su na inzulin, te su sklone razvoju hipoglikemije. CGM sprječava razvoj čestih i dugih perioda hipoglikemije, te pojavu nesvjestica i konvulzije majke (39). Napredovanjem trudnoće, oko 16. tjedna, u trudnica sa šećernom bolesti tip 1 raste inzulinska rezistencija. To je period najintenzivnijih promjena kada se na tjednoj bazi mijenja i raste potreba za sve većim brojem jedinica kratkodjelujućeg inzulina. Upravo zbog toga, kontinuirano monitoriranje glikemije izuzetno je važna tehnologija pomoću koje se postižu sve bolji ishodi trudnoće za majku i dijete (35). Istraživanja su pokazala da trudnice sa šećernom bolesti tip 1 koje koriste uređaj za kontinuirano mjerenje glikemije imaju bolje regulirane razine glukoze u krvi. Randomizirana studija koja je uključila 325 trudnica sa šećernom bolesti tip 1 pokazala je da su trudnice koje su koristile CGM, u odnosu

na one koje su samostalno mjerile razine glukoze iz kapilarne krvi jagodice prsta, imale veći TIR, odnosno vrijeme provedeno unutar zadanih ciljnih vrijednosti glikemije (39). Također, korištenje CGM uređaja smanjilo je broj dana koje novorođenče provede u bolnici te broj sati provedenih u jedinicama intenzivnog liječenja novorođenčadi. CGM u trudnoći, u žena s tip 1 šećernom bolesti, izravno je povezano s boljom regulacijom glukoze u krvi te smanjenjem vremena provedenog u hiperglikemiji, što za posljedicu ima smanjenje incidencije LGA novorođenčadi. Također, bolja kontrola glikemije tijekom poroda smanjuje učestalost hipoglikemije novorođenčeta te je povezana s boljim ishodima porođaja. Osim toga, kontinuiranog monitoriranja glikemije tijekom trudnoće pokazuje bolje dugoročne posljedice na zdravlje ploda, smanjujući rizik za razvoj pretilosti i metaboličkih poremećaja tijekom djetinstva (35,38).



### 3.2. Inzulinska pumpa

Šećerna bolest tip 1, prije otkrića inzulina bila je smrtonosna bolest, a danas pacijenti nadomještaju endogeni inzulin egzogenim inzulinom putem višestrukih dnevnih injekcija. Međutim, razvojem inzulinskih pumpi taj se proces olakšao. Inzulinska pumpa mali je programirani uređaj koji pacijentu dostavlja bazalni i prandijalni inzulin putem trajne infuzije (40). Pumpa se sastoji od rezervoara inzulina na koji je spojen kateter kojim se dostavlja inzulin. Kateter je povezan sa supkutano postavljenom kanilom. Sam spremnik inzulina, kanila i kateter mijenjaju se svakih par dana, a zbog nastanka hipertrofičnih ožiljaka preporučuje se mijenjanje mjesta postavljanja kanile (41).



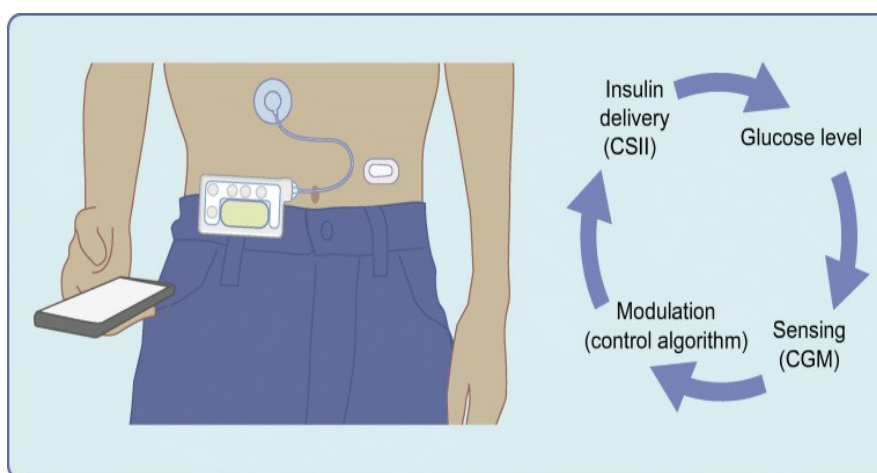
Slika 3. Shematski prikaz dijelova inzulinske pumpe (Prilagođeno prema: Paldus B, Lee MH, O'Neal DN. Insulin pumps in general practice. Aust Prescr. 2018;41(6):186–90.)

Dnevna doza inzulinske terapije primjenjene putem inzulinske pumpe za 20% je manja u odnosu na dnevnu inzulinsku dozu primjenjenu putem višestrukih injekcija. Kako inzulinska pumpa ne dostavlja bazalni, dugodjelujući inzulin, polovica ukupne dnevne doze brzodjelujućeg inzulina iskorištava se samo da bi se nadomjestile potrebe za bazalnim inzulinom, a dozira se u kontinuiranoj infuziji određenim brojem jedinica brzodjelujućeg inzulina po satu (42). Terapija

pomoću inzulinske pumpe puno je fleksibilnija od terapije dugodjelujućim, bazalnim inzulinom injekcijom jer se jedinice bazalnog inzulina raspoređuju tijekom dana po potrebi bolesnika, za razliku od dugodjelujućeg, bazalnog inzulina koji djeluje uvijek isto. Ostatak dnevnog inzulina koristi se kao bolusni inzulin koji se ne otpušta automatski, nego pacijenti reguliraju njegovo otpuštanje ovisno o jelu, fizičkoj aktivnosti te eventualno akutnoj bolesti (40). Bolusna doza brzodjelujućeg inzulina predstavlja količinu inzulina izračunatu putem pumpe koja dostavlja jednu jedinicu inzulina za određenu količinu ugljikohidrata na temelju planiranog unosa ugljikohidrata. Bolusni inzulin određuje se na temelju faktora inzulinske osjetljivosti, ugljikohidratnog omjera, aktualne glikemije i planiranog unosa ugljikohidrata. Vrijeme djelovanja inzulina, kojeg pumpa dostavi pacijentu putem supkutano postavljene kanile, važan je podatak jer uvjetuje daljnje otpuštanje bolusa inzulina, smajujući rizik od hipoglikemije nastalog prebrzim otpuštanjem narednih bolusa (42). Danas postoje dvije vrste inzulinskih pumpi, vezane pumpe, koje imaju odvojenu dostavnu cijev i kanilu te „patch“ (engl. zakrpa) pumpe, koje imaju ugrađeni set za infuziju (40). Korištenje inzulinske pumpe u terapiji šećerne bolesti tip 1 pokazalo je znatne prednosti u odnosu na injekcije inzulina, posebice na smanjenje vrijednosti tromjesečnog HbA1c, smanjenje učestalosti nastanka teških hipoglikemija te dijabetičke ketoacidoze. Ipak, inzulinske pumpe idalje zahtijevaju česti angažman pacijenta prilikom primjene same terapije (40,42).

### 3.3. Sistem zatvorene petlje

Od 1970-ih razvoj biotehnologije u šećernoj bolesti tip 1 značajno je napredovao od uređaja za kontinuirano mjerenje glikemije u realnom vremenu, pa sve do kontinuiranih supkutanih infuzija inzulina. Tijekom godina njihov izgled varirao je prema veličini i prenosivosti uređaja, prema kvaliteti očitavanja razine glukoze u krvi, isporuci inzulina te dizajnu kontrole. Uređaji za kontinuirano mjerenje glikemije i inzulinske pumpe postali su, povećanjem kvalitete, dostupnosti i prenosivosti te smanjenjem veličine, dvije ključne tehnologije za razvoj upravljačkog sustava zatvorene petlje (engl. closed-loop control systems), poznatog kao umjetni pankreas (43). Za funkcioniranje upravljačkog sustava zatvorene petlje potrebne su tri glavne stavke, a to su sustav za kontinuirano mjerenje glukoze u krvi u realnom vremenu, inzulinska pumpa koja kontinuirano isporučuje inzulin te kontrolni računalni algoritmi (40). CGM prenosi informacije o intersticijskoj koncentraciji glukoze u realnom vremenu kontrolnom algoritmu koji je smješten na pametnom telefonu ili inzulinskoj pumpi. Inzulinska pumpa supkutano isporučuje brzodjelujući inzulin u stvarnom vremenu, a komunikacija između ovih komponenti upravljačkog sustava zatvorene petlje je bežična (41).



Slika 4. Shematski prikaz sustava zatvorene petlje ( Prilagođeno prema: Boughton CK,

Hovorka R. New closed-loop insulin systems. Diabetologia. 2021;64(5):1007–15.)

Postoje tri razine komunikacije između inzulinske pumpe i CGM senzora, a one su se razvijale i unaprijeđivale svakom slijedećom generacijom sustava zatvorene petlje. Prva razina komunikacije je funkcija LGS (engl. low glucose suspend) koja zaustavlja rad inzulinske pumpe u hipoglikemiji. Ova funkcija značajno je smanjila periode hipoglikemije i njezine posljedice. Druga razina komunikacije je LGS predictive, funkcija koju imaju novije generacije sustava zatvorene petlje, a koja na temelju brzine pada i promjene vrijednosti glikemije predviđa predstojeću hipoglikemiju i zaustavlja rad pumpe. Treća, i najnaprednija razina komunikacije, je sustav zatvorene petlje koji osim što predviđa predstojeću hipoglikemiju i prilagođava isporuku inzulina. Osim što prilagođava isporuku bazalnog inzulina ovisno o senzorskoj koncentraciji glukoze, kontrolni algoritam izračunava potrebnu dozu inzulina i prema informacijama kao što je unos obroka, odnosno ugljikohidrata i inzulinske osjetljivosti. Iz tog su razloga danas svi modeli ovog sofisticiranog sustava zatvorene petlje hibridni, a to znači da korisnik sam unosi podatke za vrijeme obroka, dok je isporuka između obroka i tijekom noći automatska. Kontrolni algoritam individualno prilagođava varijabilnu potrebu za inzulinom među korisnicima, međutim matematički uzima u obzir ograničenja pouzdanosti informacija dobivenih od uređaja za kontinuirano mjerenje glikemije i preciznosti supkutane primjene inzulina putem inzulinskih pumpi (40). Na osnovi navedenih prilagodbi razvijena su tri osnovna tipa upravljačkih algoritama sustava zatvorene petlje, a oni uključuju proporcionalne integralne derivatne regulatore (engl. proportional integral derivative (PID) controllers), algoritme prediktivnog upravljanja modelom (engl. model predictive control (MPC) algorithms) i pristupe neizrazite logike upravljanja (fuzzy logic control approaches). Proporcionalni integralni derivatni regulator, PID, preračunava i prilagođava isporuku inzulina procjenjujući odstupanje koncentracije glukoze od ciljne vrijednosti kroz tri komponente. Proporcionalna komponenta prilagođava isporuku inzulina na temelju odstupanja trenutne vrijednosti glukoze u odnosu na ciljne vrijednosti, derivatna, odnosno izvedena komponenta

prilagođava isporuku inzulina na temelju brzine promjene izmjerene glukoze tijekom vremena te integralna komponenta koja prilagođava isporuku inzulina na temelju površine ispod krivulje između izmjerene i ciljane razine glukoze. Algoritmi prediktivnog upravljanja modelom, MPC, prilagođavaju i izračunavaju isporuku inzulina minimiziranjem razlike između koncentracije glukoze predviđene modelom i ciljane koncentracije glukoze tijekom unaprijed određenog vremenskog razdoblja predviđanja. MPC je dinamičan model koji dok unaprijed predviđa razine glukoze istovremeno prilagođava isporuku inzulina kao bi postigao ciljane vrijednosti glukoze, uzimajući u obzir kašnjenje apsorpcije inzulina i događaje koji uzrokuju dnevne varijacije razine glukoze kao što je fizička aktivnost i vježbanje. Ovaj model, u usporedbi s proporcionalnim integralnim derivatnim regulatorom, ima povećano vrijeme u kojemu je koncentracija glukoze unutar ciljnih vrijednosti, s nižom srednjom koncentracijom glukoze u krvi te je najčešće korištena vrsta algoritma zatvorene petlje. Pristup neizravne logike upravljanja prilagođava isporuku inzulina na temelju linije razmišljanja i empirijskog znanja liječnika dijabetologa. Sva tri upravljačka računalna algoritma imaju određene sigurnosne module koji u situacijama kao što je niska koncentracija glukoze u krvi ili brzi pad glukoze u krvi ograničavaju i obustavljaju isporuku inzulina. Na taj način sustav zatvorene petlje povećava vrijeme u rasponu, odnosno vrijeme unutar ciljnih vrijednosti glikemije uz istovremeno svođenje rizika od razvoja hipoglikemije na minimum. (40,41). Hibridni sustav zatvorene petlje ima povoljan učinak na kontrolu glikemije sa značajnim smanjenjem perioda hipoglikemije i povećanjem TIR-a (41).

#### **4. Utjecaj tehnologije na ishode trudnoće u šećernoj bolesti tipa 1**

Ispitivanje utjecaja kontinuiranog monitoriranja glikemije tijekom trudnoće u žena sa šećernom bolesti tip 1, provedeno je u najvećoj, međunarodnoj, randomiziranoj, kontroliranoj CONCEPTT studiji, koja je uspoređivala ishode kapilarnog praćenja glikemije i kontinuiranog monitoriranja glikemije u stvarnom vremenu. Trudnice su CGM koristile kontinuirano od randomizacije do poroda, te su pokazale poboljšanu kontrolu glikemije u 34. tjednu trudnoće provodeći veći postotak vremena u TIR-u, odnosno unaprijed određenom, ciljnom rasponu glikemije, čije su vrijednosti iznosile od 3,5 do 7,8 mmol/L, a manji postotak vremena iznad ciljnih vrijednosti. Također, takve su trudnice imale znatno manji broj epizoda i vremenskog perioda povedenog u hipoglikemiji te dijabetičkoj ketoacidozi (44,45). Korištenje CGM tijekom trudnoće ima određene prednosti i za sam plod, a neke od njih su smanjenje incidencije LGA novorođenčadi, manji broj slučajeva neonatalne hipoglikemije te manji broj prijema na odjel za intenzivnu skrb novorođenčadi u prva 24 sata (46). Na temelju podataka dobivenih CONCEPTT studijom, konsenzus o naprednim tehnologijama i liječenju dijabetesa stvorio je preporuke za prethodno navedene ciljne razine glikemije u trudnoći. Kontinuirano monitoriranje glikemije dovelo je do znatnog napretka u praćenju i liječenju šećerne bolesti tip 1, a posebice su važna upozorenja za nadolazeću hipoglikemiju koja su štetna i za majku i za plod (47,48). Međutim, CONCEPTT studija pokazala je da su trudnice koje su koristile višestruke dnevne injekcije inzulina ostvarile bolju kontrolu i regulaciju glikemije u odnosu na one koje su koristile inzulinske pumpe, a praćenje je započeto pri istim vrijednostima HbA1c. Također, trudnice koje su koristile višestruke dnevne injekcije inzulina provele su 5% više vremena u rasponu unutar ciljnih vrijednosti glikemije tijekom kraja drugog tromjesečja u odnosu na korisnice inzulinske pumpe. Trudnice koje su koristile inzulinske pumpe češće su razvijale hipertenziju u trudnoći te su češće rađale novorođenčad s neonatalnom hipoglikemijom i većim brojem primitaka na odjel za intenzivnu skrb novorođenčadi (47,48).

Prva studija koja je procijenila korištenje sustava zatvorene petlje tijekom noći u kućnim uvjetima bez nadzora bila je CLIP\_3 studija. U toj studiji uspoređen je sustav zatvorene petlje s korištenjem uređaja za kontinuirano mjerenje glikemije skupa s inzulinskom pumpom, ali bez automatske isporuke inzulina ovisno o koncentraciji glukoze koju očitava senzor, jer nisu povezani upravljačkim algoritmom. Pacijentice koje su koristile sustav zatvorene petlje provele su 15% više vremena u ciljnom rasponu glikemije uz nižu prosječnu koncentraciju glukoze. Također, korisnice sustava zatvorene petlje povećale su vrijeme u rasponu za 72 minute tijekom noći u kućnom okruženju bez nadzora, te su smanjile noćne periode hipoglikemije. CLIP\_4 studija usporedila je dnevnu i noćnu terapiju putem sustava zatvorene petlje u trudnica s višim vrijednostima HbA1c u ranijoj trudnoći, u odnosu na trudnice koje su koristile inzulinsku pumpu i senzor bez automatske isporuke. Unatoč višim vrijednostima HbA1c te dodatnim dnevnim varijacijama kao što su različite vrste obroka i tjelesne aktivnosti, trudnice koje su koristile sustav zatvorene petlje imale su manji broj perioda hipoglikemije. Obje studije dokazale su korisnost sustava zatvorene petlje te su mnoge žene nastavile koristiti taj sustav tijekom i nakon poroda. Tijekom cijele trudnoće, trudnice su, neovisno o početnim vrijednostima HbA1c, održale vrijeme u rasponu više od 70% vremena tijekom cijele trudnoće. Također, sustav zatvorene petlje pokazao se dobrim i tijekom poroda, pri čemu su pacijentice provele vrijeme u zadanom, ciljnom rasponu od 3,5 do 7,8 mmol/L više od 80% vremena tijekom trudova, samog poroda i prvih 48 sati nakon poroda (47,48).

## **5. Zahvale**

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc.dr.sc. Maji Baretić na pomoći, strpljenju i kvalitetnim savjetima tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Najveća hvala mojoj majci Đurđici, ocu Dragi i bratu Jurici koji su mi pružili najveću podršku i ljubav tijekom cijeloga života i školovanja, vama dugujem najviše.

Želim izdvojiti svoju sestru Anu koja je naš zajednički studentski suživot učinila najljepšim periodom života.

Hvala mom Dominiku koji mi je uvijek bio velika pomoć i podrška.

Također, hvala svim prijateljima i kolegama koje sam stekla tijekom ovog školovanja, uljepšali ste mi studentske dane.



## 6. Literatura

1. Pang H, Lin J, Luo S, Huang G, Li X. The missing heritability in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2022.;24(10):1901–11.
2. Zajec A, Trebušak Podkrajšek K, Tesovnik T, Šket R, Šmigoc Schweiger D, Battelino T. Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Established Facts and New Insights. *Genes.* 2022.;13(4):706.
3. Warshauer JT, Bluestone JA, Anderson MS. New frontiers in the treatment of Type 1 diabetes. *Cell Metab.* 2020.;31(1):46–61.
4. La Noce M, Nicoletti GF, Papaccio G, Del Vecchio V, Papaccio F. Insulinitis in Human Type 1 Diabetic Pancreas: From Stem Cell Grafting to Islet Organoids for a Successful Cell-Based Therapy. *Cells.* 2022.;11(23):3941.
5. Primavera M, Giannini C, Chiarelli F. Prediction and Prevention of Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol [Internet].* 2020. [citirano 04. travanj 2024.];11. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2020.00248/full>
6. Powers AC. Type 1 diabetes mellitus: much progress, many opportunities. *J Clin Invest.* 2021.;131(8):e142242.
7. Hoogwerf BJ. Type of diabetes mellitus: Does it matter to the clinician? *Cleve Clin J Med.* 2020.;87(2):100–8.
8. Roep BO, Thomaidou S, van Tienhoven R, Zaldumbide A. Type 1 diabetes mellitus as a disease of the  $\beta$ -cell (do not blame the immune system?). *Nat Rev Endocrinol.* 2021.;17(3):150–61.
9. Boddu SK, Aurangabadkar G, Kuchay MS. New onset diabetes, type 1 diabetes and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020.;14(6):2211–7.
10. Rønningen KS, Norris JM, Knip M. Environmental Trigger(s) of Type 1 Diabetes: Why Is It So Difficult to Identify? *BioMed Res Int.* 2015.;2015:847906.
11. Kohil A, Al-Asmakh M, Al-Shafai M, Terranegra A. The Interplay Between Diet and the Epigenome in the Pathogenesis of Type-1 Diabetes. *Front Nutr.* 2021.;7:612115.
12. Cristelo C, Machado A, Sarmiento B, Gama FM. The roles of vitamin D and cathelicidin in type 1 diabetes susceptibility. *Endocr Connect.* 2020.;10(1):R1–12.
13. Mansur JL, Oliveri B, Giacoia E, Fusaro D, Costanzo PR. Vitamin D: Before, during and after Pregnancy: Effect on Neonates and Children. *Nutrients.* 2022.;14(9):1900.
14. Norris JM, Johnson RK, Stene LC. Type 1 diabetes—early life origins and changing epidemiology. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020.;8(3):226–38.
15. Rojnic Putarek N, Ille J, Spehar Uroic A, Krnic N, Svigir A, Bogdanic A. Incidence of type 1 diabetes mellitus in 0 to 14-yr-old children in Croatia – 2004 to 2012 study. *Pediatr Diabetes.* 2015.;16(6):448–53.

16. Haak T, Gözl S, Fritsche A, Fuchtenbusch M, Klein HH, Uebel T. Therapy of Type 1 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019.;127(S 1):S27–38.
17. Beran D, Lazo-Porras M, Mba CM, Mbanya JC. A global perspective on the issue of access to insulin. *Diabetologia*. 2021.;64(5):954–62.
18. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright EE. The Evolution of Insulin and How it Informs Therapy and Treatment Choices. *Endocr Rev*. 2020.;41(5):733–55.
19. Mathieu C, Gillard P, Benhalima K. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nat Rev Endocrinol*. 2017.;13(7):385–99.
20. Sethi B, Unnikrishnan AG, Ayyar V, Jabbar PK, Mukherjee R, Sundaram V. Twenty Years of Insulin Gla-100: A Systematic Evaluation of Its Efficacy and Safety in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2022.;13(8):1409–81.
21. Giorgino F, Battelino T, Bergenstal RM, Forst T, Rodbard HW, Schnell O. The Role of Ultra-Rapid-Acting Insulin Analogs in Diabetes: An Expert Consensus. *J Diabetes Sci Technol*. 2023.;19322968231204584.
22. Wilson LM, Castle JR. Recent Advances in Insulin Therapy. *Diabetes Technol Ther*. 2020.;22(12):929–36.
23. Jiao Y, Lin R, Hua X, Churilov L. A systematic review: Cost-effectiveness of continuous glucose monitoring compared to self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab [Internet]*. 2022. [citirano 18. travanj 2024.];5(6). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9659662/>
24. Pongrac Barlovic D, Harjutsalo V, Groop PH. Exercise and nutrition in type 1 diabetes: Insights from the FinnDiane cohort. *Front Endocrinol*. 2022.;13:1064185.
25. Cavallo M, De Fano M, Barana L, Dozzani I, Pippi R. Nutritional Management of Athletes with Type 1 Diabetes: A Narrative Review. *Nutrients*. 2024.;16(6):907.
26. Brandstaetter E, Bartal C, Sagy I, Jotkowitz A, Barski L. Recurrent diabetic ketoacidosis. *Arch Endocrinol Metab*. 2019.;63(5):531–5.
27. Hassan EM, Mushtaq H, Mahmoud EE, Chhibber S, Attallah N, Surani S. Overlap of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state. *World J Clin Cases*. 2022.;10(32):11702–11.
28. Nakhleh A, Shehadeh N. Hypoglycemia in diabetes: An update on pathophysiology, treatment, and prevention. *World J Diabetes*. 2021.;12(12):2036–49.
29. Błaszowska M, Shalimova A, Wolnik B, Orłowska-Kunikowska E, Nilsson P, Wolf J. Subclinical macroangiopathic target organ damage in type 1 diabetes mellitus patients. *Blood Press*. 2020.;29(6):344–56.
30. Galiero R, Caturano A, Vetrano E, Iadicicco I, Salvatore T, Marfella R. Peripheral Neuropathy in Diabetes Mellitus: Pathogenetic Mechanisms and Diagnostic Options. *Int J Mol Sci*. 2023.;24(4):3554.

31. Tommerdahl KL, Shapiro ALB, Nehus EJ. Early Microvascular Complications in Type 1 and Type 2 Diabetes: Recent Developments and Updates. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2022.;37(1):79–93.
32. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *BioMed Res Int.* 2021.;2021:1497449.
33. Ornoy A, Becker M, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Diabetes during Pregnancy: A Maternal Disease Complicating the Course of Pregnancy with Long-Term Deleterious Effects on the Offspring. A Clinical Review. *Int J Mol Sci.* 2021.;22(6):2965.
34. Malaza N, Masete M, Adam S, Dias S, Nyawo T. A Systematic Review to Compare Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Pregestational Diabetes and Gestational Diabetes. *Int J Environ Res Public Health.* 2022.;19(17):10846.
35. Alexopoulos AS, Blair R, Peters AL. Management of preexisting diabetes in pregnancy: A Review. *JAMA.* 2019.;321(18):1811–9.
36. Beta J, Khan N, Khalil A, Fiolna M, Ramadan G, Akolekar R. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019.;54(3):308–18.
37. Jiao Y, Lin R, Churilov L, Gaca MJ, Clarke PM, O’Neal D. A systematic review: Cost-effectiveness of continuous glucose monitoring compared to self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2022.;5(6):e369.
38. Jeeyavudeen MS, Crosby M, Pappachan JM. Continuous glucose monitoring metrics in pregnancy with type 1 diabetes mellitus. *World J Methodol.* 2024.;14(1):90316.
39. Galindo RJ, Aleppo G. Continuous Glucose Monitoring: the achievement of 100 years of innovation in diabetes technology. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020.;170:108502.
40. Fuchs J, Hovorka R. Closed-loop control in insulin pumps for type-1 diabetes mellitus: safety and efficacy. *Expert Rev Med Devices.* 2020.;17(7):707–20.
41. Boughton CK, Hovorka R. New closed-loop insulin systems. *Diabetologia.* 2021.;64(5):1007–15.
42. Paldus B, Lee MH, O’Neal DN. Insulin pumps in general practice. *Aust Prescr.* 2018.;41(6):186–90.
43. Kovatchev B. Automated closed-loop control of diabetes: the artificial pancreas. *Bioelectron Med.* 2018.;4:14.
44. Baretić M, Lekšić G, Ivanišević M. Ambulatory Glucose Profile Changes During Pregnancy in Women With Type 1 Diabetes Using Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring Empowered by Personalized Education. *Diabetes Spectr Publ Am Diabetes Assoc.* 2023.;36(4):373–8.
45. Lekšić G, Baretić M, Ivanišević M, Jurišić-Eržen D. Pregnancy in Patients with Type One Diabetes Mellitus Treated with Continuous Subcutaneous Insulin Infusion—Preconception Basal Insulin Dose as a Potential Risk Factor for Fetal Overgrowth? *Int J*

Environ Res Public Health [Internet]. 2020. [citirano 10. lipanj 2024.];17(18). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7558540/>

46. Leksic G, Baretić M, Gudelj L, Radic M, Milicic I, Ivanišević M. Glycemic Variability in Type 1 Diabetes Mellitus Pregnancies—Novel Parameters in Predicting Large-for-Gestational-Age Neonates: A Prospective Cohort Study. *Biomedicines*. 2022.;10(9):2175.

47. Dovic K, Battelino T. Evolution of Diabetes Technology. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020.;49(1):1–18.

48. Lee TT, Murphy HR. What's new in the management of type 1 diabetes in pregnancy? *Br J Hosp Med*. 2022.;83(12):1–10.

## **7. Životopis**

Rođena sam 17. svibnja 1999. godine u Zagrebu u Republici Hrvatskoj. Pohađala sam osnovnu školu „Mladost“ Jakšić te Opću gimnaziju Požega. Paralelno sam pohađala i završila školu stranih jezika „Praktikum“ gdje sam učila engleski jezik. Tijekom osnovnoškolskog i srednjoškolskog školovanja trenirala sam rukomet i suvremeni ples. Medicinski fakultet u Zagrebu sam upisala u akademskoj godini 2018/2019. Tijekom studija bavila sam se izvannastavnim aktivnostima poput pisanja radova, volontiranja na odjelima te sam bila članica rukometne sekcije Medicinskog Fakulteta u Zagrebu.