

Nove tehnologije u liječenju dijabetes melitusa tipa 1

Batković, Mateja

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:486431>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-18**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Mateja Batković

**Nove tehnologije u liječenju dijabetes melitusa
tipa 1**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju i dijabetes Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Nevene Krnić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ADA – Američko dijabetološko društvo (engl. *American Diabetes Association*)

CGM – kontinuirano mjerenje glukoze (engl. *continuous glucose monitoring*)

CoA – koenzim A (engl. *coenzyme A*)

DAN – dijabetička autonomna neuropatija

DCCT -Ispitivanje kroničnih komplikacija dijabetesa (engl. *Diabetes Control and Complications Trial*)

DIYAPS – "uradi sam" sustav umjetne gušterače (engl. *Do-It-Yourself artificial pancreas system*)

DKA – dijabetička ketoacidoza

DM1 – dijabetes melitus tip 1

DPN – dijabetička periferna neuropatija

GAD – autoantijela na glutamičku kiselu dekarboksilazu 65 (engl. *glutamic acid decarboxylase 65 autoantibodies*, GAD)

GLUT-4 – transporter za glukozu tip 4 (engl. *glucose transporter type 4*)

GMI - indikator upravljanja glukozom (engl. *glucose management indicator*)

GUK – glukoza u krvi

HBA1c – glikolizirani ili glikirani hemoglobin

HLA - sustav humanog leukocitnog antigena (engl. *human leukocyte antigen*)

IA2 – autoantitijela na tirozin fosfatazu (engl. *tyrosine phosphatase-like insulinoma antigen 2*)

IAA – inzulinska autoantitijela (engl. *insulin autoantibodies*).

IL2RA – alfa receptor za interleukin 2 (engl. *interleukin-2 receptor alpha*)

INS – gen za inzulin (engl. *insulin gene*)

isCGM – intermitentni CGM mjerači (engl. *intermittently scanned continuous glucose monitoring*)

ISPAD - Međunarodno društvo za dijabetes u djece i adolescenata (engl. *International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*)

MARD – srednja apsolutna relativna razlika (engl. *Mean Absolute Relative Difference*)

MDI – višestruke dnevne injekcije (engl. *multiple daily injections*)

NPH - suspenzija inzulina s protaminom (engl. *Neutral Protamine Hagedorn insulin*)

PDM - engl. *Personal Diabetes Manager*

PTPN22 – tirozin nereceptorski fosfatarni protein tip 22 (engl. *protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22*)

rtCGM – CGM mjerači u stvarnom vremenu (engl. *real time continuous glucose monitoring*)

SAP - pumpa potpomognuta senzorom (engl. *Sensor Augmented Pump*)

SMBG – samokontrola glukoze u krvi (engl. *Self-monitoring of blood glucose*)

TAR - vrijeme iznad ciljnog raspona (engl. *Time above range*)

TBR - vrijeme ispod ciljnog raspona (engl. *Time below range*)

TIR - vrijeme u ciljnom rasponu (engl. *Time in range*)

UKPDS - Prospektivna studija dijabetesa Ujedinjenog Kraljevstva (engl. *UK Prospective Diabetes Study*)

ZnT8 – cinkov transporter 8 specifičan za β -stanice (engl. *β -cell-specific zinc transporter 8 autoantibodies*)

SADRŽAJ:

SAŽETAK

SUMMARY

1.	DIJABETES MELITUS TIP 1	1
1.1.	ETIOLOGIJA.....	1
1.2.	PATOFIZIOLOGIJA.....	3
1.3.	STADIJI BOLESTI	4
1.4.	KLINIČKA SLIKA	5
1.5.	KOMPLIKACIJE	6
1.6.	LIJEČENJE.....	10
2.	UREĐAJI ZA KONTINURANO MJERENJE GLIKEMIJE	14
2.1.	METABOLIČKA KONTROLA DIJABETESA	14
2.2.	UREĐAJI ZA MJERENJE GLIKEMIJE U INTERSTICIJSKOJ TEKUĆINI	16
3.	UREĐAJI ZA ISPORUKU INZULINA (PEN- INJEKTORI)	24
4.	INZULINSKE PUMPE	25
4.1.	UVOD.....	25
4.2.	KLASIČNE INZULINSKE PUMPE.....	27
4.3.	PUMPE POTPOMOGNUTE SENZOROM	29
4.4.	"PATCH" INZULINSKE PUMPE.....	31
5.	DO-IT-YOURSELF SUSTAV UMJETNE GUŠTERAČE	32
6.	APLIKACIJE NAMIJENJE OSOBAMA S DM1	33
7.	TELEMEDICINA U DIJABETOLOGIJI	35
8.	ZAKLJUČAK	36
9.	ZAHVALE	37
10.	LITERATURA	38
11.	ŽIVOTOPIS	47

SAŽETAK

Nove tehnologije u liječenju dijabetes melitusa tipa 1

Mateja Batković

Dijabetes melitus tip 1 (DM1) je kronična bolest koja nastaje aktivacijom autoimunskog procesa djelovanjem za sada nepoznatog okolišnog čimbenika u osoba s genetskom predispozicijom. Uslijed oštećenja β -stanica Langerhansovih otočića gušterače dolazi do apsolutnog nedostatka inzulina te se postupno razvija tipična klinička slika sa simptomima poliurije, polidipsije i polifagije. U liječenju DM1 je važna redovita primjena inzulina, pravilna prehrana, redovita tjelesna aktivnost, edukacija i samokontrola. Od otkrića inzulina do danas, ostvarena su brojna tehnološka dostignuća razvijena s ciljem bolje kontrole bolesti. Razvoj uređaja za kontinuirano ili intermitentno mjerenje glikemije, kojima se određuje koncentracija glukoze u intersticijskoj tekućini, doveo je do bolje regulacije glikemije, manje glukovarijabilnosti i razvoja novih parametara dobre metaboličke kontrole („vrijeme provedeno u ciljnom rasponu“). U primjeni inzulina, osim razvoja pen-injektora koji omogućuju jednostavnije i točnije doziranje inzulina, sve veću primjenu imaju inzulinske pumpe. Napretkom tehnologije dolazi do povezivanja uređaja za kontinuirano mjerenje glikemije i inzulinskih pumpi naprednim algoritmima, što omogućuje stvaranje sustava koji automatski korigiraju hiperglikemiju i sprječavaju razvoj hipoglikemije. Brojne aplikacije namijenjene osobama s DM1 olakšavaju svakodnevnu skrb o dijabetesu. Krajnji je cilj tehnologije automatizirati postupke samokontrole, što će olakšati regulaciju dijabetesa, poboljšati metaboličku kontrolu i prevenirati razvoj kroničnih komplikacija dijabetesa.

Ključne riječi: dijabetes melitus tip 1, uređaji za kontinuirano mjerenje glikemije, inzulinske pumpe, pen-injektori

SUMMARY

New technologies in the treatment of diabetes mellitus type 1

Mateja Batković

Diabetes mellitus type 1 (DM1) is a chronic disease that arises from the activation of the autoimmune process by the action of a currently unknown environmental factor in people with a genetic predisposition. Due to damage of the pancreatic β -cells in the islets of Langerhans, there is an absolute insulin deficiency leading to gradual development of typical clinical picture with symptoms of polyuria, polydipsia, and polyphagia. The cornerstones of DM1 management consist of regular insulin administration, proper nutrition, regular physical activity, education, and self-management. From the discovery of insulin to the present day, there have been numerous technological achievements developed with the aim of better disease control. The development of devices for continuous or intermittent glycemia monitoring, which measure the glucose concentrations in the interstitial fluid, lead to better glycemic regulation, less glucovariability and the development of new parameters of good metabolic control ("time in range"). Besides the development of pen-injectors that enable simpler and more accurate insulin dosage, the use of insulin pumps in DM1 is increasing worldwide. Advances in technology lead to the development of devices that integrate continuous glucose monitoring systems, insulin pumps and advanced algorithms, which enables the creation of systems that automatically correct hyperglycemia and prevent the development of hypoglycemia. Numerous apps designed for people with DM1 make everyday diabetes care easier. The ultimate goal of the technology is to automate self-management procedures, which will facilitate the regulation of diabetes, improve metabolic control and prevent the development of chronic complications of the disease.

Key words: diabetes mellitus type 1, devices for continuous monitoring of glycemia, insulin pumps, pen-injectors

1. DIJABETES MELITUS TIP 1

1.1. ETIOLOGIJA

Dijabetes melitus tip 1 (DM1) ili šećerna bolest tipa 1 je kronična autoimuna bolest uzrokovana apsolutnim nedostatkom inzulina. Na svjetskoj razini, bolest se javlja s incidencijom 15/100 000 stanovnika, a procjenjuje se da incidencija DM1 u svijetu raste za 2 do 5% godišnje. (1, 2) Najveći broj novootkrivenih bolesnika u pedijatrijskoj populaciji javlja se u dvije dobne skupine: između 5. i 7. godine života te u razdoblju puberteta, no u nekim se studijama bilježi značajan porast incidencije u djece mlađe od 5 godina. (3, 4) Predviđanja pokazuju kako će broj oboljelih s godinama rasti te će nakon 2100. godine broj oboljelih biti za 40% veći u odnosu na broj oboljelih krajem 70-tih godina. (5) Incidencija DM1 razlikuje se među različitim zemljama, među različitim regijama u pojedinoj zemlji te među specifičnim etničkim populacijama. Najveća je incidencija zabilježena u Finskoj, Sjevernoj Europi i Kanadi, dok je incidencija vrlo niska u zemljama Azije (primjerice Kina i Japan). Veći porast incidencije bilježi se u zemljama u razvoju i tranziciji, dok se čini kako je u nekim zemljama incidencija dosegla plato i ne pokazuje daljnji porast. Ovakve razlike u incidenciji rezultat su etiologije dijabetesa, pri čemu za sada nepoznati čimbenici okoliša aktiviraju autoimuni proces u osoba s genetskom predispozicijom. (4) Ulogom vanjskih čimbenika u aktivaciji autoimunog procesa objašnjene su mnoge pojavnosti, kao što je nagli porast učestalosti u svijetu, razlike u broju oboljelih među različitim zemljama te porast učestalosti u migranata koji doseljavaju iz zemalja niskog rizika te poprimaju učestalost zemlje u koju su doselili. (4, 6)

Faktore iz okoline, koji se povezuju s mogućim rizikom za razvoj DM1, možemo podijeliti na prenatalne okidače, postnatalne okidače te promotore progresije. Kao mogući prenatalni okidači opisuju se, među ostalim, enterovirusna infekcija majke, starija dob majke, smanjen majčin unos povrća, porod carskim rezom, viša porođajna težina te kongenitalna rubeola. Među postnatalnim okidačima spominju se enterovirusne infekcije, česte respiratorne infekcije, patološka crijevna flora, prirast na težini u dojenačko doba te rana izloženost žitaricama,

korjenastom povrću, jajima i kravljem mlijeku. U posljednju skupinu faktora iz okoline, koji čine moguće promotore progresije, spominju se enterovirusne infekcije, prekomjerna tjelesna težina, nagli rast, pubertet, inzulinska rezistencija, psihološki stres, izloženost nitratima u prehrani, liječenje steroidima i brojni drugi. (7)

Čimbenici okoliša u osoba s genetskom predispozicijom aktiviraju autoimuni proces koji dovodi do oštećenja β -stanica Langerhansovih otočića gušterače, pri čemu se simptomi bolesti manifestiraju kada bude uništeno više od 90% stanica. (4) Geni rizika za razvoj DM1 uključuju gene sustava HLA, koji pridonose riziku s oko 30-50% te različite druge gene i lokuse koji ne pripadaju sustavu HLA. Najveći rizik čine geni HLA DRB1*03:01-DQA1*05:01-DQB1*02:01 i DRB1*04-DQA1*03:01-DQB1*03:02. Osim gena sustava HLA, do danas je otkriveno oko 60 različitih drugih gena i lokusa koji se povezuju s rizikom nastanka DM1, a njihovo je funkcija vezana uz imunološku regulaciju β -stanica gušterače: gen *PTPN22* (engl. *protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22*), polimorfizam gena *INS* (engl. *insulin gene*) i varijante gena *IL2RA* (engl. *interleukin-2 receptor alpha*). U nekim obiteljima postoji povećani rizik pojave DM1 i oni čine oko 10-20% novooboljelih, no način nasljeđivanja nije poznat. Rizik pojave DM1 u jednojajčanih blizanaca manji je od 40%, dok je rizik pojave DM1 u braće i sestara oboljelog 9.6% do 60.godine života. Rizik je veći u osoba koji su nosioci gena rizika i nose isti haplotip HLA kao osoba oboljela od dijabetesa te u dječaka, djece čiji očevi boluju od DM1 i članovi obitelji u kojima je dijete oboljelo u ranoj dječjoj dobi. (4)

Antitijela koja su specifična za DM1 i pokazatelj su autoimunosti na β -stanice su autoantitijela na glutamičku kiselinu dekarboksilazu 65 (engl. *glutamic acid decarboxylase 65 autoantibodies*, GAD), autoantitijela na tirozin-fosfatazu (engl. *tyrosine phosphatase-like insulinoma antigen 2*, IA2), cinkov transporter 8 specifičan za β -stanice (engl. *β -cell-specific zinc transporter 8 autoantibodies*, ZnT8) i inzulinska autoantitijela (engl. *insulin autoantibodies*, IAA). Autoantitijela se mogu pojaviti u ranoj životnoj dobi, puno prije pojave prvih simptoma bolesti. (4) Autoimunost se očituje i kroz sklonost razvoja drugih pridruženih autoimunih bolesti

kao što su Hashimotov tireoiditis, Gravesova bolest, celijakija, Addisonova bolest, reumatoidni artritis i upalne bolesti crijeva. (5)

1.2. PATOFIZIOLOGIJA

Selektivno oštećenje β -stanica Langerhansovih otočića dovodi do smanjenog lučenja inzulina, pri čemu dolazi do razvoja metaboličkog poremećaja karakterističnog za DM1. Kao posljedica nedostatka inzulina smanjena je oksidacija glukoze u mišićnom i masnom tkivu, što posljedično dovodi do hiperglikemije. Pojava kliničkih simptoma korelira sa završnim stupnjem oštećenja β -stanica gušterače. Pojačano stvaranje glukoze u jetri i smanjena potrošnja u perifernim tkivima dovodi do porasta razine glukoze u plazmi, odnosno do hiperglikemije (5) Kada razina glukoze dosegne renalni prag (180 mg/dl) dolazi do glukozurije. (8) Pojava glukozurije dovodi do simptoma prepoznatljivih za dijabetes, a to su: poliurija, nastala zbog jake osmotske diureze, koja dovodi do polidipsije (osjećaj žeđi ili trajne suhoće usta) te polifagija (pojačana glad koja ne prolazi nakon konzumacije hrane), kojom se nastoji nadoknaditi kalorije izgubljene glukozurijom. Izlučivanje glukoze urinom praćeno je i pojačanim izlučivanjem vode i elektrolita. (5) Unatoč povišenoj koncentraciji glukoze u plazmi, ona je neiskoristiva kao izvor energije zbog nedostatka inzulina koji omogućuje ulaz glukoze u mišićno i masno tkivo putem transportera za glukozu tip 4 (*engl. glucose transporter type 4, GLUT4*) (9) Umjesto glukoze, kao izvor energije se iskorištavaju masti. Produkti oksidacije masnih kiselina su acetyl-CoA i ketonska tijela: aceton, acetocetna kiselina i β -hidroksimaslačna kiselina. Iako ketonska tijela imaju ulogu alternativnog izvora energije, u neliječenom obliku DM1 imaju za posljedicu ketonemiju, acidozu i ketonuriju pri čemu se gube i kationi (natrij, kalij, fosfati, magnezij). (5) Ovakvo stanje metaboličkog poremećaja naziva se dijabetička ketoacidoze i može predstavljati inicijalnu prezentaciju DM1 u 15-70% novootkrivenih bolesnika. (10) Posljedično nedostatku inzulina, dolazi i do povećanja razine triglicerida i masnih kiselina u krvi kao rezultat pojačane lipolize te poremećaja metabolizma

proteina s posljedičnim usporenim rastom i gubitkom tjelesne mase (u bolesnika s dugotrajno neprepoznom bolesti dolazi do razvoja kaheksije). U stanjima nekompensirane acidoze može doći do kome i smrtnog ishoda. (5)

1.3. STADIJI BOLESTI

U razvoju dijabetes melitusa tip 1 razlikujemo četiri stadija bolesti: predijabetes, supklinički dijabetes, latentni dijabetes i manifestni dijabetes. Bolest je asimptomatska kroz prva tri stadija kada se očituje samo promjenama u metabolizmu ugljikohidrata dok se u posljednjem stadiju očituje klasičnim simptomima. Stadij predijabetesa obuhvaća razdoblje od začeća do prvih patoloških promjena u metabolizmu ugljikohidrata u djece u čijoj je obiteljskoj anamnezi zabilježeno opterećenje s obzirom na dijabetes tip 1. U stadiju supkliničkog dijabetesa do poremećaja metabolizma ugljikohidrata dolazi samo tijekom djelovanja stresornih čimbenika kao što su infekcija, napor, trauma, operacija itd. Porast koncentracije glukoze u testu opterećenja glukozom normalan je i u stadiju predijabetesa i subkliničkog dijabetesa, no u latentnom stadiju porast koncentracije u testu opterećenja je patološki. Prolazni poremećaj tolerancije ugljikohidrata također se javlja u stanjima stresa (povišena temperatura, trauma, operacije, psihički napori...). U stanjima infekcije, traume ili kirurških zahvata može nastupiti progresija DM1 iz latentnog u manifestni stadij, koji se očituje klasičnim trijasom simptoma (poliurija, polidipsija i polifagija) te gubitkom na tjelesnoj težini. (5) Prema Američkom dijabetološkom društvu (*engl. American Diabetes Association, ADA*), dijagnostički kriteriji za DM1 su: koncentracija glukoze natašte ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/L) ili slučajno izmjerena koncentracija glukoze ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) u pacijenta s klasičnim simptomima hiperglikemije ili koncentracija glukoze nakon dva sata u oralnom testu tolerancije glukoze ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L). (11) Test opterećenja glukozom, koji je pokazatelj stadija bolesti, izvodi se nakon peroralnog unosa glukoze u dozi od 1,75 g/kg tjelesne mase do maksimalne

doze od 75 g (u djece do 3 godine može se koristiti količina glukoze do 2,5 g/kg tjelesne mase).

(5)

1.4. KLINIČKA SLIKA

Klinička slika dijabetes melitusa tip 1 se razvija postupno, tijekom potrošnje rezidualnog inzulina potrebnog za ulaz glukoze u stanice, nakon čega daljnja klinička slika naglo progredira. (12) Klasični simptomi DM1 koji se javljaju u djetinjstvu su gubitak tjelesne mase, polifagija, polidipsija, poliurija te noćna enureza. (5) U djece mlađe od 4 godine promjene raspoloženja, razdražljivost, gubitak na tjelesnoj masi te zastoj u razvoju trebaju pobuditi sumnju na ovu bolest. U odrasloj dobi se bolest razvija sporije pa može proći duže vremensko razdoblje prije otkrivanja bolesti, a simptomi koji trebaju potaknuti sumnju na DM1 su glavobolja, umor, gubitak apetita, zamagljen vid i pojačano mokrenje. (12) Polifagija označava pojačanu glad koja ne prolazi ni nakon konzumacije hrane. Poliurija podrazumijeva povećanu proizvodnju urina, a posljedično tome nastaje i polidipsija koja označava pojačanu žeđ sa stalnim osjećajem žeđi ili suhoće usta. (13) Posljedično poliuriji može doći do razvoja dehidracije koja se očituje suhom kožom i sluznicama, crvenim obrazima i upalim očnim jabučicama. (5) Dojenčad i mala djeca često imaju pelenski osip, dok se u djevojčica školske dobi nađe vulvovaginalna kandidijaza. Klinički simptomi često su prisutni nekoliko dana ili tjedana, ali u neke djece mogu trajati i mjesecima prije postavljanja dijagnoze DM1. Dijabetička ketoacidoza, koja se očituje akutnim metaboličkim poremećajem s dehidracijom, hiperglikemijom, ketonemijom i metaboličkom acidozom često može biti vodeći znak novootkrivenog DM1. (14)

1.5. KOMPLIKACIJE

Komplikacije dijabetes melitusa tip 1 možemo podijeliti na akutne i kronične. U akutne komplikacije ubrajaju se hipoglikemija, acetonurija i dijabetička ketoacidoza. (5) Kronične komplikacije se dijele na mikrovaskularne (retinopatija, neuropatija, nefropatija) te makrovaskularne (kardiovaskularne bolesti, cerebrovaskularni incidenti, periferna vaskularna bolest). (15)

Hipoglikemija je vrlo česta akutna komplikacija u osoba s DM1 i predstavlja najveću prepreku oboljelima u postizanju optimalne metaboličke kontrole dijabetesa. Prema definiciji Američkog dijabetološkog društva (*engl. American Diabetes Association, ADA*), u osoba s dijabetesom hipoglikemije su sve epizode patološki niske koncentracije glukoze koje mogu imati štetne posljedice. U to su uključene i asimptomatske hipoglikemije jer mogu narušiti sposobnost obrane od naknadnih hipoglikemija. (16) Prema Međunarodnom društvu za dijabetes u djece i adolescenata (*engl. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD*), razlikujemo nekoliko stupnjeva hipoglikemije: 1. klinička sumnja na hipoglikemiju označava epizode pri kojima je koncentracija GUK-a <3.9 mmol/l i potrebna je pozornost i poduzimanje postupaka za sprečavanje hipoglikemije, 2. klinički značajna hipoglikemija označava stanje u kojem je koncentracija GUK-a <3.0 mmol/l te u ovakvim stanjima može izostati učinak kontraregulatornih hormona i može biti smanjena mogućnost prepoznavanja simptoma hipoglikemije, 3. teška hipoglikemija označava epizodu hipoglikemije koja je praćena teškim kognitivnim poremećajem koji može uključivati komu i konvulzije i zahtijeva pomoć druge osobe u saniranju hipoglikemije. (17) U osoba s DM1, hipoglikemija je posljedica nesklada između količine inzulina u krvi, koncentracije glukoze, tjelesne aktivnost te izostanka adekvatnih kompenzatornih mehanizama kontrainzularnih hormona (glukagona, adrenalina, noradrenalina, kortizola i hormona rasta). (5) Većina epizoda hipoglikemije prolazi asimptomatski, a one epizode koje su simptomatske očituju se u vidu neurogenih ili neuroglikopeničkih simptoma. U neurogene simptome pripadaju tremor, palpitacije,

anksioznost, znojenje, glad i parestezije, a u neuroglikopenične glavobolja, smetnje vida, otežan govor, letargija, konvulzije i promjene ponašanja. U slučaju blage hipoglikemije (GUK <3.9 mmol/l) potrebno je primijeniti brzodjelujuće ugljikohidrate u dozi od 0.3 g/kg tjelesne težine (20 g glukoze u odrasle osobe) što dovodi do porasta koncentracije GUK-a za oko 2 do 2.1 mmol/l nakon 15 minuta. Nakon 10-15 minuta potrebno je provjeriti koncentraciju GUK-a i ponoviti postupak do sanacije akutne hipoglikemije. U slučaju teške hipoglikemije primjenjuje se supkutano ili intramuskularno glukagon, a u posljednje vrijeme moguća je i primjena intranazalnog glukagona. U bolničkim uvjetima može se primijeniti i infuzija glukoze. Iako su blage hipoglikemije česte u osoba s DM1, teške hipoglikemije nose povećan rizik mortaliteta i morbiditeta, osobito u pedijatrijskoj populaciji. Ponovljene teške hipoglikemije u djece mlađe od 5 godina mogu imati negativan utjecaj na više moždane funkcije (radna memorija, percepcija, brzina obrade podataka, prostorna memorija...). (17)

Dijabetička ketoacidoza je akutna komplikacija dijabetes melitusa koja je posljedica nedostatka inzulina i povišenih koncentracija kontrainzularnih hormona (glukagona, adrenalina, noradrenalina, hormona rasta). Može se javiti u novootkrivenih bolesnika s DM1, češće u djece mlađe životne dobi, pri čemu može biti inicijalna prezentacija dijabetesa u 15 do 70% bolesnika. U djece koja već imaju postavljenu dijagnozu DM1, DKA se javlja češće u bolesnika koji izostavljaju terapiju inzulinom i imaju lošu metaboličku kontrolu bolesti, tijekom akutne (infektivne) bolesti, stresa ili traume te u bolesnika koji su na terapiji inzulinskom pumpom i u kojih nastupi disfunkcija uređaja ili seta inzulinske pumpe. Patofiziološke promjene u DKA potaknute su nedostatkom inzulina zbog čega je smanjena uporaba glukoze u tkivima i povišenim koncentracijama kontrainzularnih hormona što dovodi do glikogenolize i glukoneogeneze i posljedično hiperglikemije i hiperosmolarnosti. Istovremeno, zbog nedostatka inzulina, dolazi do poticanja lipolize i ketogeneze što dovodi do nastanka ketonskih tijela, ketonemije i metaboličke acidoze. Hiperglikemije uzrokuje osmotsku diurezu, dehidraciju i gubitak elektrolita, dok ketonemija dovodi do mučnine i povraćanja i dodatno pogoršava dehidraciju i elektrolitski disbalans. Hipoperfuzija uzrokuje i laktacidozu koja dodatno doprinosi

pogoršanju acidoze. U laboratorijskim nalazima u DKA prisutni su hiperglikemija, glukozurija, ketonemija, ketonurija, metabolička acidoza, hiperlipidemija i smanjena ukupna zaliha kalija. Liječenje DKA obuhvaća korekciju dehidracije, acidoze i postupnu normalizaciju hiperglikemije i hiperosmolarnosti; u liječenju se primjenjuje nadoknada tekućine i inzulina uz korekciju elektrolitskog poremećaja. Prilikom primjene terapijskih postupaka, važno je korekciju provoditi postupno zbog mogućeg razvoja edema mozga pri naglim promjenama osmolalnosti krvi. (18)

Kronične komplikacije dijabetes melitusa se dijele na mikrovaskularne (retinopatija, neuropatija, nefropatija) i makrovaskularne (kardiovaskularne bolesti, cerebrovaskularni incidenti, periferna vaskularna bolest). Stanice kapilarnog endotela retine, mezangijalne stanice u glomerulu i Schwannove stanice perifernih živaca su osjetljive na povišenu koncentraciju glukoze te kao posljedica kronične hiperglikemije nastupa oštećenje stanica s posljedičnim razvojem retinopatije, neuropatije i nefropatije. (19)

Dijabetička retinopatija je komplikacija dijabetes melitusa koja progresivno dovodi do gubitka vida. Razvoj retinopatije započinje pojavom mikroaneurizmi, retinalnih krvarenja, ishemije i mikroinfarkta, eksudata uzrokovanih prodorom proteina i lipida te dilatacijom krvnih žila i patološkim mikrovaskularnim promjenama. Blagi stupnjevi neproliferativne retinopatije ne ugrožavaju vid. U slučaju progresije promjena nastupa teška neproliferativna retinopatija i potom proliferativna dijabetička retinopatija koja je obilježena neovaskularizacijom te rupturom i krvarenjima krvnih žila retine i staklovine. Ukoliko se ne liječi, retinopatija dovodi do gubitka vida. Prema smjernicama ISPAD-a probir na retinopatiju bi trebalo raditi nakon dvije do pet godina od postavljanja dijagnoze dijabetesa, počevši od 11. godine života. Adolescenti imaju povećan rizik progresije retinopatije prema težim oblicima, osobito u slučaju loše metaboličke kontrole, no promjene mogu biti i reverzibilne u slučaju poboljšanja regulacije dijabetesa. (20)

Dijabetička nefropatija vodeći je uzrok morbiditeta i mortaliteta u mlađih odraslih osoba s DM1, a definirana je kao povećana koncentracija albumina u urinu u odsutnosti drugih bubrežnih bolesti. Strukturne i funkcionalne promjene u bubrezima počinju se pojavljivati rano nakon postavljanja dijagnoze dijabetesa i često progrediraju tijekom puberteta. Prve promjene

očituju se hipertrofijom glomerula, hiperfiltracijom i hiperperfuzijom. U idućem stupnju dolazi do razvoja morfoloških promjena i povećanog izlučivanja albumina urinom, no još uvijek u granicama normale. Faza mikroalbuminurije karakterizirana je izlučivanjem 30-300 mg albumina u 24h urinu, a daljnja progresija karakterizirana je proteinurijom (makroalbuminurijom) pri čemu je koncentracija albumina ≥ 300 mg/24 h. Ukoliko se ne liječe, ove promjene dovode do zatajenja bubrega. U svrhu probira na dijabetičku nefropatiju, preporučuje se određivanje omjera albumina i kreatinina u prvom jutarnjem uzorku urina nakon dvije do pet godina od postavljanja dijagnoze DM1, počevši od 11. godine života. Redovnim praćenjem moguće je otkriti bolesnike u ranoj fazi bolesti, prije razvoja prave albuminurije ili izdvojiti one s brzoprogresivnim razvojem pogoršanja bolesti. U svrhu prevencije razvoja dijabetičke nefropatije, osim dobre metaboličke kontrole dijabetesa, potrebna je kontrola rizičnih faktora kao što su kontrola krvnoga tlaka, hiperglikemije, dislipidemije te prestanak pušenja. (20)

Dijabetička neuropatija je heterogena skupina poremećaja u kojoj se kao najčešći izdvajaju kronična senzomotorna dijabetička periferna neuropatija (DPN) i dijabetička autonomna neuropatija (DAN). Najznačajniji čimbenici rizika su loša metabolička kontrola i duljina trajanja dijabetesa. Simptomi DNP često izostaju, a oštećenja prvo zahvaćaju manja živčana vlakna i senzoričku funkciju, nakon čega nastupa i blago oštećenje motoričke funkcije. Bolesnici obično imaju gubitak osjeta, trnce, parestezije, osjećaj pečenja ili bockanja u području šaka i stopala što kasnije može progredirati prema dugotrajnoj boli. Autonomna neuropatija može zahvatiti kardiovaskularni, urogenitalni i gastrointestinalni sustav, a oštećenja se razvijaju postupno i progresivno. Simptomi mogu obuhvaćati ortostatsku hipotenziju, gastroparezu (povraćanje, mučnina, usporeno pražnjenje želuca), bolove u trbuhu, proljeve, inkontinenciju, parezu mokraćnog mjehura, impotenciju, poremećaj znojenja, poremećaje srčanog ritma. U djece su ovi poremećaji rijetki, no mogući su subklinički poremećaji uključujući autonomnu neuropatiju srca s posljedičnim poremećajem srčanog ritma. Probir na dijabetičku neuropatiju potrebno je raditi dvije do pet godina od postavljanja dijagnoze dijabetesa, od 11. godine života. Sumnja

se postavlja na temelju detaljno uzete anamneze i kliničkog pregleda, a potom se provode specifični klinički testovi. U prevenciji i liječenju dijabetičke neuropatije uključeni su kontrola glikemije i rizičnih faktora te liječenje usmjereno na zahvaćeni organski sustav. (20)

Makrovaskularne komplikacije DM1 uključuju kardiovaskularne bolesti, cerebrovaskularne incidente i perifernu vaskularnu bolest. Javljaju se u ranijoj životnoj dobi, imaju ubrzaniji tijek i veću stopu mortaliteta u osoba s DM1 u odnosu na zdravu populaciju. Uzrokuju značajan morbiditet i mortalitet u osoba s DM1 te je stoga potrebno preventivno djelovati utjecajem na rizične čimbenike (pušenje, povećana tjelesna masa, visok tlak...). Probir na makrovaskularne komplikacije uključuje provjeru lipidograma svake dvije godine i krvnoga tlaka svake godine, dvije do pet godina od postavljene dijagnoze, počevši od 11. godine života. (20)

1.6. LIJEČENJE

Nakon postavljanja dijagnoze DM1 i zbrinjavanja akutnog metaboličkog poremećaja, nastavak liječenja provodi se redovitom primjenom inzulina, pravilnom prehranom i redovitom tjelesnom aktivnošću, a za dobru regulaciju dijabetesa ključna je edukacija pacijenta i članova obitelji/skrbnika te provođenje postupaka samokontrole. Cilj liječenja je spriječiti akutne i kronične komplikacije, omogućiti normalan rast i razvoj i osigurati zadovoljavajuću kvalitetu života za bolesnike i članove njegove obitelji.

Terapija inzulinom nastoji što bolje oponašati fiziološko lučenje inzulina. Najčešće korišteni modaliteti terapije su intenzivirana terapija (*engl. multiple daily injections*, MDI) i terapija putem inzulinske pumpe, dok se u specifičnim situacijama koristi pojednostavljeni oblik terapije. Izbor oblika liječenja ovisi o dobi djeteta te željama, mogućnostima, načinu života i psihosocijalnim okolnostima pacijenta i članova obitelji. Dnevne potrebe za inzulinom mijenjaju se ovisno o dobi, fazi i duljini trajanja dijabetesa, aktivnostima, prehrani, rastu, stupnju pubertetskog razvoja i osjetljivosti na inzulin. Mala djeca obično imaju manje potrebe za inzulinom (izražene

kao ukupna dnevna doza inzulina po kilogramu tjelesne težine), dok su potrebe daleko veće tijekom puberteta i nakon oporavka od dijabetičke ketoacidoze. (21)

Na tržištu danas postoje različite vrste pripravaka inzulina, u kojima se promjenom redoslijeda aminokiselina, pH i veznih aditiva mijenjaju svojstva inzulina, brzina apsorpcije, početak i duljina djelovanja. U novije se vrijeme sve češće koriste inzulinski analozi koji postupno zamjenjuju humane inzuline. Najčešće korištene vrste inzulina prikazane su u Tablici 1 i Tablici 2. (21)

Najčešće korišten model terapije uključuje višekratne injekcije inzulina pri čemu se jedna vrsta inzulina primjenjuje kao bazalni inzulin u jednoj ili dvije doze, dok se brzodjelujući/ultrabrzodjelujući inzulin daje prije obroka i za korekcije hiperglikemije. Pojednostavljeni oblik inzulinske terapije (ranije nazivan konvencionalna terapija) koristi se u specifičnim situacijama kao kombinacija srednje-dugodjelujućeg NPH inzulina i brzodjelujućeg inzulina ili različitih drugih pripravaka, u dvije ili tri doze dnevno. Inzulin se primjenjuje u potkožno masno tkivo u područje trbuha, prednjih i lateralnih strana natkoljenica, gornjeg lateralnog dijela gluteusa i lateralnoj strani nadlaktice. Korištenje jednokratnih plastičnih štrcaljki s iglom za primjenu inzulina dana je gotovo napušteno i većina bolesnika koristi uređaje za primjenu inzulina, tzv. pen-injektore koji mogu biti jednokratni ili višekratni (pune se s unaprijed pripremljenim ulošcima inzulina). Pen-injektori omogućuju preciznu i jednostavnu primjenu inzulina. Inzulinske pumpe predstavljaju tehnološki napredniji oblik primjene inzulina koji se danas sve više koristi u liječenju djece i adolescenata s DM1. Osnove terapije putem inzulinske pumpe i tehničke karakteristike različitih inzulinskih pumpi koje su danas prisutne na tržištu bit će objašnjene u poglavlju 4. (21)

Prehrana u oboljelih od dijabetesa drugi je važan element u liječenju DM1. Preporuke za prehranu temelje se na osnovama zdrave prehrane primjerene za svu djecu i odrasle. Od ukupnog dnevnog kalorijskog unosa, 50-55% bi trebalo potjecati od ugljikohidrata, 15-20% od proteina i <35% od masnoća. Procjena doze inzulina uz obroke prvenstveno se temelji na unosu ugljikohidrata, pri čemu se nastoji koristiti kompleksne ugljikohidrate s niskim

glikemijskim indeksom. Dnevni unos hrane obično je razdijeljen u tri glavna obroka i po potrebi dodatne međuobroke. Adekvatna prehrana s jedne strane je potrebna kako bi se osigurao normalan rast i razvoj djeteta no s druge strane potrebno je izbjeći razvoj prekomjerne tjelesne težine i pretilosti te uskladiti obroke s djelovanjem inzulina kako bi se postigla optimalna metabolička kontrola i dugoročno izbjegao razvoj mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija. (22)

Tjelesna aktivnost treća je komponenta ključna u svakodnevnoj regulaciji DM1. Preporuke o potrebi redovite svakodnevne tjelesne aktivnosti u djece i adolescenata osobito su važne u oboljelih od DM1. Redovita tjelesna aktivnost povećava osjetljivost na inzulin, smanjuje krvni tlak, poboljšava kardiovaskularnu funkciju, lipidogram i povećava mišićnu tjelesnu masu. Preporuke za tjelesnu aktivnost odgovaraju preporukama za opću populaciju – svakodnevna tjelesna aktivnost u trajanju ≥ 60 minuta za djecu i adolescente u dobi 6-18 godina, a trebalo bi uključiti umjerenu do snažnu aerobnu aktivnost, jačanje mišića i aktivnosti jačanja kosti. Važno je osobe s DM1 educirati kako uskladiti prehranu, primjenu inzulina i tjelesnu aktivnost. (23)

Tablica 1 Brzodjelujući inzulini i profili djelovanja za supkutanu primjenu (21)

VRSTA INZULINA	IME REGISTRIRANO U HRVATSKOJ	POČETAK DJELOVANJA (h)	VRŠNO DJELOVANJE (h)	DULJINA DJELOVANJA (h)
ultra-brzodjelujući analog (ubrzani aspart)	Fiasp	0.1.-0.2	1-3	3-5
brzodjelujući analozi (aspart, glulizin, lispro)	NovoRapid (aspart), Apidra (glulizin), Humalog (lispro)	0.15-0.35	1-3	3-5
regularan/solubiln (kratkodjelujući)	Actrapid, Humulin R	0.5-1	2-4	5-8

Tablica 2 Dugodjelujući inzulini i profili djelovanja za supkutanu primjenu (21)

VRSTA INZULINA	IME REGISTRIRANO U HRVATSKOJ	POČETAK DJELOVANJA (h)	VRŠNO DJELOVANJE (h)	DULJINA DJELOVANJA (h)
NPH*	Insulatard, Humulin N	2-4	4-12	12-24
bazalni dugodjelujući analozi				
Glargin	Abasaglar, Lantus	2-4	8-12	22-24
Detemir	Levemir	1-2	4-7	20-24
Glargin U300	Toujeo	2-6	minimalan peak	30-36
Degludek	Tresiba	0.5-1.5	minimalan peak	>42

*NPH - Neutral Protamine Hagedorn insulin

2. UREĐAJI ZA KONTINURANO MJERENJE GLIKEMIJE

2.1. METABOLIČKA KONTROLA DIJABETESA

Temelj liječenja DM1 je redovita kontrola koncentracije glukoze u krvi. Praćenje oscilacija glikemije moguće je provoditi mjerenjem koncentracije glukoze u krvi glukometrom, mjerenjem glikiranog hemoglobina (HbA1c) svaka tri mjeseca te praćenjem koncentracije glukoze u intersticijskoj tekućini pomoću uređaja za kontinuirano ili intermitentno mjerenje glukoze (CGM uređaji). (24)

Oboljelima od dijabetes melitusa praćenje regulacije bolesti glukometrom čini svakodnevicu. Određivanje koncentracije glukoze u krvi se provodi ubodom prsta lancetom te se potom dobiveni mali uzorak krvi (3-5 μ L) nanosi na traku s reagensom koja se stavlja u uređaj (glukometar) na kojem se očitava koncentracija u roku pet sekundi. (25, 26) Tako dobiveni rezultati mjerenja koriste se za određivanje doze inzulina prije obroka i za korekciju hiperglikemije, prilagodbu unosa hrane, tjelesne aktivnosti te dugotrajniju prilagodbu terapije inzulinom. (27) Prema smjernicama ISPAD-a, ciljane vrijednosti koncentracije glukoze u krvi (GUK) su: prije obroka 4.0-7.0 mmol/L, nakon obroka 5.0-10.0 mmol/L i prije spavanja 4.4.-7.8 mmol/L. (24) U skladu s time, GUK bi se trebao mjeriti šest do deset puta na dan. Preporuke za praćenje koncentracije glukoze u krvi nalažu mjerenje prije svakog obroka i međuobroka, povremeno dva do tri sata nakon obroka za procjenu doze brzodjelujućeg inzulina, prije spavanja i prije doručka za procjenu doze bazalnog inzulina, prije, svakih sat vremena tijekom i nakon napornog vježbanja, povremeno noću između ponoći i četiri sata ujutro, posebice nakon napornog vježbanja i prilagođavanja bazalne doze inzulina, prije vožnje automobila ili upravljanja potencijalno opasnim strojevima, za potvrdu simptoma hipoglikemije i praćenje odgovora na liječenje hipoglikemije te tijekom interkurentne bolesti. Kako bi praćenje koncentracije glukoze glukometrom bilo točno, pacijenti trebaju proći obuku o tehničkom rukovanju uređajem.

Osim pravilnog rukovanja, na točnost rezultat mogu utjecati i nepravilno oprane ruke, neispravna test traka, okolina (nadmorska visina, koncentracija kisika, ekstremne temperature), neki lijekovi (askorbinska kiselina) te neka fiziološka stanja poput hipertrigliceridemije, hiperuricemije, loše perfuzije na mjestu mjerenja itd. (27) Upotreba glukometra dugo je vremena bila temeljni i jedini način samokontrole osoba oboljelih od šećerne bolesti, a širu je primjenu zadobila u razdoblju između kasnih 1970-ih i ranih 1980-ih. (25) Međutim, osim invazivnosti i bolnosti samog postupka mjerenja, nedostatak ove metode je i u tome da pokazuje samo trenutnu koncentraciju glukoze u krvi, a ne daje uvid u dnevne oscilacije glikemije. Uobičajeni broj mjerenja glukoze (4-6 puta dnevno) premali je za precizan i potpun uvid u kretanje glikemije, a osobit problem predstavljaju asimptomatske i noćne hipoglikemije koje često ostaju neprepoznate. (28, 29)

Glikirani hemoglobin (HbA1c) je biomarker koji se koristi u procjenjivanju dugotrajne kontrole glikemije kod osoba s dijabetesom. Od 1988. godine je prema preporuci Američkog udruženja za dijabetes HbA1c postao standard za procjenu kontrole glikemije, a poboljšanje metode mjerenja potvrdilo je 2010. godine njegov značaj u dijagnozi i praćenju bolesti. Glukoza se reverzibilno veže za hemoglobin tijekom životnog vijeka eritrocita (120 dana). Procjenjuje se da je 50% izmjerene vrijednosti HbA1c posljedica izloženost glukozi u prethodnih 30 dana, 40% predstavlja izloženost u prethodnih 31-90 dana, a 10% prethodnih 91-120 dana. Dvije velike studije, Ispitivanje kroničnih komplikacija dijabetesa (*engl. Diabetes Control and Complications Trial, DCCT*) i Prospektivna studija dijabetesa Ujedinjenog Kraljevstva (*engl. UK Prospective Diabetes Study, UKPDS*) su dokazale ulogu vrijednosti HbA1c u procjeni rizika razvoja kroničnih komplikacija. (30) HbA1c je objektivan način mjerenja metaboličke kontrole, a ciljevi metaboličke kontrole u djece, adolescenata i mladih odraslih osoba (≤ 25 godina) s DM1 trebaju biti individualizirani. Optimalnu metaboličku kontrolu prema ISPAD-ovim smjericama predstavlja vrijednost HbA1c $< 7\%$, pri čemu se nastoje postići što niže vrijednosti HbA1c bez izlaganja teškim hipoglikemijama i narušavanja kvalitete života. Više ciljne vrijednosti HbA1c ($< 7.5\%$) prikladne su u bolesnika koji ne mogu prepoznati ili upozoriti na simptome

hipoglikemije, koji su već ranije imali epizodu teške hipoglikemije, nemaju dostupnu terapiju analogizima inzulina, moderne uređaje za isporuku inzulina ili CGM uređaje, nemaju mogućnost redovitog mjerenja koncentracije glukoze u krvi te kod osoba koji su pojačani glikatori. Niže ciljne vrijednosti HbA1c (<6.5%) prihvatljive su ukoliko se mogu postići bez rizika od teških hipoglikemija te u fazi remisije dijabetesa. (24) Na žalost, većina djece i adolescenata s DM1 ne postiže zadovoljavajuću metaboličku kontrolu. U Sjedinjenim Američkim Državama, samo 22-23% djece mlađe od 12 godina i 17% adolescenata postiže ciljnu vrijednost HbA1c <7.5% (31). Međunarodna presječna studija provedena u 17 visokorazvijenih europskih zemalja pokazala je da samo 40-60% djece mlađe od 15 godina postiže vrijednost HbA1c <7.5% (Austrija 56%, Danska 49%, Engleska 40%, Njemačka 50.9%, Italija 59.4%). (32) Međutim, brojne studije jasno pokazuju da se u zdravstvenim sustavima s boljim resursima postižu bolji rezultati, a time se smanjuje i učestalost akutnih i kroničnih komplikacija (24).

2.2. UREĐAJI ZA MJERENJE GLIKEMIJE U INTERSTICIJSKOJ TEKUĆINI

Uređaji za kontinuirano mjerenje glikemije pokušali su odgovoriti na postojeće nedostatke u praćenju glikemije i provođenju samokontrole. Ovi uređaji postaju komercijalno dostupni od 1999. godine. (25) Iako su u početku bili neprimjenjivi zbog svoje nepreciznosti, nepouzdanosti i tehničkih nedostataka, posljednjih 20-ak godina razvoj CGM uređaja kontinuirano napreduje te sve više ulaze u uporabu ili kao dodatna metoda klasičnom mjerenju glukoze iz kapilarne krvi ili kao samostalna, alternativna metoda. (33) Unaprjeđenjem CGM uređaja, oni postaju manjih dimenzija, lakši, jednostavniji za uporabu, duljeg trajanja senzora i veće točnosti u odnosu na prvotne uređaje. (29) Očekuje se kako će u narednim godinama CGM uređaji postati glavni standard praćenja glikemije umjesto klasičnog određivanja GUK-a glukometrima. (27)

CGM uređaji namijenjeni zdravstvenom osoblju u svrhu praćenja bolesnika nemaju prikaz vrijednosti mjerenja na čitaču, već se dobiveni podaci naknadno prenose na računalo radi analize. Druga vrsta uređaja namijenjena je osobnoj uporabi bolesnika i daje prikaz vrijednosti mjerenja glikemije na zaslonu čitača ili na pametnom telefonu. (33)

Danas razlikujemo dvije vrste osobnih CGM mjerača: CGM mjerači u stvarnom vremenu – rtCGM (engl. *real time continuous glucose monitoring*) i intermitentni CGM mjerači – isCGM (engl. *intermittently scanned continuous glucose monitoring*). (25) CGM sustavi obično imaju tri komponente: senzor, odašiljač i prijemnik/pametni telefon. Senzor se tipično postavlja u potkožno masno tkivo abdomena (rtCGM sustavi) ili nadlaktice (isCGM sustavi). Senzor kontinuirano mjeri koncentraciju glukoze u intersticijskoj tekućini na temelju proizvodnje vodikovog peroksida pomoću enzima glukoza-oksidaze koji čini dio senzora. Pri tome se u kemijskoj reakciji oslobađa električna energija proporcionalna koncentraciji glukoze u intersticiju. Podaci se putem odašiljača prenose do prijemnika/pametnog telefona koji na temelju dobivenih signala generira podatke o koncentraciji glukoze u intersticijskoj tekućini. Dobiveni podaci prikazuju se svakih pet minuta na čitaču (rtCGM), odnosno generiraju se prosječne vrijednosti svakih petnaest minuta koje se prikazuju nakon očitavanja podataka skeniranjem senzora (isCGM). Na taj način se mogu dobiti podaci i do 288 mjerenja u danu, a osim trenutne vrijednosti koncentracije glukoze u intersticiju, uređaji pokazuju i smjer i brzinu promjene koncentracije. Osim toga, neki uređaji imaju integrirane alarme koji mogu upozoravati na hipoglikemiju ili hiperglikemiju putem zvučnih signala ili vibracije. (29) Čitač uređaja može biti samostalan uređaj, podaci se mogu slati na korisnikov pametni telefon ili se dobiveni podaci mogu očitavati putem inzulinske pumpe. U nekim uređajima alarmi mogu biti prediktivni, odnosno algoritam može prema brzini promjene glikemije i trenutnoj vrijednosti glikemije izračunavati očekivanu koncentraciju glukoze unutar određenog razdoblja te alarmima upozoravati bolesnika na razvoj prijeteće hipoglikemije ili hiperglikemije. Vrijednosti mjerenja prikazuju se u obliku numeričkih podataka ili grafičkih prikaza (strelice i grafovi). (33)

CGM uređaji mogu se koristiti kod svih oblika terapije inzulinom. Ukoliko su spojeni s inzulinskom pumpom, govorimo o senzoru - potpomognutim sustavima (od engl. *sensor augmented pump*, SAP). U ovakvim sustavima inzulinska pumpa služi kao prijemnik, a podaci dobiveni putem senzora automatski putem algoritma inzulinske pumpe dovode do korekcije isporuke inzulina (primjerice, prekid isporuke inzulina kod razvoja hipoglikemije). Podaci očitani putem CGM uređaja omogućuju donošenje trenutačnih terapijskih odluka (primjerice određivanje doze inzulina prije obroka, prevencija hipoglikemije, korekcija hiperglikemije), a naknadna retrogradna analiza podataka omogućuje uočavanja obrazaca kretanja glikemije, planiranje korekcije inzulinske terapije, uvid u učinke različite hrane i tjelesne aktivnosti te uočavanje razdoblja neprepoznatih hipoglikemija i hiperglikemija. Uređaji koji posjeduju alarme osobito su korisni kod male djece koja ne mogu prepoznati i upozoriti na simptome hipoglikemije te u bolesnika koji imaju neosjetljivost na hipoglikemije. (33)

Prilikom interpretacije podataka važno je voditi računa o nedostacima metode mjerenja koja uključuje fenomen kašnjenja koji podrazumijeva razliku u koncentraciji glukoze u krvi i intersticijskoj tekućini te vremenski odmak između samog mjerenja i prikaza rezultata. (27, 29) Razlikujemo fiziološko kašnjenje koje nastaje zbog vremena potrebnog za prijelaz glukoze iz intravaskularnog u intersticijski odjeljak (7-8 minuta) i tehnološko kašnjenje nastalo pri obradi podataka (4-6 minuta). Daljnjim razvojem tehnologije CGM sustava nastoji se što više umanjiti ovaj vremenski odmak. (29) Prilikom donošenja terapijskih odluka na temelju rezultata očitanih CGM senzoru treba voditi računa o mogućem odstupanju u mjerenju. Prilikom sporih promjena razine glukoze u krvi fiziološko je kašnjenje minimalno i nema znatne razlike u koncentracijama glukoze u krvi u odnosu na intersticijsku tekućinu. S druge strane, pri brzim promjenama razine glukoze fiziološko kašnjenje je izraženije i odstupanje je veće. Kod brzog porasta koncentracije glukoze u krvi, određeno razdoblje su vrijednosti na senzoru lažno niske, a kod brzog pada lažno visoke. (27) Kako bi se osigurala točnost mjerenja, većina uređaja zahtijeva kalibraciju uređaja, odnosno unošenje podataka o koncentraciji glukoze iz kapilarne krvi barem dva

puta dnevno. Uređaji za isCGM posjeduju tvorničku kalibraciju i ne zahtijevaju dodatno unošenje podataka. (33) U procjeni točnosti CGM sustava se najčešće koristi srednja apsolutna relativna razlika (MARD, engl. *Mean Absolute Relative Difference*) koja predstavlja "srednju vrijednost svih postotnih pogrešaka između mjerenja CGM-om i referentnih vrijednosti (samokontrola glukoze u krvi ili Yellow Spring Instruments), gdje niži postotak označava točniji rad senzora u različitim rasponima vrijednosti glukoze". (34) Smatra se da uređaji s MARD <10% imaju dobra analitička svojstva. (35)

Parametri koji se koriste za praćenje metaboličke kontrole putem CGM uređaja su srednja glukoza (mmol/l ili mg/dl), broj dana nošenja CGM-a ili broj očitanih mjerenja ukoliko se radi o isCGM, postotak vremena kada je CGM aktivan (preporuka 70% = 10 od 14 dana), indikator upravljanja glukozom (engl. *Glucose management indicator*, GMI), glikemijska varijabilnost (<36% stabilno, >36% nestabilno), vrijeme provedeno iznad raspona (engl. *Time above range*, TAR), vrijeme provedeno u ciljnom rasponu (engl. *Time in range*, TIR) i vrijeme provedeno ispod ciljnog raspona (engl. *Time below range*, TBR). Ciljni raspon glikemije u osoba oboljelih od DM1 je između 3.9 i 10 mmol/l. Dobra metabolička kontrola karakterizirana je TIR-om >70%, TAR-om <25% (pri tome bi <5% mjerenja trebalo biti >13.9 mmol/l) te TBR-om <4% (pri tome bi <1% mjerenja trebalo biti <3.0 mmol/l) (36). Korelacija vrijednosti TIR-a i HbA1c prikazana je u Tablici 3. (37)

Tablica 3 Korelacija vrijednosti vrijeme u ciljnom rasponu i HbA1c (37)

TIR 70-180 mg/dl (3.9-10.0 mmol/L)	Procijenjen A1c % (mmol/mol)	TIR 70-180 mg/dl (3.9-10.0 mmol/l)	Procijenjen % (mmol/mol)
20%	9.4 (79)	20%	10.6 (92)
30%	8.9 (74)	30%	9.8 (84)
40%	8.4 (68)	40%	9.0 (75)
50%	7.9 (63)	50%	8.3 (67)
60%	7.4 (57)	60%	7.5 (59)
70%	7.0 (53)	70%	6.7 (50)
80%	6.5 (48)	80%	5.9 (42)
90%	6.0 (42)	90%	5.1 (32)
Svaki 10% povećanja TIR-a = ~0.5% (5.5) redukcija A1C		Svaki 10% povećanja TIR-a = ~0.8% (8.7) redukcija A1C	

Trenutno dostupni CGM sustavi iz skupine rtCGM sustava su Medtronic Guardian Connect (Slika 1) (38), Medtrum S7 (Slika 2) (39), Dexcom 5 i 6 (u Hrvatskoj nije dostupan) i Senseonics Eversense (u Hrvatskoj nije dostupan), dok je od isCGM sustava dostupan FreeStyle Libre 1 (Slika 3) (40). (25) rtCGM sustavi omogućuju kontinuirano praćenje glikemije, prikaz trendova kretanja glikemije, alarme u slučaju razvoja hipoglikemije ili hiperglikemije te prediktivne alarme u slučaju razvoja prijetee hipoglikemije. Medtronic Guardian Connect i Medtrum S7 zahtijevaju kalibraciju unošenjem podataka o koncentraciji glukoze u krvi izmjerene glukometrom barem dva puta u 24 sata, čime se povećava točnost senzora (27). Medtronic Guardian Connect nema dobnog ograničenja, a Medtrum S7 je registriran za djecu stariju od 2 godine. (41, 42) Oba uređaja spajaju se s mobilnim telefonom koji služi kao prijemnik, odnosno ne posjeduju zaseban čitač. Podaci se s uređaja putem aplikacija mogu preuzeti na osobno računalo i potom se iz aplikacija mogu oblikovati izvještaji koji služe daljnjoj analizi podataka. (27)

Uređaj FreeStyle Libre 1 služi za intermitentno skeniranje glikemije, odnosno podaci se očitavaju na zaslonu čitača tek nakon prislanjanja čitača na senzor („skeniranje“ senzora).

Ovaj uređaj također omogućuje prikaz trenutnih vrijednosti glikemije i trendova kretanja glikemije, no ne posjeduje alarme. Kod isCGM sustava potrebno je aktivno skenirati senzor za prikaz koncentracije glukoze te se podaci o izmjerenoj koncentraciji zadržavaju 8 sati u odašiljaču nakon čega se nepovratno gube, stoga je radi zadržavanja zapisa automatskih mjerenja potrebni skenirati senzor barem svakih 8 sati. (27) Nove generacije isCGM sustava (FreeStyle Libre 2 i 3) imaju uključenu i funkciju alarma. (25) FreeStyle Libre sustav ne zahtijeva kalibraciju. I s ovog uređaja podaci se mogu putem posebne aplikacije preuzeti na osobno računalo radi dodatne analize i kreiranja izvještaja o kretanjima glikemije. FreeStyle Libre moguće je pomoću zasebne aplikacije povezati i s mobilnim telefonom koji onda služi kao čitač. (27) Sustav FreeStyle Libre registriran je za osobe oboljele od DM1 starije od 4 godine. (43)

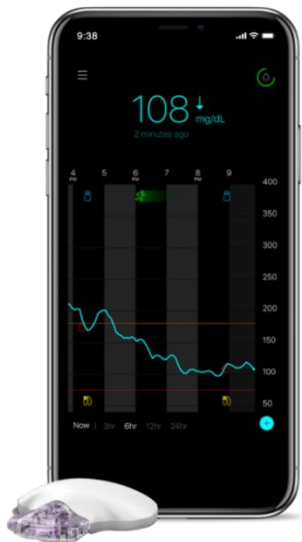
Za FreeStyle Libre sustav postoji mogućnost nadogradnje transponderom kao što su MiaoMiao Smart Reader, Bubble Mini i Ambrosai BluCon NightRider. Radi se o pametnim čitačima koji putem Bluetootha bežične tehnologije prenose informacije o koncentraciji glukoze na pametne telefone ili pametne satove bez potrebe za skeniranjem senzora. Na taj je način, osim prikaza koncentracije glukoze u intersticiju u stvarnom vremenu, moguće korištenje i alarma za hipoglikemiju i hiperglikemiju (putem pametnih telefona i satova), a moguće je povezivanje i dijeljenje podataka s članovima obitelji u stvarnom vremenu, što omogućuje nadzor djeteta od strane roditelja na daljinu. (44)

Trajanje senzora za neimplantabilne rtCGM sustave je ograničeno na deset dana, za isCGM sustave na četrnaest dana dok je trajanje implantabilnih senzora 90-180 d. (29) Specifikacije pojedinih CGM uređaja su navedene u Tablici 4. (42, 43, 45, 46)

Brojne su prednosti CGM sustava, kao što su velik broj informacija o vrijednostima glikemije i trendovima, upozorenja za postojeću ili prijetuću hipoglikemiju ili hiperglikemiju, manji broj akutnih komplikacija dijabetesa, poboljšanje u prilagodbi doze inzulina te zadovoljstvo i smanjenje stresa za pacijente, roditelje i druge osobe koje skrbe o djetetu. S druge strane, uporaba CGM uređaja ima i određene nedostatke kao što su troškovi, odstupanja (greške) u mjerenju, opterećenje bolesnika i članova obitelji velikom količinom

podataka, neugoda zbog uređaja vidljivog na tijelu, iritacija kože te ometanje svakodnevnih aktivnosti i sna alarmima (zamor zbog alarma). (27)

Brojne velike randomizirane studije (DIAMOND, HypoDE, REPLACE) pokazale su poboljšanje HbA1c, smanjeno vrijeme provedeno u hipoglikemiji i hiperglikemiji te smanjenje broja umjerenih i teških hipoglikemija u bolesnika koji su koristili rtCGM ili isCGM u odnosu na SMBG. Povoljan učinak osobito je vidljiv u osoba koji imaju neosjetljivost na simptome hipoglikemije (47, 48, 49).



Slika 1 Medtronic Guardian Connect (38)








Slika 2 Medtronic S7 (39)



Slika 3 FreeStyle Libre 1 (40)

Tablica 4 Specifikacije pojedinih uređaja za kontinuirano ili intermitentno mjerenje glukoze u intersticijskoj tekućini (42, 43, 45, 46)

CGM sustav	Dexcom G6	Medtrum S7	Guardian Connect	Senseonics Eversense	FreeStyle Libre 1
Fotografija					
Odobrena dob	≥2 g	≥2 g	≥3 g (RH bez ograničenja)	≥18 g	≥4 g
MARD	9,0 %	9,0 %	8,7 %	8,8%	9,3 %
Trajanje korištenja	10 d	14 d	7 d	90 d	14 d
Kalibriranje	ne	min. 2x/d	min. 2x/d	2x/d	ne
Čitač	t:slim X2 pumpa, pametni telefon, iPad, iPod s Dexcom G6 aplikacijom, pametni sat, Dexcom G6 prijemnik	pametni telefon	pametni telefon i iPod s Guardian Connect aplikacijom	pametni telefon	FreeStyle Libre Reader, pametni telefon s Freestyle Libre Link aplikacijom
Vrijeme zagrijavanja	2 h	2 h	2 h	24 h	1 h
Alarmi	da	da	da	da	ne
Mjesto umetanja	abdomen, ruka	abdomen, ruka, gornji dio gluteusa	abdomen, ruka, gornji dio gluteusa	implantiran, nadlaktica	stražnji dio ruke

3. UREĐAJI ZA ISPORUKU INZULINA (PEN- INJEKTORI)

Uvođenje tzv. pen-injektora, kao novog načina primjene inzulina, predstavljalo je prekretnicu u isporuci inzulina. Prvi pen-injektor proizveden je 1985. godine i od tada se pen-injektori gotovo u potpunosti zamijenili do tada korištene plastične štrcaljke s iglom. Jednostavnija, točnija i praktičnija isporuka inzulina u odnosu na štrcaljke s iglom su pen-injektore učinile optimalnim načinom primjene inzulina. Na pen-injektorima razlikuju se tri dijela: inzulinski uložak, kratka jednokratna igla i dio za doziranje koji omogućuje povećanje doze inzulina za 0.5 ili 1 internacionalnu jedinicu, pri čemu postoji i zvučni signal ('jedan klik po jedinici') koji olakšava doziranje. Ovisno je li inzulinski uložak zamjenjiv ili se nakon uporabe cijeli sustav odbacuje, pen-injektori se dijele na višekratne i jednokratne. Uz pen-injektore koriste se inzulinske igle duljine 4 mm, 5mm, 6mm, 8 mm i 12,7 mm.

Razvoj tehnologije donio je nekoliko generacija pen-injektora. U prvu generaciju ubrajaju se pen-injektori kao što su NovoPen, FlexPen, Humalog Pen, FlexTouch itd. Imaju sigurnosne značajke kao što su zvučni klik koji prati povećanje doze na dozatoru kao i ergonomske značajke koje olakšavaju primjenu inzulina. Drugu generaciju čine pametni pen-injektori (engl. „*smart pens*“) s memorijskom funkcijom čime je omogućena pohrana podataka o datumu, vremenu i količini prethodnih doza inzulina. U ovu skupinu spadaju pen-injektori HumaPen LUXURA HD, HumaPen MEMOIR i NovoPen Echo. Treću generaciju čine najnovije generacije pametnih penova kao što su NovoPen 6 i NovoPen Echo Plus. Ovi penovi automatski bilježe dozu ubrizganog inzulina, a podaci se mogu automatski dijeliti s CGM uređajima i aplikacijama za zbrinjavanje dijabetesa čime se olakšava praćenje i prilagodba doza inzulina.

Unatoč brojnim prednostima ovih uređaja (precizno i jednostavno doziranje, ušteda vremena, dugotrajna isplativost...), nedostaci koji se navode su cijena te nemogućnost miješanja različitih vrsta inzulina, što zahtijeva višekratne ubode kod primjene različitih vrsta inzulina. (50)

4. INZULINSKE PUMPE

4.1. UVOD

Inzulinske pumpe su digitalni uređaji za kontinuiranu isporuku inzulina u potkožno tkivo. Njihova primjena započinje još 1974. godine izumom prve inzulinske pumpe Biostator čija je primjena bila ograničena na bolničke ustanove. Nakon toga, 1980-ih proizvedena je prva komercijalna inzulinska pumpa od strane tvrtke Medtronic (MiniMed 502) (Slika 4). S godinama, ovi uređaji su uvelike unaprijeđeni što se tiče preciznosti, funkcionalnosti, veličine i dizajna, a postali su i cjenovno dostupniji oboljelima od DM1. (26, 51) Ovisno o tome kako se pričvršćuju na tijelo i kako isporučuju inzulin, dijelimo ih na klasične inzulinske pumpe, pumpe potpomognute senzorom (*engl. Sensor Augmented Pump, SAP*) i "patch" inzulinske pumpe .

Inzulinske pumpe općenito koriste brzodjelujući inzulin (lispro, aspart ili glulizin). Lispro i aspart mogu biti u inzulinskom rezervoaru do 144 h, a glulizin treba mijenjati svakih 48 h zbog rizika od kristalizacije. Ponekad se umjesto brzodjelujućeg inzulina koristi i regularni (humani) inzulin. Inzulin može biti isporučen na dva načina, kontinuirano tijekom dana i noći (bazalna doza) ili kao bolus doza koju pacijent primjenjuje za obrok ili korekciju hiperglikemije. (52) Shematski prikaz isporuke inulina je prikazan na Slika 5. (53)

Indikacije za postavljanje inzulinske pumpe predstavljaju djeca male životne dobi, osobito dojenčad (u djece do sedme godine, inzulinska pumpa se smatra optimalnim oblikom terapije), djeca koja imaju izražen „fenomen zore“, odnosno jutarnje hiperglikemije, sportaši, djeca s učestalim hipoglikemijama, bolesnici s izraženim oscilacijama glikemije, neovisno o razini HbA1c, neadekvatna regulacija dijabetesa i razvoj kroničnih komplikacija.

Podaci s inzulinskih pumpi se pomoću posebnih aplikacija mogu učitati na računalo ili u sigurni oblak (*engl. „cloud“*) te je potom moguće generirati izvještaje koji omogućuju numeričku i grafičku analizu podataka.

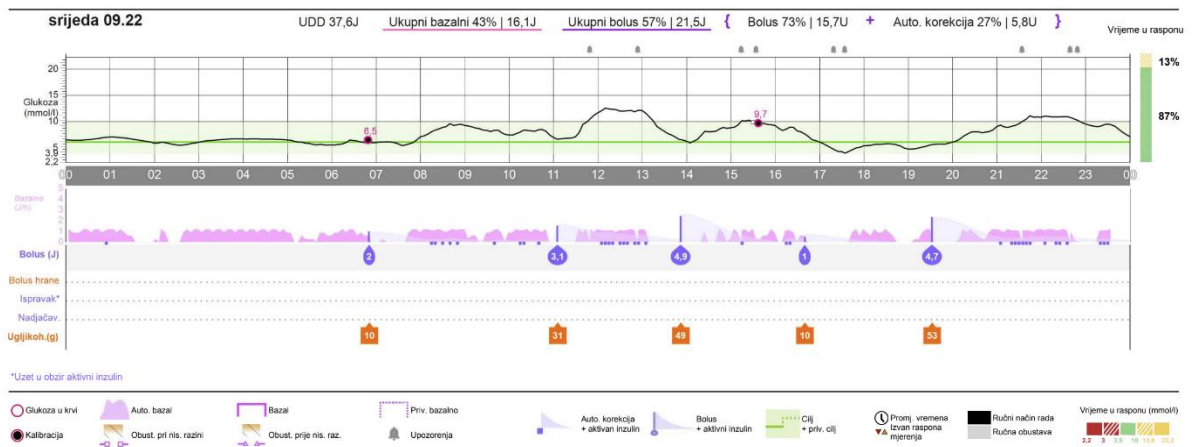
Prije postavljanja inzulinske pumpe potrebno je provesti edukaciju korisnika o tehničkim karakteristikama inzulinske pumpe i načinu provođenja liječenja šećerne bolesti ovim oblikom liječenja, a naknadno je potrebno provoditi dodatne edukacije radi usvajanja naprednih funkcija inzulinske pumpe.

Primjena inzulinskih pumpi u pedijatrijskoj populaciji povezana je s manjom učestalošću teških hipoglikemija, manjom učestalošću dijabetičke ketoacidoze, poboljšanjem vrijednosti HbA1c i manjom ukupnom dnevnom dozom inzulina u odnosu na djecu koja koriste MDI. Osim toga inzulinske pumpe omogućuju veću fleksibilnost u dnevnim aktivnostima (54)



Slika 4 MiniMed 502 (51)

Slika 5 Prikaz isporuke inzulina putem inzulinske pumpe (MiniMed 780G) (53)



4.2. KLASIČNE INZULINSKE PUMPE

Klasične inzulinske pumpe se sastoje od pumpe te infuzijskog seta koji uključuje kateter koji se spaja na spremnik i kanilu, koja se putem igle vodilice postavlja u potkožno masno tkivo. Pumpa sadrži spremnik za inzulin, mehanizam isporuke inzulina, zaslon na kojem se prikazuju postavke pumpe i kućište s gumbima pomoću kojih se upravlja pumpom ili kućište sa zaslonom osjetljivim na dodir za programiranje isporuke inzulina. Kateter infuzijskog seta dovodi inzulin iz spremnika do kanile koja je postavljena u potkožno masno tkivo abdomena, nadlaktica, natkoljenica i gluteusa te je s vanjske strane dodatno zalijepljena na kožu. Kanila je najčešće plastična i postavlja se putem igle vodilice koja se potom odstranjuje, no postoje i infuzijski setovi u kojima se koriste čelične kanile. Infuzijski setovi razlikuju se duljinom katetera, duljinom kanile i načinom postavljanja kanile - kutni setovi se postavljaju pod kutem 30°-45° u odnosu na površinu kože i imaju dužu kanilu, a ravni setovi se postavljaju pod kutem od 90° u odnosu na površinu kože. (55)

Sve inzulinske pumpe posjeduju funkcionalnost isporuke inzulina u dva modaliteta: bazalna isporuka i bolusi. Bazalna isporuka inzulina predstavlja onu dozu inzulina potrebnu za regulaciju glikemije u stanju gladovanja, no u praksi bazalnim dozama nerijetko se

korigiraju razdoblja postprandijalne hiperglikemije. Bazalne doze se prilikom postavljanja inzulinske pumpe računaju prema ukupnoj dnevnoj dozi inzulina i potrebama za inzulinom između obroka (bez unosa hrane) i unose se u postavke pumpe, a određuje ih nadležni dijabetolog. Naknadno se korigiraju prema razinama glikemije, u konzultaciji s liječnikom ili samostalno. Tijekom 24 sata moguće je programirati više različitih bazalnih doza, a različiti uređaji imaju različite mogućnosti najmanje bazalne isporuke (izraženu kao doza inzulina u internacionalnim jedinicama/sat), broja bazalnih doza, broja bazalnih ritmova i prirasta bazalne doze. Promjenama bazalnih doza moguće je bolje regulirati postprandijalne hiperglikemije te neke specifične situacije, kao što je fenomen zore u adolescenata, rad u smjenama, razlike u potrebama inzulina tijekom tjedna i vikenda i slično. Inzulinske pumpe imaju i mogućnost postavljanja privremenog bazalnog ritma, odnosno automatskog povećanja ili smanjenja postojeće bazalne doze u određenom vremenskom razdoblju. Također, u slučaju hipoglikemije, moguće je privremeno prekinuti isporuku inzulina.

Bolusi inzulina predstavljaju dozu inzulina koja se daje uz obroke ili za korekciju hipoglikemije. Svi uređaji posjeduju opciju bolus kalkulatora koji može biti integriran u inzulinsku pumpu ili je dostupan putem aplikacije na pametnom telefonu. Računanje doze inzulina zasniva se na unaprijed unešenim postavkama ugljikohidratno-inzulinskog omjera (engl. „*carb-ratio*“) i faktora inzulinske osjetljivosti (engl. „*insulin sensitivity factor*“). Doza inzulina potrebna za obrok određuje se prema količini ugljikohidrata u obroku koju bolesnik unosi u bolus kalkulator, a prema faktoru inzulinske osjetljivosti određuje se doza inzulina potrebna za korekciju hiperglikemije. Prema unešenim podacima o količini ugljikohidrata, trenutačnoj koncentraciji glukoze u krvi i količini aktivnog inzulina u sustavu inzulinske pumpe, algoritam bolus kalkulatora nudi potrebnu dozu inzulina, koju bolesnik mora ručno potvrditi. Postoji i više različitih oblika bolusa, ovisno o tome isporučuje li pumpa punu dozu inzulina odjednom ili tijekom nekog vremenskog razdoblja, čime se isporuka inzulina bolje prilagođava sastavu obroka. Također, ovisno o proizvođaču, razlikuju se mogućnosti minimalne isporuke doze inzulina bolusom i mogućnost povećanja doze. Svaki uređaj ima

i sigurnosne funkcije (ograničenje maksimalne doze inzulina za boluse i bazale, alarme kod disfunkcije uređaja). (56, 57, 58)

Od klasičnih pumpi, u Hrvatskoj je trenutno dostupan Ypsomed Ypsopump (Slika 6). (59)



Slika 6 Ypsomed Ypsopump (59)

4.3. PUMPE POTPOMOĞNUTE SENZOROM

Pumpe potpomognute senzorom (*engl. Sensor Augmented Pump, SAP*) su uređaji koji integriraju dvije neovisne tehnologije u jedan sustav, odnosno povezuju inzulinsku pumpu i rtCGM sustav. (50). Ovakav sustav obuhvaća inzulinsku pumpu, senzor za kontinuirano mjerenje glukoze i algoritam koji ih funkcionalno povezuje u jednu cjelinu. Algoritam povezuje softver za doziranje inzulina s vrijednostima CGM-a koje se očitavaju na zaslonu inzulinske pumpe (vidljive su trenutačne vrijednosti glikemije, trendovi i postoje alarmi za hipoglikemije i hiperglikemije). Ovisno o modelu, sustav ima mogućnost automatskog prekida isporuke inzulina u slučaju razvoja hipoglikemije („*low-suspend*“, npr. Paradigm Veo, Medtronic) ili ima napredni predikcijski algoritam s mogućnosti procjene smjera i brzine kretanja koncentracije glukoze u intersticijskoj tekućini te automatsko zaustavljanje isporuke inzulina kada prema trendu kretanja glikemije algoritam procijeni vjerojatni nastup hipoglikemije, uz ponovnu automatsku aktivaciju isporuke inzulina nakon saniranja

hipoglikemije („*predictive low glucose suspend*“, MiniMed 640, Medtronic). Najnovija generacija uređaja (MiniMed 780, Medtronic) posjeduje SmartGuard algoritam koji omogućuje automatiziranu isporuku bazala, korekcije bazalne isporuke svakih nekoliko minuta u odnosu na očitavanja koncentracije glukoze u intersticijskoj tekućini, automatizirane korekcijske boluse za regulaciju hiperglikemije i prekidanje isporuke inzulina kod prijeteće hipoglikemije. Automatiziranom isporukom inzulina smanjuje se rizik hipoglikemije i hiperglikemije te poboljšava metabolička kontrola, odnosno povećava vrijeme provedeno u ciljnom rasponu. Bolesnik i dalje mora ručno unositi podatke o količini ugljikohidrata u obroku te na osnovu bolus kalkulatora mora isporučiti dozu inzulina za obroke. Ovaj sustav naziva se još i hibridni sustav zatvorene petlje (engl. *hybrid closed-loop system*), a odobren je za djecu stariju od 7 godina. (60)

U Hrvatskoj su trenutno dostupni uređaji MiniMed 640G i MiniMed 780 G (Slika 7, Slika 8). (61, 62)



Slika 7 MiniMed 640 G (61)



Slika 8 MiniMed 780 G (62)

4.4. "PATCH" INZULINSKE PUMPE

"Patch" inzulinske pumpe su vrsta inzulinskih pumpi koje, za razliku od klasičnih inzulinskih pumpi, nemaju infuzijski set. Sastoje se od Pod-a koji je zapravo jednokratna inzulinska pumpa s integriranom kanilom koja se pričvršćuje ljepljivim slojem direktno na kožu. Kanila se automatski postavlja u potkožno masno tkivo nakon čega se aktivira isporuka inzulina. Mogućnosti isporuke inzulina iste su kao i u klasičnih uređaja. Pod-ovi se prije postavljanja pune brzodjelujućim inzulinom, a mijenjaju svakih 3 dana. Upravljanje pumpom vrši se pomoću uređaja koji izgledom podsjeća na pametni telefon (engl. *Personal Diabetes Manager*, PDM), a komunicira s Pod-om Bluetooth bežičnom tehnologijom. (izvor?) U odnosu na klasične inzulinske pumpe, ovi uređaji su manji, diskretniji i jednostavniji za korištenje, a određene "patch" pumpe jeftinije su u odnosu na klasične. Za sada još nisu dovršeno njihovo povezivanje s CGM uređajima (63, 64) U Hrvatskoj je trenutno dostupna Omnipod DASH "patch" pumpa. (Slika 9) (65)



Slika 9 Omnipod DASH "patch" pumpa (65)

5. DO-IT-YOURSELF SUSTAV UMJETNE GUŠTERAČE

DIYAPS (*engl. Do-It-Yourself artificial pancreas system*), u prijevodu "uradi sam" sustav umjetne gušterače je sustav koji povezuje CGM, inzulinsku pumpu i aplikaciju za pametne telefone s algoritmima za izračun doze inzulina. S ciljem poboljšanja kvalitete života osoba s DM1, a kao rezultat nezadovoljstva zbog nepristupačnosti novih tehnoloških dostignuća usmjerenih na liječenje DM1, nastala je 2013. godine inicijativa osoba oboljelih od DM1 i njihovih članova obitelji pod oznakom #WeAreNotWaiting. (66)

Sustav povezuje CGM uređaj koji može biti rtCGM ili isCGM uz dodatak MiaoMiao ili Blucon čitača. Za primanje podataka s CGM senzora/odašiljača koriste se pametni telefoni s Android operacijskim sustavom i aplikacijom poput xDrip-a te iOS operacijskim sustavom i aplikacijom Spike. Primljene podatke aplikacija učitava kroz aplikaciju otvorenog koda (*engl. „open-source“*) u oblaku Nightscout te se podacima može pristupiti na internetu putem računala/laptopa, pametnih telefona ili pametnih satova. Od inzulinskih pumpi se najčešće koriste starije verzije Medtronic i Omnipod pumpi. Trenutno postoje tri različita DIYAP sustava: OpenAPS, Loop i AndroidAPS. (65) Svaki od sustava koristi algoritme za kontinuirano prikupljanje i analizu podataka o koncentraciji glukoze, inzulinu i hrani. Na temelju tih podataka generiraju se upute za inzulinsku pumpu te se isporučuje potrebna doza inzulina. Informacije se također šalju natrag u sustav i analiziraju za buduće prilagodbe. (66)

Kao prednosti DIYAPS u odnosu na klasične inzulinske pumpe opisuju se manji broj i težina epizoda hipoglikemije, manja varijabilnost glikemije, više vremena provedenog u ciljnim vrijednostima glikemije te manje vremena provedenog u aktivnom provođenju samokontrole dijabetesa. Stabilnije glikemije noću uz manje hipoglikemija poboljšavaju kvalitetu sna kako za pacijenta tako i za roditelja/njegovatelja. Najveći nedostatak DIYAPS je problem zakonske regulative i odgovornosti prilikom korištenja sustava koji nisu odobreni od regulatornih agencija. Osim toga, kao nedostaci navode se i ograničen broj inzulinskih pumpi i CGM uređaja kompatibilnih s DIY sustavima, dodatni troškovi za hardver koji nije

pokriven osiguranjem, nedostatak znanja o DIY sustavima među zdravstvenim djelatnicima, vrijeme potrebno za učenje o sustavu i postavljanje sustava te nedostatak randomiziranih kliničkih istraživanja za procjenu sigurnosti i učinkovitosti. (68)

6. APLIKACIJE NAMIJENJE OSOBAMA S DM1

Jedan od tehnoloških napredaka koje olakšavaju svakodnevne aktivnosti vezane za zbrinjavanje šećerne bolesti su i aplikacije namijenjene osobama s DM1. Danas postoji više od 1100 različitih aplikacija s različitim funkcijama kao što su dnevници samokontrole, podsjetnici za mjerenje glikemije i primjenu inzulina, aplikacije za brojanje ugljikohidrata, kalkulatori bolusa, pružanje podrške i sl. Razvijaju se i komercijalne aplikacije sa složenim naprednim algoritmima koje bi temeljem analize velike količine prikupljenih podataka (doza inzulina, glikemije, obroci) davale preporuke za korekciju inzulinske terapije. Aplikacije su dostupne na pametnim telefonima i računalima, a moguća je njihova integracija s glukometrima, inzulinskim pumpama, pametnim penovima i CGM uređajima (Tablica 5). (69)

Među velikim brojem svjetskih aplikacija za dijabetes, na tržištu je dostupna i hrvatska aplikacija DiaHelp. Za pristup aplikaciji je potrebna registracija. U postavkama aplikacije se mogu unijeti lijekovi koje osoba koristi te „kontakt osoba za paniku“. „Kontakt osobi za paniku“ korisnik može poslati automatsku poruku u situacijama kada se ne osjeća dobro te kontakt osoba odmah dobiva i podatke o lokaciji. Također, u sklopu aplikacije je moguća komunikacija i pomoć i drugima koji su registrirani na aplikaciju, što omogućuje, primjerice, posudbu sredstava za zbrinjavanje dijabetesa u slučaju boravka izvan mjesta prebivališta. Aplikacija je trenutno besplatno dostupna. (70)

Tablica 5 Aplikacije namijenjene osobama s dijabetesom (69)

Aplikacija	Pametni telefon	Plaćanje	Integracija s glukometrom	Integracija s pumpom/CGM
Bant	iPhone i Android	Besplatno	Ne	Ne
Glooko/Diasend	iPhone i Android	Plaćanje pretplate	Preko 60 glukometara	Animas, Dexcom G4, G5, Omnipod, Medtronic, Tandem
mySugr	iPhone i Android	Osnovno besplatno, plaćanje Pro	Bilo koji glukometar	FreeStyle Libre, Medtronic CGM
One Drop	iPhone i Android	Plaćanje pretplate	One Drop	Dexcom
Sugar IQ	iPhone	Besplatno za Medtronic korisnike	Putem Medtronic pumpe	Medtronic pumpa i CGM
Tidepool	iPhone i Android	Besplatno za korisnike	Bayer, Abbott, One Touch	Animas, Dexcom G4, G5, Omnipod, Medtronic, Tandem

7. TELEMEDICINA U DIJABETOLOGIJI

Telemedicina podrazumijeva pružanje zdravstvene njege pacijentima putem video konferencija u stvarnome vremenu. Posebni značaj ima u skrbi pacijenata u ruralnim i udaljenim mjestima. Ovim pristupom liječenja su smanjeni putni troškovi te smanjen broj izostanaka djece iz škole i roditelja s posla radi posjeta liječniku. Ograničavajući čimbenici u provođenju zdravstvene skrbi primjenom telemedicine čini potreba za dostupnom tehnologijom, nemogućnost kliničkog pregleda djeteta, određivanja stadija puberteta i procjene općeg zdravlja, nedostatak fizičkog kontakta te subjektivni osjećaj nedostatka privatnosti, osobito kada se radi o adolescentima.

Primjena telemedicine u praćenju pacijenata s dijabetesom se pokazala prihvatljivom metodom nadzora koja pokazuje povoljan učinak na metaboličku kontrolu, no do sada provedena istraživanja su malobrojna i stoga nedostatna za donošenje jasnih smjernica.

(69)

8. ZAKLJUČAK

Dijabetes melitus tip 1 (DM1) je kronična autoimunosna bolest čija incidencija u svijetu raste. Zbog sve veće učestalosti i nemogućnosti prevencije, postoji potreba za pronalaženjem boljih i inovativnijih metoda liječenja. U tome je veliki napredak postignut u području tehnoloških dostignuća kao što su CGM uređaji, pen-injektori i inzulinske pumpe koji uvelike olakšavaju liječenje osoba s DM1. Korištenjem novih tehnologija primjena inzulina i samokontrola glikemije postaju jednostavniji, doziranje inzulina točnije, a učestalost akutnih i kroničnih komplikacija se smanjuje. Korištenje novih tehnologija predstavlja izazov i za liječnike i za bolesnike. Obzirom na dostupnost različitih uređaja potrebno je pomoći bolesniku u izboru tehnološkog pomagala koji će za njega biti idealno i provesti dobru edukaciju bolesnika i članova obitelji. Za uspješnu implementaciju novih tehnologija važna je motivacija bolesnika i spremnost za usvajanje novih znanja. Također je potrebno unaprijed upoznati bolesnika s mogućnostima i ograničenjima novih tehnologija jer su ispravna očekivanja i poznavanje nedostataka osnova za kasniju uspješnu primjenu. Cilj korištenja novih tehnologija u dijabetesu je smanjiti svakodnevno opterećenje bolesnika s postupcima provođenja samokontrole, omogućiti optimalnu regulaciju dijabetesa uz što manje ograničenja u svakodnevnom životu te osigurati život bez kroničnih komplikacija.

9. ZAHVALE

Kažu da za sve postoji mjesto i vrijeme, da smo uvijek tamo gdje bi trebali biti, ni za čim žaliti i nigdje žuriti. Pri upisu medicine, kraj se činio tako daleko, a onda je za tren došao kraj. Bilo je mnogih uspona i padova, tuge i radovanja, a na kraju ostaju lijepa sjećanja, stečeno znanje i želja za pomaganjem.

Sve ovo ne bi bilo moguće bez ljudi koji su bili uz mene. Stoga neizmjerljivo zahvaljujem svima koji su ovo studiranje učinili lakšim. Posebno zahvaljujem svojim roditeljima i sestrama koji su svaki ispit proživjeli uz mene te prijateljima koji su uvijek bili voljni pružiti savjet i podršku. Da nekoga ne izostavim, bolje ne nabrajati, ali sigurna sam da će se oni prepoznati.

Za kraj, velike zahvale mojoj mentorici doc. dr. sc. Neveni Krnić, dr. med. koja je bila spremna svoje vrijeme i znanje uložiti u pisanje ovoga rada. Neizmjerljivo cijenim njezinu pomoć i stručan pristup jer bez nje ovog diplomskog rada ne bi bilo.

10. LITERATURA

- 1) Mobasseri M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojazadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect.* 2020;10(2):98-115. Published 2020 Mar 30. doi:10.34172/hpp.2020.18
- 2) Nevo-Shenker M, Phillip M, Nimri R, Shalitin S. Type 1 diabetes mellitus management in young children: implementation of current technologies. *Pediatr Res.* 2020;87(4):624-629. doi:10.1038/s41390-019-0665-4
- 3) Los E, Wilt AS. Diabetes Mellitus Type 1 In Children. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. [ažurirano 01.05.2022., pristupljeno 09.07.2022.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441918/>
- 4) Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2018;19 Suppl 27(Suppl 27):7-19. doi:10.1111/pedi.12773
- 5) Mardešić D i sur., ur. Pedijatrija. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.; Str. 633-636, 641-643
- 6) Bodansky HJ, Staines A, Stephenson C, Haigh D, Cartwright R. Evidence for an environmental effect in the aetiology of insulin dependent diabetes in a transmigratory population. *BMJ.* 1992;304(6833):1020-1022. doi:10.1136/bmj.304.6833.1020
- 7) Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet.* 2016;387(10035):2340-2348. doi:10.1016/S0140-6736(16)30507-4
- 8) Hieshima K, Sugiyama S, Yoshida A, et al. Elevation of the renal threshold for glucose is associated with insulin resistance and higher glycosylated hemoglobin levels. *J Diabetes Investig.* 2020;11(3):617-625. doi:10.1111/jdi.13191

- 9) Vargas E, Podder V, Carrillo Sepulveda MA. Physiology, Glucose Transporter Type 4. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. [ažurirano 08.05.2022., pristupljeno 09.07.2022.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537322/>
- 10) Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:155-177. doi:10.1111/pedi.12701
- 11) Diagnosis | ADA [Internet]. [pristupljeno 27.05.2022.]. Dostupno na: <https://www.diabetes.org/diabetes/a1c/diagnosis>
- 12) Watts S. What Are The Symptoms of Type 1 Diabetes. Endocrineweb [Internet]. [ažurirano 25.10.2020., pristupljeno 18.05.2022.]. Dostupno na: <https://www.endocrineweb.com/conditions/type-1-diabetes/type-1-diabetes-symptoms>
- 13) 3 P's of Diabetes: Polydipsia, Polyuria, Polyphagia, and More. Healthline [Internet]. [pristupljeno 18.05.2022.]. Dostupno na: <https://www.healthline.com/health/diabetes/3-ps-of-diabetes>
- 14) Couper JJ, Haller MJ, Greenbaum CJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:20-27. doi:10.1111/pedi.12734
- 15) DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018;391(10138):2449-2462. doi:10.1016/S0140-6736(18)31320-5
- 16) Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1245-1249. doi:10.2337/diacare.28.5.1245
- 17) Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:178-192. doi:10.1111/pedi.12698

- 18) Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:155-177. doi:10.1111/pedi.12701
- 19) Giri B, Dey S, Das T, Sarkar M, Banerjee J, Dash SK. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Biomed Pharmacother*. 2018;107:306-328. doi:10.1016/j.biopha.2018.07.157
- 20) Donaghue KC, Marcovecchio ML, Wadwa RP, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Microvascular and macrovascular complications in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27(Suppl 27):262-274. doi:10.1111/pedi.12742
- 21) Danne T, Phillip M, Buckingham BA, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:115-135. doi:10.1111/pedi.12718
- 22) Smart C, Aslander-van Vliet E, Waldron S. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009;10 Suppl 12:100-117. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00572.x
- 23) Adolfsson P, Riddell MC, Taplin CE, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:205-226. doi:10.1111/pedi.12755
- 24) DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:105-114. doi:10.1111/pedi.12737
- 25) Galindo RJ, Aleppo G. Continuous glucose monitoring: The achievement of 100 years of innovation in diabetes technology. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;170:108502. doi:10.1016/j.diabres.2020.108502

- 26) Zimmerman C, Albanese-O'Neill A, Haller MJ. Advances in Type 1 Diabetes Technology Over the Last Decade. *Eur Endocrinol.* 2019;15(2):70-76. doi:10.17925/EE.2019.15.2.70
- 27) Marks BE, Wolfsdorf JL. Monitoring of Pediatric Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:128. Published 2020 Mar 17. doi:10.3389/fendo.2020.00128
- 28) Prašek M, Jakir A. Inzulinske pumpe i kontinuirano mjerenje glukoze [Internet]. [pristupljeno: 23.06.2022.] Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/102884>
- 29) Pleus S, Freckmann G, Schauer S, Heinemann L, Ziegler R, Ji L et al. Self-Monitoring of Blood Glucose as an Integral Part in the Management of People with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Therapy* [Internet]. 2022 May-. [pristupljeno 30.06.2022.]; 13(5):829-846. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9076772/>
- 30) Wang M, Hng TM. HbA1c: More than just a number. *Australian Journal for General Practitioners* [Internet]. 2021 Sept-. [pristupljeno 01.07.2022.]; 50(9):628-632. Dostupno na: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2021/september/more-than-just-a-number>
- 31) Miller KM, Foster NC, Beck RW, et al. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S.: updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care.* 2015;38(6):971-978. doi:10.2337/dc15-0078
- 32) Prigge R, McKnight JA, Wild SH, et al. International comparison of glycaemic control in people with type 1 diabetes: an update and extension. *Diabet Med.* 2022;39(5):e14766. doi:10.1111/dme.14766
- 33) Radanovic J, Cerić E, Vinković M. Uređaji za kontinuirano mjerenje koncentracije glukoze u intersticijskoj tekućini. *Zbornik radova za medicinske sestre* [Internet]. 2019-. [pristupljeno 01.07.2022.]. Dostupno na: <https://www.hpps.com.hr/sites/default/files/Dokumenti/2019/sestre/Ses%2012.pdf>
- 34) Služba za razvoj, istraživanje i zdravstvene tehnologije. Sustavi za mjerenje glukoze u realnom vremenu (rtCGM) i "flash" sustavi mjerenja glukoze (FGM) kao osobni samostalni sustavi kod bolesnika sa šećnom bolesti liječenih inzulinom. Agencija za

- kvalitetu i akreditaciju u zdravstvu i socijalnoj skrbi [Internet]. 2018 Kol-. [pristupljeno 03.07.2022.]. Dostupno na: http://www.aaz.hr/sites/default/files/HTA_23_2018.pdf
- 35) Heinemann L, Schoemaker M, Schmelzeisen-Redecker G, et al. Benefits and Limitations of MARD as a Performance Parameter for Continuous Glucose Monitoring in the Interstitial Space. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(1):135-150. doi:10.1177/1932296819855670
- 36) Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1593-1603. doi:10.2337/dci19-0028
- 37) Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(2):81-85. doi:10.1089/dia.2018.0310
- 38) Diabetes – Guardian™ Connect System. Medtronic [Internet]. [pristupljeno 10.07.2022.]. Dostupno na: <https://www.medtronic.com/us-en/healthcare-professionals/products/diabetes/continuous-glucose-monitoring-systems/guardian-connect.html>
- 39) Medtrum S7 EasySense CGM dobiva svog nasljednika: TouchCare Slim CGM kao nova generacija. Bauerfeind [Internet]. [pristupljeno: 10.07.2022.]. Dostupno na: <https://cgm.hr/medtrum-s7-dobiva-nasljednika/>
- 40) Skeledžija D. Libre 2 – osvrt i usporedba. Nainzulinu.com [Internet]. [ažurirano 13.02.2019., pristupljeno: 10.07.2022.]. Dostupno na: <https://www.nainzulinu.com/tehnologija/libre-2-osvrt-i-usporedba/>
- 41) Guardian-Connect-Product-Support-FAQ.pdf [Internet]. [pristupljeno 09.07.2022.]. Dostupno na: <https://www.ral.lv/wp-content/uploads/Guardian-Connect-Product-Support-FAQ.pdf>
- 42) Medtrum_S7_korisnicki_prirucnik.pdf [Internet]. [pristupljeno 10.07.2022.]. Dostupno na: https://www.mojmedtrum.com/wp-content/uploads/2019/10/Medtrum_S7_korisnicki_prirucnik.pdf

- 43) Kako do Freestyle Libre pomagala u Hrvatskoj. Bontech [Internet]. [pristupljeno 10.07.2022.]. Dostupno na: <https://bontech.hr/kako-do-freestyle-libre-pomagala-u-hrvatskoj/>
- 44) Elbalsly M, Boucher S, Galland B, et al. The MiaoMiao study: can do-it-yourself continuous glucose monitoring technology improve fear of hypoglycaemia in parents of children affected by type 1 diabetes?. *J Diabetes Metab Disord.* 2020;19(2):1647-1658. Published 2020 Oct 30. doi:10.1007/s40200-020-00671-5
- 45) Allen N, Gupta A. Current Diabetes Technology: Striving for the Artificial Pancreas. *Diagnostics (Basel).* 2019;9(1):31. Published 2019 Mar 15. doi:10.3390/diagnostics9010031
- 46) CGM-comparison-table.pdf [Internet]. [pristupljeno 10.07.2022.]. Dostupno na: <https://type1better.com/wp-content/uploads/2022/04/CGM-comparison-table.pdf>
- 47) van Beers CA, DeVries JH, Kleijer SJ, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(11):893-902. doi:10.1016/S2213-8587(16)30193-0
- 48) Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10128):1367-1377. doi:10.1016/S0140-6736(18)30297-6
- 49) Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash Glucose-Sensing Technology as a Replacement for Blood Glucose Monitoring for the Management of Insulin-Treated Type 2 Diabetes: a Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Trial. *Diabetes Ther.* 2017;8(1):55-73. doi:10.1007/s13300-016-0223-6

- 50) Kesavadev J, Saboo B, Krishna MB, Krishnan G. Evolution of Insulin Delivery Devices: From Syringes, Pens, and Pumps to DIY Artificial Pancreas. *Diabetes Ther.* 2020;11(6):1251-1269. doi:10.1007/s13300-020-00831-z
- 51) Celebrating-100-years-of-insulin_Nov-4.pdf [Internet]. [pristupljeno: 10.07.2022.]. Dostupno na: https://pharmaceutical-journal.com/wp-content/uploads/2021/11/Celebrating-100-years-of-insulin_Nov-4.pdf
- 52) Berget C, Messer LH, Forlenza GP. A Clinical Overview of Insulin Pump Therapy for the Management of Diabetes: Past, Present, and Future of Intensive Therapy. *Diabetes Spectr.* 2019;32(3):194-204. doi:10.2337/ds18-0091
- 53) The Basal and Bolus Approach to Insulin Delivery. Diabetes Daily [Internet]. [pristupljeno 10.07.2022.]. Dostupno na: <https://www.diabetesdaily.com/learn-about-diabetes/treatment/insulin-101/how-to-use-insulin/the-basal-and-bolus-approach-to-insulin-delivery/>
- 54) Allen N, Gupta A. Current Diabetes Technology: Striving for the Artificial Pancreas. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(1):31. Published 2019 Mar 15. doi:10.3390/diagnostics9010031
- 55) Allepo G. Insulin Pump Overview. Endocrineweb [Internet]. [ažurirano 05.03.2019., pristupljeno 01.07.2022.]. Dostupno na: <https://www.endocrineweb.com/guides/insulin/insulin-pump-overview>
- 56) Future of healthcare. Medtronic [Internet]. [pristupljeno: 12.07.2022.]. Dostupno na: <https://www.medtronic.com/us-en/index.html>
- 57) Selfcare Solutions – Ypsomed – United Kingdom. Ypsomed [Internet]. [pristupljeno: 12.07.2022.]. Dostupno na: <https://www.ypsomed.com/en-GB/>
- 58) Home I Insulin Pump Therapy I Omnipod [Internet]. [Pristupljeno: 12.07.2022.]. Dostupno na: <https://www.omnipod.com/>
- 59) YpsoPump insulin pump – Ypsomed. Diabetescare [Internet]. [pristupljeno 10.07.2022.]. Dostupno na: <https://www.mylife-diabetescare.com/en-CA/products/infusion-systems/ypsopump-insulin-pump.html>

- 60) MiniMed™780G sustav sa SmartGuard™ tehnologijom. Mediligo [Internet]. [pristupljeno 12.07.2022.]. Dostupno na: <https://www.mediligo.hr/minimed-780g-sustav-sa-smartguard-tehnologijom/>
- 61) Users criticize ana artificial pancreas of Medtronic. Tadviser [Internet]. [pristupljeno: 10.07.2022.]. Dostupno na: https://tadviser.com/index.php/Product:MiniMed_640G_%28insulin_pump%29
- 62) MiniMed™ 780G sustav sa SmartGuard™ tehnologijom – Mediligo. MediLigo [Internet]. [pristupljeno: 10.07.2022.]. Dostupno na: <https://www.mediligo.hr/minimed-780g-sustav-sa-smartguard-tehnologijom/>
- 63) Heinemann L, Waldenmaier D, Kulzer B, Ziegler R, Ginsberg B, Freckmann G. Patch Pumps: Are They All the Same?. *J Diabetes Sci Technol.* 2019;13(1):34-40. doi:10.1177/1932296818795150
- 64) Omnipod DASH ® sustav za upravljanje isporukom inzulina. DASH ® [Internet]. [pristupljeno: 12.07.2022.]. Dostupno na: <https://www.medilabone.com/secerna-bolest/proizvodi-za-dijabeticare/omnipod-dash-sustav-za-upravljanje-isporkom-inzulina/>
- 65) Insulin Pump Therapy, Simplified. Omnipod® [Internet]. [pristupljeno 10.07.2022.]. Dostupno na: <https://www.omnipod.com/en-hr>
- 66) Jennings P, Hussain S. Do-It-Yourself Artificial Pancreas Systems: A Review of the Emerging Evidence and Insights for Healthcare Professionals. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(5):868-877. doi:10.1177/1932296819894296
- 67) Kesavadev J, Srinivasan S, Saboo B, Krishna B M, Krishnan G. The Do-It-Yourself Artificial Pancreas: A Comprehensive Review. *Diabetes Ther.* 2020;11(6):1217-1235. doi:10.1007/s13300-020-00823-z
- 68) Ahmed SH, Ewins DL, Bridges J, et al. Do-It-Yourself (DIY) Artificial Pancreas Systems for Type 1 Diabetes: Perspectives of Two Adult Users, Parent of a User and Healthcare Professionals. *Adv Ther.* 2020;37(9):3929-3941. doi:10.1007/s12325-020-01431-w

- 69) Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:302-325. doi:10.1111/pepi.12731
- 70) Predstavljamo: DiaHelp App – DiaHelp: Najbolji izvori informacija o dijabetestu!. DiaHelp [Internet]. [ažurirano 14.07.2019., pristupljeno: 01.07.2022.]. Dostupno na: <https://diahelp.net/hr/diahelp/>

11. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 03. rujna 1996. godine u Sisku. Odrasla sam i živim u Kutini gdje sam i završila Osnovnu školu Mate Lovraka i Srednju školu Tina Ujevića, smjer opća gimnazija. Nakon toga, upisala sam studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci, a nakon završene prve godine nastavila na Medicinskom fakultetu u Zagrebu.

Tijekom studija sam sudjelovala u aktivnostima Studentske sekcije za pedijatriju. 2022. godine sam sudjelovala na online tečaju Ortopedska problematika školske dobi te na 6. hrvatskom kongresu hitne medicine s međunarodnim sudjelovanjem u Vodicama kao pasivni sudionik.

Moji stručni interesi obuhvaćaju područje pedijatrije.