

Hipoglikemije u dijabetičkoj nefropatiji

Bilješko, Antonija

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:105:507284>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-08**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Antonija Bilješko

Hipoglikemije u dijabetičkoj nefropatiji

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu, na Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma "Vuk Vrhovac", KB Merkur pod vodstvom doc. dr. sc. Dragice Soldo Jureša i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

POPIS KRATICA

ACEi: inhibitori angiotenzin konvertaze (engl. *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*)

ADA: Američko dijabetičko društvo (engl. *American Diabetic Association*)

AGE: ireverzibilni konačni produkti glikozilacije (engl. *advanced glycosylation end products*)

ALT: alanin-aminotransferaza

APD: Automatizirana peritonejska dijaliza (engl. *Automated peritoneal dialysis*)

ARB: blokatori angiotenzinskih receptora (engl. *angiotensin II receptor blockers*)

BOT: engl. *basal insulin-supported oral therapy*

CAPD: klasična ambulantna peritonejska dijaliza (engl. *Continuous ambulatory peritoneal dialysis*)

CKD EPI: engl. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CVD: kardiovaskularna bolest (CVD, engl. *cardiovascular disease*)

DM: šećerna bolest (engl. *diabetes mellitus*)

DMT1: šećerna bolest tipa 1 (engl. *diabetes mellitus type 1*)

DMT2: šećerna bolest tipa 2 (engl. *diabetes mellitus type 2*)

DPP-4: enzim dipeptidil-peptidaza 4 (engl. *dipeptidyl peptidase-4*)

GAD: protutijela na glutamičku kiselu dekarboksilazu (engl. *antibodies to glutamic acid decarboxylase*)

GFR: glomerularna filtracija (engl. *glomerular filtration rate*)

GLP-1: glukagonu sličan peptid-1 (engl. *glucagon-like peptide-1*)

GLUT-2 prijenosnik (engl. *GLUT-4, Glucose transporter type 2*)

GUK: glukoza u krvi

HbA1c: glikozilirani hemoglobin

HLA - geni HLA regije – humani leukocitni antigen ubraja se u sustav antigena tkivne kompatibilnosti (*engl. HLA, Human Leucocyte Antigens*)

ICCA: protutijela na citoplazmatske proteina u Langerhansovim otočićima gušterače (*engl. islet cell cytoplasmic antibodies*)

ICSA: protutijela na staničnu površinu Langeransovih otočića (*engl. islet cell surface antibodies*)

ITM - indeks tjelesne mase (*engl. BMI, body mass index*)

MDRD: *engl. Modification in Diet in Renal Disease*

OGGT: test oralnog opterećenja glukozom (*engl. oral tolerance test glucose*)

OGTT - test oralnog opterećenja glukozom (*engl. OGTT, oral glucose tolerance test*)

PAI-1: inhibitor aktivatora plasminogena (*engl. plasminogen activator inhibitor-1*)

PPAR γ - peroksisomski proliferator-aktivirani receptor gama (*engl. peroxysome proliferator-activated receptor gamma*)

SGLT2: suprijenosnik glukoze i natrija 2 (*engl. SGLT2, sodium-glucose co-transporter 2*)

SGLT2-i - inhibitori suprijenosnika glukoze i natrija 2

TGF- beta: transformirajući čimbenik rasta (*engl. transforming growth factor beta*)

TNF-alfa: faktor tumorske nekroze - alfa (*engl. tumor necrosis factor – alfa*)

VEGF: čimbenik koji stimulira rast endotelnih stanica (*engl. vascular endothelial growth factor*)

SADRŽAJ:

UVOD	1
SUMMARY	2
1. ŠEĆERNA BOLEST	3
1.1. Epidemiologija šećerne bolesti.....	3
1.2. Regulacija metabolizma glukoze.....	4
1.3. Šećerna bolest tipa 1.....	5
1.4. Šećerna bolest tipa 2.....	8
1.5. Dijagnostika šećerne bolesti.....	10
1.6. Praćenje oboljelih od šećerne bolesti	11
1.7. Liječenje šećerne bolesti	12
2. KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI	22
2.1. Mikrovaskularne komplikacije	23
2.2. Makrovaskularne komplikacije	25
3. HIPOGLIKEMIJA	26
4. DIJABETIČKA NEFROPATIJA	28
5. HIPOGLIKEMIJE U DIJABETIČKOJ NEFROPATIJU	33
5.1. Epidemiologija hipoglikemije u dijabetičkoj nefropatiji.....	33
5.2. Mogući uzroci hipoglikemije u dijabetičkoj nefropatiji	33
5.2.1. Smanjeno izlučivanje inzulina bubrezima.....	34
5.2.2. Uremija	34
5.2.3. Smanjenje renalne glukoneogeneze	34
5.2.4. Malnutricija	35
5.2.5. Smanjen odgovor kontraregulacijskih mehanizama	35
5.3. Dijaliza i utjecaj dijaliznih tekućina na pojavu hipoglikemije	36
5.3.1. Hemodijaliza	36
5.3.2. Peritonejska dijaliza	37
5.4. Lijekovi koji povećavaju rizik za hipoglikemiju u dijabetičkoj nefropatiji.....	38

5.5. Prevencija hipoglikemije u dijabetičkoj nefropatiji	39
6. ZAKLJUČAK	40
7. ZAHVALE	41
8. LITERATURA	42
9. ŽIVOTOPIS	48

UVOD

NASLOV RADA: HIPOGLIKEMIJE U DIJABETIČKOJ NEFROPATIJU

AUTOR: Antonija Bilješko

Šećerna bolest je jedna od najčešćih kroničnih nezaraznih bolesti medicinske sadašnjosti, ali i budućnosti. Ona nije samo bolest kao takva, ona je način života modernog čovjeka, odraz nezdravih navika i socioekonomskih prilika. Šećerna bolest dakle zahtijeva pozornost ne samo medicinskih profesionalaca već i cijelog društva. Njezin utjecaj na kvalitetu života je ogroman ne samo kao osnovna bolest već i sa svim svojim komplikacijama čime predstavlja veliki javnozdravstveni problem.

Dva su tipa šećerne bolesti: tip 1 i tip 2. Tip 1 šećerne bolesti je autoimuna bolest koja uzrokuje razaranje beta stanica gušterače i vodi u smanjeno izlučivanje inzulina. Za razliku od tipa 1, tip 2 je posljedica ne samo smanjenja izlučivanja inzulina već inzulinske rezistencije čiji uzroci leže u pretilosti i smanjenoj tjelesnoj aktivnosti. Inzulinska rezistencija vuče korijene iz loših životnih navika poput pretilosti i manjka fizičke aktivnosti.

Kronična hiperglikemija je uzrok kliničke prezentacije i komplikacija bolesti te je cilj liječenja što je stavlja u centar pozornosti. Međutim važno je ne izgubiti iz fokusa hipoglikemiju i njezinu ulogu u kvaliteti života i smrtnosti.

Šećerna bolest je vodeći uzrok kroničnog bubrežnog zatajenja odnosno dijabetičke nefropatije. Hiperglikemija je uzrok dijabetičke nefropatije, ali hipoglikemija je jedna od njezinih najopasnijih komplikacija.

Cilj ovog rada bio je prikazati koji sve faktori igraju ulogu u nastanku hipoglikemije kada se javlja kao komplikacija dijabetičke nefropatije.

KLJUČNE RIJEČI: šećerna bolest, dijabetička nefropatija, hipoglikemija

SUMMARY

TITLE: Hypoglycemia in diabetic nephropathy

AUTHOR: Antonija Bilješko

Diabetes mellitus (DM) is one of the most common chronic non-communicable metabolic disease in our medical present but it is also part of medical future. It is not just disease it is the way of modern lifestyle, reflection of unhealthy habits and socioeconomic circumstances. Diabetes mellitus demands attention not only medical professionals but also whole society. It does not only reduce quality of life and life expectancy but is also major cause of severe complications for that reason it is becoming severe public health problem.

There are two main types of diabetes mellitus: type 1 and type 2. Type 1 DM is an autoimmune disease that leads in destruction of beta-cells of pancreas and impaired insulin secretion. Type 2 is result of impaired insulin secretion as well as insulin resistance. Insulin resistance has roots in obesity and lack of physical activity.

Chronic hyperglycemia leads to clinical presentation and complications of DM.

It is the main goal of treatment that puts it in the center of interest. However, it is very important to be aware of hypoglycemia and its role in quality of life and mortality.

Diabetes mellitus is the leading cause of chronic renal failure (diabetic nephropathy). Although diabetic nephropathy is caused by chronic hyperglycemia, hypoglycemia is one of its the most severe complications.

The aim of this paper was to analyze which factors play role in hypoglycemia appearance as complication of diabetic nephropathy.

KEY WORDS: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, hypoglycemia

1. ŠEĆERNA BOLEST

Šećerna bolest ili diabetes mellitus (DM) obuhvaća grupu metaboličkih poremećaja koji uključuju hiperglikemiju, izostanak sekrecije inzulina iz beta stanica gušterače te inzulinsku rezistenciju (1).

Šećerna bolest se klasificira u: I. tip 1, II. tip 2, III. gestacijsku šećernu bolest (šećerna bolest ispoljena ili dijagnosticirana prvi puta tijekom trudnoće) IV. ostale specifične tipove (genetski poremećaj funkcije β -stanice, genetski poremećaj inzulinskog djelovanja, bolesti egzokrinog dijela gušterače, endokrinopatije, lijekovi, kemikalije) (2).

Šećerna bolest tipa 1 i tipa 2 se međusobno razlikuju u etiologiji nastanka bolesti. Tip 1 je autoimuna bolest dok tip 2 uzrokuje smanjena osjetljivost perifernih tkiva na inzulinsku odnosno inzulinska rezistencija (3).

U uzroke ostalih specifičnih tipova šećerne bolesti ubrajaju se: oštećenje beta stanica gušterače njezinom kroničnom upalom primjerice kod ovisnosti o alkoholu, različiti hormonalni poremećaji (feokromocitom, akromegalija, Cushingov sindrom), lijekovi (npr. liječenje steroidima), genetski sindromi sudjeluju u poremećaju tolerancije glukoze ili hiperglikemiji (lipodistrofija, miotonična distrofija i ataksija-teleangiektazija) (4).

1.1. Epidemiologija šećerne bolesti

Prema podacima iz 2017. godine Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u svijetu sa šećernom bolesti živi oko 415 milijuna osoba u dobi od 20 do 79 godina, a polovica nije dijagnosticirana i ne liječi se. Godišnje oko 5 milijuna ljudi u svijetu umre od DM i njegovih komplikacija. U Europi od šećerne bolesti boluje oko 60 milijuna ljudi, a u Republici Hrvatskoj 260 092 punoljetnih osoba (Registar osoba sa šećernom bolesti) ima postavljenu dijagnozu DM. Broj oboljelih u Republici Hrvatskoj se svake godine povećava. Istraživanja pokazuju da tek 60% oboljelih ima postavljenu dijagnozu što kako je već rečeno prati svjetske podatke (5).

1.2. Regulacija metabolizma glukoze

Jednostavni šećeri: glukoza, fruktoza te galaktoza nastaju iz hranom unesenih ugljikohidrata. Ovi spojevi ulaze u portalnu venu i njome putuju do jetre. U jetri se fruktoza i galaktoza izomeriziraju u glukozu. Glukoza u jetrene stanice ulazi preko GLUT 2 prijenosnika bez posredstva inzulina za razliku od većine ekstrahepatičnih tkiva kojima je inzulin potreban kao ključ za ulazak u stanicu (iznimke osim jetre su mozak, eritrociti, beta stanice gušterače). U jetri se odvijaju procesi stvaranja glikogena, glukogenogezе i glikogenolize te tako sudjeluje u održavanju glukoze u krvi unutar granica. U osoba koje ne boluju od poremećaja metabolizma glukoze njezina se koncentracija u krvi održava u rasponu vrijednosti 4,5 - 5,5 mmol/L. Nakon obroka vrijednosti glukoze dosežu do 6,5 - 7,2 mmol/L, a u gladovanju vrijednosti glukoze u krvi padaju na 3,3 - 3,9 mmol/L (6).

Većinu ukupne koncentracije glukoze (oko 50%) troši mozak koji je neovisan o inzulinu, 25% glukoze otpada na splahnhičnu regiju (jetra, te ostala tkiva probavnog sustava) također neovisno o inzulinu. Ostalih 25% odlazi u periferna tkiva primarno mišiće (85% od te jedne četvrtine ukupne glukoze), ali i masno tkivo (4-5%), ova tkiva su ovisna o inzulinu (7).

Porastom razine glukoze u krvi odnosno hiperglikemijom potiče se i lučenje inzulina iz beta stanica gušterače. Inzulin potiče utilizaciju glukoze u perifernim tkivima te sprječava endogenu proizvodnju u jetri i na taj način snižava koncentraciju glukoze u krvi (5, 6).

Glukagon je drugi hormon važan u regulaciji homeostaze glukoze. Luče ga alfa stanice gušterače. Kako hiperglikemija stimulira lučenje inzulina, tako hipoglikemija stimulira lučenje njegova antagonista glukagona. Glavna uloga glukagona je u održavanju bazalnih vrijednosti glukoze u periodu gladovanja. Djeluje na jetru i potiče glikogenolizu i glukoneogenezu iz laktata i aminokiselina. Bazalne vrijednosti glukagona u uvjetima gladovanja odgovorne su za približno polovicu otpuštene glukoze iz jetre (5, 6).

Hipofiza također luči hormone koji djeluju na homeostazu glukoze odnosno djeluju antagonistički inzulinu. Riječ je o hormonu rasta i ACTH (6).

Adrenalin djeluje kao odgovor na stresne podražaje i potiče glikogenolizu u jetri i mišićima za razliku od glukagona koji je potiče samo u jetri. Dakle povećava razinu glukoze u krvi te je još jedan od antagonista inzulina (6).

1.3. Šećerna bolest tipa 1

Šećerna bolest tipa 1 (engl. DMT1, *diabetes mellitus type 1*) jest autoimuna bolest koja u podlozi ima autosomno recesivno naslijeđen defekt, a okidači su virusi ili neke druge nokse (1).

Broj oboljelih od dijabetesa u dobnom rasponu 0-19 godina u Europi u 2017. godini iznosio je 286 000, a broj novo dijagnosticirane djece svake godine je 28 200, za Republiku Hrvatsku se pretpostavlja da je prevalencija 8-9 % (8).

Prema istraživanju Blooda, Hayesa i Gamblea iako se DMT1 može javiti u bilo kojoj životnoj dobi ovo je najčešće bolest djece i adolescenata (9). U posljednjim desetljećima raste incidencija u najmlađoj dobnoj skupini (do 5 godina), ipak polovica dijagnosticiranih su stariji od 15 godina. Također postoji spolna razlika u incidenciji. Djevojčice imaju ranije vršak incidencije u odnosu na dječake dok u visoko-rizičnim skupinama u Europi suvišak je dječaka, posebno nakon puberteta (10).

Patogeneza DMT1 uključuje kroničnu autoimunu selektivnu destrukciju beta stanica gušterače i smanjenu sekreciju inzulina. Klinički nastup bolesti označava ujedno i zadnju fazu uništenja beta stanica (1). Njemu prethodni nekoliko koraka koji uključuju:

- Genetiku

Poznato je da se DMT1 javlja u nekim obiteljima češće. Oko 85% oboljelih ima pozitivnu obiteljsku anamnezu, a braća i sestre oboljelih imaju 15 puta veću šansu za obolijevanje od opće populacije (podatci dobiveni iz bjelačke populacije SADA), a šansa za obolijevanje ovisi ponajviše o HLA podudarnosti (11).

Pretpostavlja se da su geni na kromosomu 6p21 odgovorni za gensku podlogu DMT1. 95% bolesnika (bijelaca) koji boluju od DMT1 nose DR3 ili DR4 alele ili heterozigotnu DR3/DR4 konfiguraciju. Djeca koja nose HLA- DR3/4 imaju rizik za razvoj tip 1 šećerne bolesti 1 u 15 do 1 u 25 naspram 1 u 300 u općoj populaciji (2, 10).

- Utjecaj okoline

Primijećeno je da u nekim slučajevima jedan monozigotni blizanac obolijeva od DMT1 dok drugi ostaje zdrav premda su oba HLA - DR3/4 pozitivni. To upućuje da genska podloga nije jedini uvjet za razvoj bolesti. Proučavani su virusi coxsackie, citomegalovirus, enterovirus, Epstein Barr... Virusnom hipotezom objašnjava se da se infekcijom beta stanica povećava rizik za pojavu DMT1 jer dosadašnje serološke studije kod novooboljelih od DMT1 su nedorečene. Osim virusa kao faktor rizika su istraživani proteini kravljeg mlijeka u prehrani dojenčadi uz sumnju da bi goveđi albumin mogao potaknuti molekularnu mimikriju i stvaranje protutijela na protein p69 beta stanica gušterače (4, 10).

- Imunološki odgovor

Osnova autoimune reakcije jest imunološki sustav koji gubi toleranciju T stanične imunosti prema vlastitim antigenima i vidi ih kao tuđe. Ova reakcija je posljedica a) opstanka autoreaktivnog klona u timusu, b) nepravilne funkcije regulatornih limfocita T na regulatorne stanice (Th1 limfociti koji izlučuju interferon gama ili TNF-alfa; CD8+ koji izravno ubijaju beta stanice) (12). Gušterača je infiltrirana limfocitima i makrofagima te dolazi do inzulinitisa i oštećenja isključivo beta stanica, dok alfa, delta i PP stanice ostaju nepromijenjene (1, 4).

Gubitak tolerancije posljedica je djelovanja nekog okolišnog čimbenika, npr. virusne infekcije, lijekova, koji uzrokuju izravno oštećenje beta stanica i ekspoziciju skrivenih antigena imunološkom sustavu na koji nema razvijenu toleranciju. Okolišni čimbenik također može potaknuti stvaranje neoantigena i na taj način podražiti imunološki sustav. Još jedan od načina jest i spomenuta molekularna mikirija (4).

- Posljedica imunološkog odgovora

Zbog razaranja beta stanica gušterače one više nisu u mogućnosti proizvoditi inzulin, a bez inzulina periferna tkiva nisu u mogućnosti iskorištavati glukozu i ne mogu stvarati energiju. Pokreću se mehanizmi čiji je cilj dovesti energiju u tkiva te dolazi do pojačanog lučenja glukagona. Na razini jetre odvija se glikogenoliza i glukoneogeneza iz laktata i aminokiselina. Održavanju dopinose i mišići koji vlastitom razgradnjom oslobađaju aminokiseline za glukoneogenezu u jetri u prvom redu alanin (13). Masno tkivo zbog

izostanka supresivnog djelovanja inzulina i povišene koncentracije glukagona počinje lipolizom oslobađati glicerol i slobodne masne kiseline. Slobodne masne kiseline putuju do jetre gdje s u mitohondrijima ketogenezom stvaraju ketonska tijela: aceton, acetoacetat i beta-hidroksibutirat (6).

Klinička slika šećerne bolesti tipa 1

Klinička slika u dijabetesu tipa 1 je najčešće nagla i klinički simptomi traju kraće od 2 tjedna. Najčešće se javljaju simptomi poput: poliurije, enureze (kod djeteta koje je prethodno naučilo kontrolirati mokrenje), opstipacije i gubitka na težini unatoč urednom apetitu. Djeca mlađa od 2 godine nerijetko će se prezentirati dijabetičkom ketoacidozom (14).

Dijabetička ketoacidoza je posljedica poremećaja metabolizma lipida i ugljikohidrata zbog nedostatka inzulina i njegovog fiziološkog djelovanja. Kako je već spomenuto u nedostatku supresivnog djelovanja inzulina na mitohondrije jetre ako i oslobađanje slobodnih masnih kiselina nastaju slobodna ketonska tijela. Porastom njihove koncentracije u krvi pH pada na vrijednosti manje od 7,3 i razvija se acidoza. Osim ketogeneze u jetri se odvijaju i proces glikogenolize i glukoneogeneze, a uz to kako periferna tkiva ne mogu iskoristavati glukozu zbog nedostatka inzulina javlja se hiperglikemija. Ona za posljedicu ima: osmotsku diurezu, gubitak elektrolita, smanjenu glomerularnu filtraciju i hiperosmolarnost.

Klinički se očituje poliurijom zbog osmotske diureze, dehidracijom, acidoza uzrokuje poremećaj svijesti koji u konačnici vodi u komu, a ako se na vrijeme ketoacidoza ne liječi, koma prelazi u smrt (15).

1.4. Šećerna bolest tipa 2

Šećerna bolest tipa 2 (engl. DMT2, *diabetes mellitus type 2*) je heterogeni metabolički poremećaj koji je posljedica interakcije nasljednih faktora i rizičnih čimbenika okoliša. Na ovaj tip šećerne bolesti otpada oko 90% svih slučajeva dijabetesa (16). Rast prevalencije je i dalje konstantan posebice u zemljama u razvoju gdje je pogođena prosječna dob 40 do 60 godina (radno sposobno stanovništvo). S druge strane u razvijenim zemljama vrhunac incidencije pomaknut je iznad 60 godina starosti (17). Nažalost zbog zapadnjačkog načina života DMT2 bilježi se sve više dijabetičara mlađih od 30 godina (10). Što se tiče podataka za Republiku Hrvatsku, pretpostavlja se da od ovog tipa šećerne bolesti boluje oko 417 000 ljudi, od ovog broja 58% je otkrivenih i imaju postavljenu dijagnozu DMT2 (18).

Uzrok nastanka DMT2 i dalje nije do kraja razjašnjen. Za razliku od DMT1 ovaj tip šećerne bolesti nije autoimunog uzroka te ne dolazi do potpunog nedostatka sekrecije inzulina što prevenira nastanak ketoacidoze (17).

- Genetika

Utjecaj naslijeđa na pojavu DMT2 je veći nego za DMT1, a rizik za obolijevanje je 2 do 6 puta veći za one čiji su roditelji također bolovali od šećerne bolesti tipa 2 (10, 16).

DMT2 je poligenski poremećaj i nije poznat glavni lokus koji bi bio odgovoran za nastanak bolesti, ali kandidati su oni geni zaduženi za kontrolu izlučivanja i djelovanja inzulina (16).

- Drugi rizični čimbenici

Osim naslijeđa rizični čimbenik za pojavu bolesti jesu: spol (različiti omjeri u različitim okruženjima), način prehrane, intrauterini razvoj (*imprinting programming*), porođajna težina (što je niža djeca imaju veći rizik za razvoj DMT2 u budućnosti), uživanje alkohola i duhanskih proizvoda (10). Ipak najvažniji okolišni rizični čimbenici jesu pretilost posebice centralnog tipa te fizička neaktivnost povezana s modernim načinom života (16).

Patogeneza dijabetesa tipa 2 uključuje inzulinsku rezistenciju i smanjeno izlučivanje inzulina iz beta stanica gušterače (7).

Inzulinska rezistencija

Inzulinska rezistencija je patološka pojava gdje uz normalnu koncentraciju inzulina u krvi izostaje njegov očekivani biološki odgovor (smanjuje se utilizacija glukoze u perifernim tkivima i blokira glukoneogeneza u jetri). Zbog toga dolazi do razvoja hiperglikemije (6, 16). Pojava inzulinske rezistencije snažno je vezana uz pretilost. Adipociti luče brojne hormone, citokine i neesterificirane (slobodne) masne kiseline, koji mijenjaju djelovanje inzulina. Pojačano odlaganje triglicerida posebno u viscelarnom masnom tkivu vodi stvaranju velikih adipocita koji su i sami rezistentni na biološko djelovanje inzulina i njegovo djelovanje na supresiju lipolize. Slobodne masne kiseline i glicerol oslobođeni iz adipocita, cirkuliraju i onemogućuju djelovanje inzulina u jetri i skeletnim mišićima (19). Unutar otočića gušterače nakupljaju se depoziti amiloida. Amiloid je sekretorni peptid koji se skupa s inzulinom izlučuje iz beta stanica gušterače, njegova uloga u patogenezi nije razjašnjena, ali se istraživao kao jedan od uzroka inzulinske rezistencije (9).

Mutacije koje pogađaju gene koji kodiraju inzulinski receptor povezani su uz pojavu tipa A inzulinske rezistencije. Za razliku od tipa A inzulinske rezistencije čiji je uzrok naslijeđe, tip B uzrokovan je autoimunim poremećajem (17).

Disfunkcija beta stanica gušterače

Disfunkcija beta stanica gušterače je nerazriješene etiologije, a uzrok multifaktorijalan. Vjeruje se da nastanku doprinose genski i okolišni faktori poput pretilosti (hiperglikemija i hipertrigliceridemija) i malnutricije u ranoj životnoj dobi (16). Poremećena je bazalna sekrecija inzulina, smanjen inzulinski odgovor u prvoj i drugoj fazi lučenja. Pretpostavlja se da disfunkcija beta stanica gušterače počinje oko 12 godina prije postavljanja dijagnoze DMT2, a u tom trenutku funkcija stanica gušterače je oko 50% smanjena (16).

Klinička prezentacija šećerne bolesti tipa 2

Za razliku od dijabetesa tipa 1, dijabetes tipa 2 ima postupan i podmukao tijek i upravo zbog toga dijagnoza se postavlja kasno, nerijetko kada se razviju komplikacije dijabetesa. Trećina bolesnika se otkrije slučajno ili u liječenju od koronarnih bolesti. Polovica ima tipične simptome šećerne bolesti: poliurija, nikturija, polidipsija, polifagija, umor, zamagljen vid, gubitak tjelesne mase, a 16% ih se prezentira s infekcijom (11, 16).

1.5. Dijagnostika šećerne bolesti

U dijagnostici šećerne bolesti koristi se OGGT (engl. *oral tolerance test glucose*, hrv. test *oralnog opterećenja glukozom*) i određivanje vrijednosti glukoze u slučajnim uzorcima krvi uz nazočnost ili odsustvo kliničkih znakova bolesti. OGGT se provodi na način da se u uzorku krvi (pune krvi ili plazme) na tašte odredi vrijednost glukoze u krvi, potom se 2 sata (120 minuta) nakon oralnog opterećenja sa 75 g suhe glukoze otopljene u vodi ponovno odrede vrijednosti glukoze u uzorku krvi. Samo uzorak uzet nakon noćnog gladovanja od najmanje 8 sati može se smatrati uzorkom natašte (10).

1.1. Tablica: Kriteriji za dijagnostiku šećerne bolesti. Prema: ADA. (2)

Glukoza na tašte $\geq 7,0$ mmol/L	ILI
Vrijednost glukoze nakon 2h tijekom OGGT $\geq 11,1$ mmol/L	ILI
HbA1c $\geq 6,5\%$	ILI
Pacijent s klasičnim simptomima hiperglikemije ili kliničkom slikom hiperglikemične krize, slučajno izmjerena vrijednost $\geq 11,0$ mmol/L	

Treba napomenuti da dijagnostički kriteriji ovise također i o vrsti uzorka odnosno ovisno radi li se o mjerenju glukoze u punoj krvi ili plazmi. Puna krv lažno pokazuje za 10-15% manje razine glukoze od one u plazmi, tj. za vrijednost hematokrita. Veliki bolnički laboratoriji mjere koncentraciju iz venske plazme s druge strane pacijenti i primarna praksa nerijetko koriste samomjerače koji mjeri vrijednosti glukoze u kapilarnoj krvi, a ona je za oko 5,2% veća od one u venskoj plazmi. Preporuka kojom bi se izbjegli ovi problemi u

kriterijima jest korištenje venskog seruma kao uzorka krvi za određivanje glukoze u krvi (20).

U krvi pacijenata koji boluju od šećerne bolesti tipa 1 moguće je detektirati nekoliko vrsta protutijela:

- Protutijela na citoplazmatske proteina u Langerhansovim otočićima gušterače (engl. *Islet cell cytoplasmic antibodies*, ICCA). Nalaze se u 90% oboljelih od DMT1.
- Protutijela na staničnu površinu Langeransovih otočića (engl. *Islet cell surface antibodies*, ICISA). Nalaze se u oko 80% oboljelih od ovog tipa DM.
- Protutijela na glutamičku kiselu dekarboksilazu (engl. *Antibodies to glutamic acid decarboxylase*, GAD). Javljaju se u 80% oboljelih i ima snažnu prediktorsku vrijednost u visoko rizičnoj populaciji (17)

1.6. Praćenje oboljelih od šećerne bolesti

Praćenje glikemije kod oboljelih od šećerne bolesti ima veliki medicinski i javnozdravstveni značaj jer se jedino dobrom regulacijom glukoze u krvi sprječava razvoj mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti (21).

Mjerenje glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) standardna je metoda procjene dugoročne kontrole glikemije. HbA1c je posljedica neenzimske glikacije hemoglobina, a kako humani eritrociti žive 120 dana, pomoću glikiranog hemoglobina moguće je procijeniti prosječnu vrijednost glukoze u zadnja 3 mjeseca. HbA1c bi trebalo kontrolirati kod svakog oboljelog od šećerne bolesti. U slučaju oboljelih od DMT1 trebao bi se mjeriti četiri puta godišnje, tj. svaki treći mjesec, a kod dijabetičara oboljelih od tipa 2 može se i smanjiti učestalost mjerenja na šest mjeseci, ukoliko su već postignute ciljne vrijednosti glikemije. Češće testiranje (svaka tri mjeseca) u DMT2 je potrebno kad nije postignuta odgovarajuća glukoregulacija i kad se mijenja terapija. Dakle, HbA1c bi trebalo odrediti na početku terapije, pratiti ga kroz određena razdoblja ovisno o tipu šećerne bolesti, pratiti ishod liječenja i mijenjati terapiju po potrebi.

Kod oboljelih od šećerne bolesti uz HbA1c potrebno je mjeriti glukozu u plazmi natašte, glukozu u plazmi postprandijalno jer s HbA1c čine glukotrijadu na temelju koje se radi procjena uspjeha liječenja (20).

1.7. Liječenje šećerne bolesti

Prehrana

Prehrana je važan alat u prevenciji i kontroli šećerne bolesti. Ciljevi dijabetičke prehrane razlikuju se između oboljelih od DMT1 od onih koji boluju od DMT2 budući da potonje prati veća incidencija i prevalencija ostalih rizičnih čimbenika. Kako je već spomenuto DMT2 je skoro redovito praćen pretilošću i cilj prehrane je usmjeren prema smanjivanju tjelesne težine i na taj način boljoj kontroli postojećih i prevenciji budućih simptoma i komplikacija šećerne bolesti tipa 2. Dobrom regulacijom prehrane moguće je sniziti glikirani hemoglobin za 1 do 2% (20, 23). Ukupni dnevni energijski unos određuje se prema stupnju uhranjenosti i tjelesnoj aktivnosti. Računa se umnoškom indeksa tjelesne mase (ITM) 22 za žene, 23 za muškarce (što odgovara idealnoj tjelesnoj masi) s 105 kJ (25 kcal) i dodaje se 12,6-42 kJ (3-10 kcal) po kg srednje poželjne tjelesne mase, ovisno o intenzitetu tjelesne aktivnosti. Za postizanje zdravstvene dobrobiti dovoljan je gubitak tjelesne mase već od 5 do 10%. Što se sastava prehrane tiče prema preporukama Američkog dijabetičkog društva (ADA), dijeta za šećernu bolest ima visok udio ugljikohidrata (45-60% energijskog unosa), dok je preporučljivi unos masti do 35%, a bjelančevina 12-20% ili 0,8 do 1,0 g/kg tjelesne mase (22).

Tjelovježba

Tjelovježba je drugi temelj liječenja i regulacije šećerne bolesti jer se kontroliranom i redovitom tjelovježbom snižava glikemija, poboljšava se lipidni profil, smanjuje se potreba za oralnim hipoglikemicima i/ili inzulinom i naravno dolazi do gubitka tjelesne mase. Umjerena aerobna tjelovježba u trajanju od 30 minuta bila bi idealna kada bi se upražnjavala svaki dan (20). U šećernoj bolesti tipa 2 s redovitom fizičkom aktivnošću reducira se kardiovaskularni rizik i ukupni mortalitet 39-70% u 15-20 godina praćenja. Za šećernu bolest tipa 1, također postoje snažni klinički dokazi da je pri fizičkoj aktivnosti od 7 sati žustroga hoda tjedno, što odgovara potrošnji od 2000 kcal, 7-godišnji mortalitet smanjen za 50% (22).

Farmakološko liječenje:

- Šećerna bolest tipa 1

Inzulinska terapija:

Pacijenti koji boluju od ovog tipa šećerne bolesti imaju potpun ili skoro potpun gubitak funkcije beta stanica gušterače. Temelj njihova liječenje jest nadomještanje funkcije beta stanica Langerhansovih otočića odnosno unos inzulina. Na taj se način sprječava razvoj hiperglikemije, porast triglicerida u krvi, razvoj ketoacidoze i katabolizam. Današnja terapija inzulinom kod ovog tipa DM počiva na multiplim dnevnim aplikacijama inzulina i na kontinuiranoj subkutanoj primjeni pomoću inzulinske pumpe. Ono što je bitno jeste podučiti pacijente koji si sami apliciraju inzulina i/ili njihove roditelje/ skrbnike kako se inzulin treba i na koja mjesta aplicirati kako bi se izbjegle lipohipertrofija i lipoatrofija. Lipohipertrofija je povezana s nepravilnom apsorpcijom inzulina te dovodi do hiperglikemičnih i hipoglikemičnih epizoda. Pravilno apliciranje inzulina uključuje:

- ❖ Apliciranje inzulina subkutano, a ne intramuskularno (nepravilna apsorpcija može uzrokovati učestale i nepredvidive hipoglikemije).
- ❖ Mjesta za aplikaciju su: bedra, stražnjica, abdomen, nadlaktica.
- ❖ Mjesta aplikacije se moraju rotirati kako bi se izbjeglo stvaranje lipohipertrofije/lipoatrofije.
- ❖ Mjesta aplikacije se moraju pravilno higijenski održavati kako bi se izbjegla pojava infekcija (21).

Šećerna bolest tipa 2

Unatoč preporukama o mijenjanju životnih navika (prehrana i tjelovježba) malen broj bolesnika uspijeva održavati normoglikemiju. Također oko 50% bolesnika u trenutku dijagnoze već ima komplikacije šećerne bolesti. Pomoć u kontroli glukoze u krvi omogućuju oralni hipoglikemici (sedam skupina) te inzulin (23).

Oralni hipoglikemici:

1. Bigvanidi

Bigvanidi su lijekovi koji djeluju na jetru i periferna tkiva, a predstavnik skupine je metformin. Metformin u jetri suprimira glukoneogenezu i snižava oksidaciju lipida, a u mišićima povećava broj receptora za glukozu neovisnih o inzulinu. U odnosu na derivate sulfonilureje ima podjednak učinak na kontrolu glikemije, ali ne izaziva hipoglikemije, ne potiče debljanje. Osim ovih prednosti, metformin smanjuje mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije, te smanjuje smrtnost. Također metformin stimulira trombolizu smanjujući aktivnost PAI-1 (engl. *plasminogen activator inhibitor-1*) te smanjuje aktivnost trombocita (21, 23). Zbog toga metformin je prvi izbor u liječenju šećerne bolesti tipa 2 (22). Najteža nuspojava bigvanida je laktacidoza, a posebno se vezala uz fenformin, dok ako se poštuju kontraindikacije uz metformin ona se javlja kod < 0,1% bolesnika. Od ostalih nuspojava najčešće su probavne tegobe (20% bolesnika), metalni okus u ustima, zbog malapsorpcije B12 i unutarnjeg faktora može se razviti blaga do teška makrocitna anemija te periferna neuropatija (20, 23). Kontraindikacije za primjenu metformina su: bubrežno zatajenje, teška insuficijencija jetre, pankreatitis, kronični alkoholizam, pothranjenost, hipoksična stanja (respiracijska insuficijencija i srčano zatajenje NYHA 3/4) i odmakla životna dob (22).

2. Sulfonilureja

Mehanizam djelovanja ove skupine je stimulacija specifičnih receptora na membrani beta stanica gušterače (zatvaranje kalijevih kanala ovisnih o ATP-u, otvaranje kalcijevih kanala) što dovodi do stvaranja i sekrecije inzulina (23). Propisuju se kao monoterapija (gliklazid s prilagođenim otpuštanjem, glimepirid, glikvidon) u kontroli glikemije kada je propisivanje metformina kontraindicirano ili se metformin loše podnosi. U drugoj liniji kao dodatak prvoj liniji liječenja: metforminu ili kao dodatak uz inhibitore α -glukozidaze,

glitazone, DPP-4 inhibitore, GLP-1 analoge ili inzulin (22). Najčešća nuspojava im je hipoglikemija. Ova skupina povisuje tjelesnu masu ako se uzimaju u višoj dozi dulje vrijeme, pa nisu prikladni za liječenje pretilih bolesnika (23). Kontraindikacije za primjenu ove skupine su: šećerna bolest tipa 1, oštećenje jetrene funkcije, hipersenzibilnost, veliki kirurški zahvati, ozljede i infekcije, teške psihijatrijske bolesti, planirana ili postojeća trudnoća (22).

3. Tiazolidindioni (glitazoni)

Mehanizam djelovanja ove skupine lijekova jest aktiviranje nuklearnih PPAR gama receptora (engl. *peroxysome proliferator-activated receptor gamma*). Oni reguliraju transkripciju inzulin-responzivnih gena zaduženih za kontrolu produkcije, transporta i utilizacije glukoze te metabolizma masti. Dakle glitazoni (pioglitazon registriran u Hrvatskoj) genskim moduliranjem preko PPAR gama receptora povećava iskorištavanje glukoze u skeletnim mišićima, masnom tkivu, blokiraju glukoneogenezu u jetri, smanjuju lipolizu (smanjuju koncentraciju slobodnih masnih kiselina). Na ovaj način se smanjuje inzulinska rezistencija, poboljšava funkcija beta stanica gušterače i regulira glikemija. Glitazoni su indicirani u monoterapiji, dvojnjoj terapiji (s metforminom ili derivatima sulfonilureje), trojnoj kombinacijskoj terapiji (posebno kod pretilih pacijenata) i u kombinacijskoj terapiji s inzulinom (22). Od nuspojava važno je spomenuti zadržavanje tekućine, posebno kada se daje u kombinaciji s inzulinom, što kod bolesnika koji su otprije kardijalno ugroženi može izazvati zatajenje srca. Stoga je bitno pratiti porast tjelesne mase, pojavu edema te početi s nižim dozama pioglitazona. Prije početka primjene pioglitazona važno je provjeriti jetrene enzime te ih kontrolirati tijekom terapije jer trostruko povišenje ALT-a zahtjeva prekid terapije kao i pojava žutice i/ili jetrene bolesti. Također spominje se povezanost između primjene pioglitazona i pojave tumora mokraćnog sustava, trenutno ne postoji konačan konsenzus oko primjene lijeka i pojavnosti ove skupine tumora, ali je važno pacijente upozoriti ako primijete krv u urinu ili imaju simptome od strane mokraćnog sustava da se odmah jave svome liječniku (22).

4. Glinidi (derivati benzojeve kiseline)

Mehanizam ove skupine lijekova sličan je djelovanju skupini derivata sulfonilureje odnosno vežu se za inzulinske receptore na membrani beta stanica gušterače, ali za razliku od derivata sulfonilureje osim vezanja za receptore na koji se vežu derivati sulfonilureje,

glinidi se vežu i za vlastita receptorska mjesta. Njihov inzulinotropni učinak je to jači što je koncentracija glukoze u krvi viša. Stimulacija lučenja inzulina je brža i kraća te oponaša fiziološko lučenje inzulina te zbog toga nalazi mjesto u kontroli prandijalnih glikemija, ali za razliku od derivata sulfonilureje hipoglikemije između obroka i tijekom noći su rjeđe upravo zbog kraćeg djelovanja. Preporučuju je i kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega jer se izlučuju putem žuči, uz to nisu hepatotoksični i uzimaju se prije jela, pa su preporučivi i bolesnicima starije životne dobi (23). Nuspojave ove skupine lijekova su povećanje tjelesne mase kao i derivati sulfonilureje, moguće su mučnine i druge probavne smetnje te oštećenje vida. Kontraindicirani su za trudnice i dojilje, kod hipersenzibilnosti na derivate sulfonilureje, sulfonamide, sulfonamidne diuretike i probenecid (ukrižene alergije), velikih kirurških zahvata, ozljeda i infekcije teške psihijatrijske bolesti (21, 23). Primjenjuju se u drugoj liniji kao dodatak prvoj liniji liječenja metforminu ili kao dodatak uz ostale oralne hipoglikemike ili inzulinu, kad za liječenje metforminom postoji kontraindikacija ili nepodnošenje terapije metforminom (22). U Republici Hrvatskoj je registriran repaglinid (23).

5. Inhibitori alfa-glukozidaze

Mehanizam djelovanja jest inhibicija crijevnog enzima alfa-glukozidaze čija je uloga hidroliza oligosaharida i disaharida u tankom crijevu, na ovaj način se crijevima izlučuje više ugljikohidrata i manje se apsorbiraju što dovodi do sniženja postprandijalne glikemije (23). Apsorbira se oko 2% lijeka unesenog per os, a učinak na regulaciju glikemije je lošiji od ostalih oralnih hipoglikemika (22). Nuspojave su najviše vezane uz probavni sustav jer neprobavljeni ugljikohidrati dolaskom u debelo crijevo fermentiraju i stvaraju osjećaj nadutosti, flatulencije, dijareja te ih bolje podnose starije osobe koje inače imaju problema s opstipacijom. Opisana je idiosinkratična reakcija pojave rasta jetrenih transaminaza. Hipoglikemije su rijetke kada se primjenjuju kao monoterapija, ali se mogu javiti uz ostale oralne hipoglikemike (22). Kontraindicirani su u upalnim bolestima crijeva, spastičnim kolonom, hernijom, subileusom ili ileusom, kod teške bubrežne insuficijencije (klirens kreatinina <25 mL/min). Ne propisuju se mlađima od 18 godina i trudnicama te dojiljama (22). U Republici Hrvatskoj je registrirana akarboza (22).

6. Inkretini

Inkretini su endogeni regulatorni peptidi koje luče stanice crijeva i koji djeluju sinergistički s inzulinom. U šećernoj bolesti tipa 2 njihovo je lučenje ili djelovanje, također poremećeno. Najviše proučavani inkretini su: glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) - luče ga stanice ileuma i kolona i inzulinotropni hormon ovisan o glukozu (GIP) - produkt lučenja K stanica u dvanesniku. Njihov poluvijek je kratak (2-5 minuta) jer ih enzim dipeptidil-peptidaza (DPP4) razgrađuje i na taj način onemogućuje njihov učinak na homeostazu glukoze. Procjenjuje se da se na učinak inkretinskih hormona u lučenju inzulina nakon pojedena obroka odnosi čak do 60% ukupne sekrecije. Istodobno sa stimulacijom lučenja inzulina inkretinski hormoni inhibiraju lučenje glukagona i time glukoneogenezu u jetri. Inkretini se pojačano luče tijekom hiperglikemije, tijekom normoglikemičnih faza njihov utjecaj na inzulin i glukagon je malen. To je važno jer se u primjeni ne povezuju s učestalim hipoglikemijama. Osim utjecaja na hormone gušterače inkretini usporavaju pražnjenje želudca, smanjuju unos hrane, a time potiču i gubitak na tjelesnoj masi te na taj način dodatno pomažu regulaciji glikemije (22).

Ova skupina lijekova uključuje:

- analoge/agoniste inkretina koji aktiviraju receptore za GLP-1, a zbog razlika u molekularnoj strukturi otporni na razgradnju enzimom DPP-4. U Hrvatskoj su registrirani eksenatid, eksenatid LAR, liksisenatid, liraglutid i dulaglutid. Primjenjuju se parenteralno. Prema HZZO GLP-1 receptor agonisti mogu se primjeniti samo za pretilo bolesnike s tipom 2 šećerne bolesti i ITM-om >35 kg/m².
- inhibitore DPP4 (dipeptidil-peptidaza 4) koji uključuju više vrsta takvih lijekova. U Republici Hrvatskoj su registrirani sitagliptin, linagliptin, vildagliptin, alogliptin i saksagliptin. Za razliku od inkretinskih mimetika oni se primjenjuju peroralno (22).

Prema Hrvatskim smjernicama za liječenje dijabetesa tipa 2 primjenjuju se uz metformin i/ili sulfonilureju (kontraindikacije ili nuspojave metformina) ili dodatno u kombinaciji s metforminom i pioglitazonom. Nuspojave koje se javljaju uključuju mučninu povraćanje, glavobolje, dijareje. Pri primjeni eksenatida opisano je nekoliko slučajeva akutnog pankreatitisa uz postojanje i drugih rizičnih čimbenika (alkohol, kolelitijaza). Još uvijek

poveznost između ovog lijeka i akutnog pankreatitisa nije jasno definirana. Kontraindicirani su u slučaju: dijabetičke ketoacidoze, šećerne bolesti tipa 1, upalnih bolesti crijeva, teške bubrežne insuficijencije (klirens kreatinina <30 mL/min), trudnoće i dojenja (22).

7. SGLT2 inhibitori

Inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze, SGLT2 inhibitori (engl. *subtype 2 sodium-glucose transport inhibitors*) relativno su nova skupina oralnih hipoglikemika, a njihov mehanizam djelovanja se bazira na inhibiciji SGLT2 koji je transmembranski protein. Njegova uloga je reapsorpcija o natriju ovisne glukoze u proksimalnim tubulima bubrega (oko 90% ukupne reapsorpcije glukoze) i na taj način regulira hiperglikemiju, povećava kalorijski deficit, potiče osmotsku diurezu i snižava arterijski tlak (24). U Europskoj uniji odobreni SGLT2 inhibitori su: dapagliflozin, empagliflozin, kanagliflozin (25). Kao nuspojave gliflozina spominju se: hipoglikemija (posebno kod pacijenata liječenih kombinacijom SGLT2 inhibitora i preparata sulfonilureje ili inzulina), pogoršanje bubrežne funkcije (ne preporučuju se kada je GFR <60 ml/min/1,73m² i potrebno je smanjivati dozu lijeka, a ako GFR niža od 45ml/min/1,73m² potrebno je lijek ukinuti), ortostatska hipotenzija i genitourinarne infekcije. Zabilježeno je i nekoliko slučajeva urosepse i euglikemijske ketoacidoze (rizik veći u onih liječenih kombinacijom SGLT2 inhibitora i metformina) (24).

Inzulin

Kako je ranije spomenuto tijekom progredirajućeg tijeka DMT2 raste oštećenje beta stanica gušterače i u trenutku postavljanja dijagnoze već ih je 50% uništeno.

Postoji nekoliko načina primjene inzulina u kontroli glikemije:

1. Prandijalni inzulinski analozi uz metformin

Prvi znak zatajivanja beta stanica pojavljuje se u obliku porasta postprandijalne glikemije još tijekom predijabetesa. Ovaj princip se temelji na primjeni brzodjelujućeg inzulinskog analoga tri puta na dan (uz tri glavna obroka) plus metformin (dvije do tri dnevne doze). Djelovanje brzodjelujućeg inzulinskog analoga je do 2 sata što omogućuje kontrolu postprandijalne glikemije bez straha od hiperinzulinemije i posljedično do hipoglikemije koja potiče bolesnika na dodatni međuobrok i s vremenom dovodi do porasta tjelesne mase. Dobra kontrola postprandijalne glikemije jamči manji rizik za daljnje komplikacije šećerne bolesti posebno kardiovaskularni rizik (22).

2. BOT (engl. *Basal insulin-supported Oral Therapy*)

Pojava hiperglikemije natašte kod oboljelih od DMT2 znači da je endogena proizvodnja inzulina nedovoljna da bi se spriječila glukoneogeneza u jetri. Stoga se dodavanjem bazalnoga inzulina na već primijenjene oralne hipoglikemike postiže supresija glukoneogeneze i čuva endogena funkcija gušterače. Bazalni se inzulin najčešće dodaje prije spavanja, ali moguće je i u bilo koje drugo doba dana. Doza se prilagođiva do postizanja ciljnih vrijednosti glukoze natašte. Kao dugodjelujući inzulini, primjenjuju se inzulinski analozi koji svojim ravnomjernijim profilom, bez vršnoga djelovanja, oponašaju fiziološku bazalnu sekreciju inzulina iz gušterače, čime se smanjuje rizik hipoglikemije, a učinkovitost smanjenja HbA1c je zadovoljavajuća (22).

3. Bazal plus terapija

Bazal plus je koncept inzulinske terapije koji uključuje primjenu dugodjelujućeg inzulina i 1-2 injekcije brzodjelujućeg (prandijalnog) inzulina uz obrok iza kojeg slijedi najviši porast glikemije. Pogodan je kao prijelaz prema intenziviranoj terapiji, ali je i sam dugoročno održiv način kontrole glikemije. Pogoduje osobama koji iz bilo kojeg razloga

imaju jedan dominantni obrok na dan (nije uvijek u isto vrijeme). Može se uvesti kao nadogradnja ili zamjena peroralne terapije, kao proširenje BOT-sheme, ili kao zamjena predmiješanih inzulina (22).

4. Predmiješani humani inzulin i predmiješani inzulinski analozi

Predmiješani inzulini i predmiješani inzulinski analozi omogućuju utilizaciju glukoze, dobivanje energije i kontrolu glikemije. U tablici 1. opisane su vrste, farmakološke osobine predmiješanog inzulina i inzulinskih analoga.

Tablica 1.2. Vrste i karakteristike predmiješanog humanog inzulina i predmiješanih inzulinskih analoga. Prema: (20, 23).

	Sastav	Brzina djelovanja	Primjena	Nuspojave
Predmiješani humani inzulin				
Predmiješani humani inzulin M3	Miješani pripravak humanog inzulina (proizveden rekombinantnom tehnologijom)	Srednjedugo djelovanje	Regulacija metabolizma glukoze	Hipoglikemija
Analozi predmiješanih inzulina				
Aspart- skupina	30 i 50 bifazična suspenzija s dodatkom otopine aspart-inzulina	Brzodjelujući analog inzulina	Prije obroka	Hipoglikemija

	dodatak aspart-inzulina kristaliziran protaminom	Srednjedugodjelujući analog inzulina	Regulacija metabolizma glukoze	
Lispro-skupina	Analog 25 i 50 pomiješana suspenzija: otopina inzulina lispro suspenzije s protaminom	Brzodjelujući analog Srednjedugodjelujući analog	Regulacija metabolizma	Hipoglikemija

5. Bazal-bolus terapija

Bazal-bolus terapija se tek iznimno primjenjuje kao prva shema u inzulinskom liječenju DMT2 već tek kad sve prethodno spomenute sheme zakažu u regulaciji glikemije.

Njezino mjesto je u slučaju akutnih komorbiditeta (npr. infekcije, emocionalni stres) i u prijeoperacijskoj obradi (22).

2. KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI

Komplikacije šećerne bolesti posljedica su dugotrajne i nekontrolirane hiperglikemije (HbA1c>7%) koja djeluje tako što oštećuje velike (makroangiopatija) i male krvne žile (mikroangiopatiju) (11, 26).

Za nastanak komplikacija važni su slijedeći mehanizmi:

- 1) Neenzimska glikozilacija proteina je proces gdje se glukoza (hiperglikemija) bez pomoći enzima veže za proteine stvarajući produkte uznapredovale glikozilacije (AGE, engl. *Advanced glycosylation end products*). Receptori za AGE i posljedice vezivanja AGE:

Tablica 2.3. Posljedice vezivanja AGE na receptore AGE prisutnih na različitim stanicama. Prema: Damijanov i sur. (12)

Upalne stanice (makrofagi i limfociti)	Proinflamatorni citokini Čimbenici rasta Prokoagulatorno djelovanje
Endotelne stanice i Glatke mišićne stanice endotela	Slobodni radikali Pokoagulatorno djelovanje Proliferacija glatkog mišićja
Vezivno tkivo	Međusobno povezivanje proteina izvanstaničnog matriksa: kolagen tipa I → smanjuje elastičnost velikih krvnih žila kolagen tipa IV → smanjuje povezanost endotelnih stanica bazalnim membrana

AGE proteini ne podliježu proteolizi, a tako promjenjen matriks (tablica 2.3. utjecaj na kolagen tipa I) velikih krvnih žila pojačano vežu LDL, stimulirajući vezanje kolesterola i razvoj ateroskleroze. U malim krvnim žilama promijenjeni matriks (tablica 2.3. utjecaj na kolagen VI) odnosno bazalna membrana veže albumine što je vodi u daljnje zadebljavanje (12). Ovakve promjene vežu se i uz pojavu mikroaneurizmi (26).

2) Poremećen metabolizam poliola u tkivima neovisnim o inzulinu (leće, živci, bubrezi, krvne žile). Zbog hiperglikemije koja slobodno ulazi u stanice raste koncentracija glukoze u samoj stanici, a višak glukoze se djelovanjem aldoza reduktaze pretvara u glikolni alkohol sorbitol.

Za ovu reakciju je potreban je NADPH, on se troši i nedostaje ga za obnavljanje glutaciona (antioksidans) te stanice proživljavaju oksidativni stres. Sorbitol povećava staničnu osmolarnost, navlači vodu u stanicu i postupno uzrokuje bubrenje stanice (12,26).

3) Aktivacija protein - kinaze C nastaje kao posljedica pojačane proizvodnje diacilglicerola što je potaknuto hiperglikemijom u stanici. Protein-kinaza C potiče stvaranje:

- a) VEGF (engl. *vascular endothelial growth factor*) tj. čimbenik koji stimulira rast vaskularnih endotelnih stanica odnosno neoangiogenezu.
- b) Endotelina-1 (vazokonstriktor).
- c) TGF-beta (engl. *transforming growth factor beta*) koji dovodi do odlaganja izvanstaničnog matriksa (profibrogenični učinak).
- d) Proupalih citokina i prokoagulantnih tvari (12).

2.1. Mikrovaskularne komplikacije

Mikrovaskularne komplikacije u DM posljedica su difuznog zadebljanja bazalnih membrana čije kapilare postaju propusne za proteine plazme (12). U tablici 2.4. ukratko nabrojane su mikrovaskularne komplikacije, njihova epidemiologija, patološki mehanizmi te klinička i patološka prezentacija, a nekontrolirana hiperglikemija je sa svim ranije spomenutim mehanizmima ozljede tkiva glavni rizični čimbenik.

Tablica 2.4. Prikaz mikrovaskularnih komplikacija i njihovih patoloških i kliničkih prezentacija. Prema: Damjanov i sur. (12)

Mikrovaskularna komplikacija	Učestalost	Rizični čimbenici	Patološki mehanizam	Klinička i patološka prezentacija
Dijabetička retinopatija	10 000 novih slučajeva sljepoće / godinu*	Hiperglikemija (trajanje, težina) Hipertenzija	Poremećaj metabolizma poliola Oksidativni stres Neenzimska glikozilacija proteina Stvaranje VEGF-a i TGF-beta	Mikrokrvarenja retine Mikroaneurizme retine Retinalni edem Vitrearno krvarenje Proliferativna retinopatija (cotton woll spots) Ablacija retine (sljepoća)
Dijabetička nefropatija	7% oboljelih od DM2T ima mikroalbuminuriju u trenutku dijagnoze Kod 12% oboljelih od DM1T u narednih 7 godina pojavit će se albuminurija	Hiperglikemija (trajanje, težina)	Poremećaj metabolizma poliola Oksidativni stres Neenzimska glikozilacija proteina	Zadebljanje bazalne membrane Mikroaneurizme krvnih žila Difuzna i nodularna skleroza Skleroza krvnih žila Mikroalbuminurija Kronično zatajenje bubrega
Dijabetička neuropatija		Hiperglikemija (trajanje, težina)	Poremećaj metabolizma poliola Neenzimska glikozilacija proteina	Centralna neuropatija Periferna neuropatija: distalna simetrična polineuropatija donjih ekstremiteta (motorna i senzorna funkcija) simetrična polineuropatija gornjih ekstremiteta (motorna i senzorna funkcija) Autonomna disfunkcija: Kardiovaskularna (tiha miokardijalna ishemija) Konstipacija, poremećaj pražnjena mjehura, erektilna disfunkcija.

2.2 Makrovaskularne komplikacije

Makrovaskularne komplikacije šećerne bolesti nastaju kao posljedica razvoja ateroskleroze. Proces stvaranja ateroma počinje s oštećenjem endotela koje je kako je ranije spomenuto uzrokovano hiperglikemijom i neenzimskom glikozilacijom, nakupljanja lipida iz LDL molekula, oksidacije i nakupljanja lipida u makrofagima što sve skupa vodi u kroničnu upalu, razvoj ateroskleroze i sužavanja velikih krvnih žila. Stvoreni aterom potiče vezivanje trombocita i hiperkoaguabilnost krvi. Sve ovo objašnjava zašto je šećerna bolest rizik za razvoj kardiovaskularne bolesti (CVD, engl. *cardiovascular disease*): ishemijske bolesti srca, moždanog udara i smrti. Nereguliran DMT2 je 100-400% veći rizik za obolijevanje od CVD, a žene koje boluju od DMT2 imaju veći rizik za obolijevanje od koronarnih bolesti srca u odnosu na muškarce iste dobi. Također i oboljeli od DMT1 imaju povišen rizik za razvoja koronarne bolesti i cerebrovaskularnih incidenata u odnosu na zdravu populaciju. Hiperglikemija (DM) udružena s pretilošću, hiperlipidemijom, hipertenzijom i hiperkoagulabilnosti skupa se nazivaju metaboličkim sindromom i neposredni je rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti (26).

3. HIPOGLIKEMIJA

Hipoglikemija je metaboličko stanje koje je karakterizirano niskim vrijednostima glukoze u krvi. Najčešće je posljedica liječenja DMT1 i DMT2 oralnim hipoglikemicima i inzulinom (27). Za postavljanje dijagnoze ključna je Whippleova trijada koja uključuje: znakove i simptome hipoglikemije, nisku koncentraciju glukoze u krvi i gubitak simptoma i znakova korekcijom hipoglikemije (28). Biokemijska definicija hipoglikemije bazira se na mjerenju glukoze u krvi, a prema preporuci Američkog dijabetičkog društva hipoglikemija se definira kao vrijednost glukoze niža od 3,9 mmol/L. Ova vrijednost glukoze u krvi je viša od praga gdje se javljaju simptomi hipoglikemije i omogućuje da se hitrim djelovanjem spriječi razvoj hipoglikemije (27). Također prema preporukama ovog društva hipoglikemija se dijeli u pet grupa (tablica 3.5.)

Tablica 3.5. Vrste hipoglikemije. Prema: ADA. (27)

Grupe hipoglikemije	Vrijednosti GUKa u plazmi	Prisustvo znakova hipoglikemije
Pseudo-hipoglikemija	Više od 3.9 mmol/L	Tipični simptomi
Vjerojatno simptomatska hipoglikemija	Nije dokumentirana Vjerojatno 3.9 mmol/L	Tipični simptomi
Asimptomatska hipoglikemija	Izmjerena vrijednost niža ili jednaka 3.9 mmol/L	Bez tipičnih simptoma
Dokumentirana simptomatska hipoglikemija	Izmjerena vrijednost niža ili jednaka 3.9 mmol/L	Tipični simptomi
Teška hipoglikemija	Izmjerena vrijednost niža ili jednaka 3.9 mmol/L	Zahtjeva hitnu pomoć

Simptomi se mogu javljati isključivo danju tako da govorimo o dnevnoj i nokturalnoj (noćnoj) hipoglikemiji ako se ona javlja češće noću (27). Simptomi hipoglikemije se dijele u dvije skupine:

1. Simptomi od strane autonomnog sustava javljaju se kada je GUK ≤ 3.3 mmol/L, a dijele se u dodatne dvije skupine simptoma:
 - a. Adrenergički simptomi: palpitacije, tahikardija, tremor, anksioznost.
 - b. Kolinergički simptomi: znojenje, mučnina, osjećaj gladi.

2. Neuroglukopenični simptomi javljaju se kada je GUK $\leq 2,8$ mmol/L, a karakterizirani su: promjenama ponašanja, slabošću, poremećajima vida, zbunjenošću, dizartijom, letargijom, amnezijom, a vode prema komi. Moždana smrt javlja se kod protrahirane hipoglikemije (28).

Bitno je pacijente educirati o hipoglikemiji posebno starije pacijente i one koji boluju od dijabetičke nefropatije jer su kod ovih skupina dijabetičara hipoglikemije češće (27).

Također bitno je objasniti i kako liječiti novonastalu hipoglikemiju. Prema smjernicama Američkog dijabetičkog društva vrijedi 15 - 15 pravilo koje znači da se uzima 15 grama ugljikohidrata, a nakon 15 minuta provjerava se vrijednost GUKa i ako je ona i daje $\leq 3,9$ mmol/L daje se još 15 grama ugljikohidrata. Kao izvor ugljikohidrata može se koristiti: jedna jušna žlica šećera, meda ili kukuruznog sirupa; pola čaše voćnog zaslađenog soka; slatkiši, bomboni. Kada je GUK prenizak da bi se primjenjivalo 15-15 pravilo primjenjuje se glukagon kojeg propisuje liječnik, a pacijent ima gotovi set uz sebe. Primjenjuje se u slučaju teške hipoglikemije i aplicira ga druga osoba. Glukagon se može aplicirati u ruku, bedra i stražnjicu, a nakon 5 do 15 minuta može se javiti mučnina i povraćanje. Dakle osim samih bolesnika bitno je educirati i njihove bližnje kako bi mu mogli pravovremeno pomoći (29).

Posljedica hipoglikemije može biti i smrt, 4-10% svih smrti oboljelih od DMT1 otpada na hipoglikemiju. Također povećava mortalitet i rizik je za razvoj kardiovaskularnih incidenata, malignih aritmija, demencije i snižava kvalitetu života (27).

4. DIJABETIČKA NEFROPATIJA

Dijabetička nefropatija ili dijabetička bubrežna bolest je mikrovaskularna komplikacija šećerne bolesti (30). Ona je sporo progresivna bolest za čiji je nastanak nužna prisutnost dugotrajne šećerne bolesti (31). Učestalost ove mikrovaskularne komplikacije je oko 30% u oboljelih od DMT1 i oko 40% u oboljelih od DMT2 (30, 32, 33). Pretpostavlja se da će prevalencija dijabetičke nefropatije s godinama rasti. Projekcije kažu da će do 2040. godine broj oboljelih narasti do 622 milijuna posebno u nerazvijenim i zemljama u razvoju zbog pandemije pretilosti (33). U zapadnim europskim zemljama i u SAD-u stopa incidencije iznosi 158/1000000 stanovnika (30).

Šećerna bolest, a posljedično i dijabetička nefropatija vodeći je uzrok kroničnog bubrežnog zatajenja i terminalnog zatajenja bubrega u svijetu (31).

Ključni uzrok nastanka dijabetičke nefropatije jest dugotrajna hiperglikemija, a najraniji patofiziološki mehanizmi koji vode u nastanak dijabetičke nefropatije jesu glomerularna hiperperfuzija i hiperfiltracija zbog čega dolazi do pojačane filtracije proteina (albumina) kroz glomerule što dalje progredira prema glomerulosklerozi, oštećenju podocita i proliferaciji mezangija (11, 31).

Rizični čimbenici osim spomenute hiperglikemije uključuju arterijsku hipertenziju i dislipidemiju (34).

Razvoj dijabetičke nefropatije teče u nekoliko faza. Hiperglikemija je ključni faktor za razvoj dijabetičke nefropatije, posebno porast unutarstanične glukoze u mezangijalnim stanicama. Ipak, ključan faktor samostalno nije dovoljan za razvoj dijabetičke nefropatije. Tri su pretpostavljena načina kako hiperglikemija uzrokuje oštećenje stanica: neenzimska glikozilacija proteina, aktivacija protein kinaze C i aktivacija aldoza reduktaze (33).

Neenzimskom glikozilacijom stvaraju se uznapredovali krajnjih produkti glikozilacije (engl. *Advanced Glycation End-Product* – AGEs) koji se vežu za kolagen i uzrokuju oštećenje glikokalisa endotela. Zbog toga se gubi barijera između krvi i endotela i izostaje njegova uloga u regulaciji vaskularne propusnosti za makromolekule, adheziju cirkulirajućih stanica i potom uvjetovanu dilataciju (30, 31, 33).

Aktivacijom protein kinaze C dugotrajnom hiperlikemijom dolazi do pojačanog stvaranja diacilglicerola i vazodilatarnih citokina: VEGF-a, TNF-beta 1 koji potiču hiperfiltraciju i oštećuju mezangijske stanice (11, 33).

Kao treći način utjecaja hiperglikemije jest put aldoza reduktaze te stvaranje sorbitola i oksidacijski stres (33).

Sva tri spomenuta načina potiču stvaranje citokina i slobodnih radikala koji oštećuju stanice, uzrokuju proliferaciju matriksa i hiperfiltraciju.

Za hemodinamske poremećaje (glomerularnu hiperfiltraciju i hiperperfuziju) za koje se optužuje angiotenzin II (renin-angiotenzin sustav), nitrični oksid, VEGF, TGF-beta 1, prostaglandini. Svi oni djeluju na način da smanjuju rezistenciju aferentnih (izraženije) i eferentih bubrežnih arteriola. Posebnu ulogu u ovim hemodinamskim promjenama ima vazoaktivni hormon angiotenzin II. Angiotenzin II skupa s TNF- beta potiču lučenje VEGF-a koji pak djeluje na način da uzrokuje vazodilataciju i dodatno potiče curenje albumina. Osim toga VEGF djeluje na proizvodnju $\alpha 3$ lanaca koji tvore kolagen tipa IV, važan sastojak glomerularne bazalne membrane. Na ovaj način VEGF doprinosi zadebljanju glomerularne bazalne membrane. S druge strane VEGF proizvode podociti i bitan je za rast i diferencijaciju stanica mezangija (33).

Biopsijom bubrega kod pacijenata koji boluju od dijabetičke nefropatije najočitiije promjene su na glomerulima i nazivaju se dijabetičkom glomerulosklerozom. Dijabetička glomeruloskleroza može biti difuzna ili nodularna (11, 32).

Difuzna glomeruloskleroza je nespecifična pod svjetlosnim mikroskopom. Nalazi se difuzno proširenje mezangija s povećanom količinom matriksa i difuznim zadebljanjem glomerularne bazalne membrane (12).

Nodularna glomeruloskleroza ili Kimmelstiel-Wilsonova bolest je oblik glomeruloskleroze karakterističan za dijabetes. Nalaze se čvorići od umnoženog hipocelularnog matriksa u mezangiju i insudirani proteini plazme oko glomerularnih kapilara. Rastom čvorići sve više pritiskaju lumen kapilara i uzrokuju obliteraciju i segmentalne, a s vremenom i globalne glomeruloskleroze (12).

Osim oštećenja glomerula u bubrežnim arteriolama (i na aferentnim i na eferentim) uočava se hijalina arterioskleroza. Bazalne membrane tubula su zadebljane zbog

nakupljanja glikogena u tubulima (zbog glukozurije) što remeti normalnu funkciju bubrežnih kanalića (12).

Klinički dijabetička nefropatija se definira s vrijednostima albuminurije i glomerularne filtracije (11, 30, 31).

Albuminurija se definira kao prisustvo albumina u urinu gdje su dospjeli zbog hiperfiltracije i oštećenja glomerula. Određuje se na temelju odnosa albumina i kreatinina u jednokratnom, tzv. spot uzorku urina (mg/g kreatinina) i/ili određivanjem iz 24-satnog urina (mg/24 h) i/ili iz prvoga jutarnjeg urina ($\mu\text{g}/\text{min}$) (11, 31).

Mikroalbuminurija (albuminurija visokoga stupnja) je vrijednost albumina od 30–299 mg/dan ili 30–299 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinina u slučajnom uzorku urina, a makroalbuminurija ili jako visoka albuminurija označuje vrijednost albumina veću od 300 mg/dan ili više od 300 $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinina u slučajnom uzorku urina. Kako bi se izbjegli lažno pozitivni nalazi uzorci urina ne smiju se skupljati u febrilnim stanjima, kod kongestivnog zatajenja srca, infekcija mokraćnog sustava, hematurije i neregulirane hipertenzije (30, 31). U slučaju pozitivnog nalaza albuminurije, trebao bi se potvrditi s još dva do tri uzorka prikupljenih u razdoblju od tri do šest mjeseci nakon čega se bolesnik svrstava u određenu kategoriju (30).

Glomerularna filtracija (GFR) se određuje prema standardiziranoj vrijednosti serumskog kreatinina i pomoću njega se uz pomoć MDRD (engl. *Modification in Diet in Renal Disease*) i CKD EPI (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) formula, a vrijednosti se izražavaju u mL/min/1,73 m². Obje formule su lako dostupne i koriste se u svakodnevnoj praksi. MDRD uključuje osim vrijednosti serumskog kreatinina i druge parametre (dob, spol i rasu bolesnika) jer serumski kreatinin ovisi o njima, a dobivene vrijednosti GFR su preciznije i pouzdanije. CKD EPI je nešto pouzdanija jer bolje isključuje „bias“. Također važno je isključiti nedijabetičke uzroke smanjenja GFR (dehidracija, zatajenje srca, stenoza renalne arterije, simptomi druge bolesti i naglo pogoršanje vrijednosti GFR i albuminurije) (30, 31).

Prema „Inicijativi kvalitete ishoda bubrežne bolesti” (engl. *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative - KDOQI*) dijabetička nefropatija se na temelju vrijednosti GFR dijeli u pet stadija i na temelju vrijednosti albuminurije dijeli u tri stadija (30, 31, 35).

Tablica 4.6. Stadiji kroničnog bubrežnog zatajenja prema vrijednosti GFR. Prilagođeno prema: KDOQI clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. (35)

Stadij	Opis	GFR (mL/min/1,73m ²)
G1	Oštećenje bubrega s normalnom GFR	90
G2	Oštećenje bubrega s blagim smanjenjem GFR	60-89
G3a	Oštećenje bubrega s blago do umjereno smanjenom GFR	45-59
G3b	Umjereno do teško smanjena GFR	30-45
G4	Teško smanjena GFR	15-29
G5	Zatajenje bubrega	< 15

Tablica 4.7. Stadiji kroničnog bubrežnog zatajenja prema vrijednostima albuminurije. Prilagođeno prema: KDOQI clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. (35)

Kategorija	Ekskrecija albumina mg/24h	Albumin/ kreatinin mg/mol	Albumin/ kreatinin mg/g	Opis
A1	30	3	30	Umjerena ili blago povećana
A2	30-300	3-30	30-300	Umjereno povećana
A3	>300	>30	>300	Jako povećana

Osim glikemije važan rizični čimbenik za razvoj i daljnju progresiju dijabetičke nefropatije je arterijska hipertenzija. Svako povećanje srednjeg sistoličkog tlaka znači i 15% veći rizik za razvoj mikro-/makroalbuminurije i smanjenje GFR < 60 ml/min/1.73 m² (32).

Stoga učinkovit način liječenja dijabetičke nefropatije počiva na prevenciji i kontroli glikemije, krvnog tlaka i dislipidemije (30, 31).

Prema preporuci Američkog dijabetičkog društva kontrola glikemije bi trebala biti prilagođena dobi i postojećim komorbiditetima. Za mlađe pacijente, s kraćim trajanjem dijabetesa, bez komorbiditeta ima smisla inzistirati na intenziviranoj kontroli i vrijednostima HbA1c < 7%. S druge strane za pacijente koji su starije živote dobi, dugogodišnjim dijabetesom, razvijenim mikro- i makrovaskularnim komplikacijama inzistiranje na niskim vrijednostima HbA1c ne da nije poželjno kao način liječenja već je i potencijalno opasno. Njihove preporučene vrijednosti HbA1c bi poželjno trebale biti niže od 8% (31, 32).

Željene vrijednosti sistoličkog tlaka bi trebale biti manje od 140 mmHg, a dijastoličkog tlaka manje od 90 mmHg. Preporučeni antihipertenziv bio trebao biti ili iz ACE (inhibitori angiotenzin konvertaze) skupine ili iz ARB skupine (blokatori angiotenzinskih receptora) jer oni osim antihipertenzivnog učinka renoprotektivni učinak na usporenje progresije bubrežne bolesti neovisno o samom sniženju krvnoga tlaka, osobito u uznapredovaloj proteinuričnoj bubrežnoj bolesti.

Također preporučuje se terapiju ovim lijekovima i kod normotenzivnih bolesnika s dijabetesom i ranim stadijima nefropatije (31, 32).

Komplikacije dijabetičke nefropatije su: anemija (nedostatna proizvodnja eritropetina), hipoglikemija (smanjen bubrežni klirens inzulina), konačno zatajenje bubrega, hiperkalijemija, infekcije, osteoporoza (deficit aktivnog oblika vitamina D-kolekalciferola) i edemi zbog smanjenog onkotskog tlaka (hipoalbuminemija) (30).

5. HIPOGLIKEMIJE U DIJABETIČKOJ NEFROPATIJU

Dijabetička nefropatija je mikrovaskularna komplikacija dugogodišnje hiperglikemije u oba tipa šećerne bolesti stoga je promijenjen metabolizam glukoze njezin sastavni dio. (36). Hiperglikemija je dakle uzrok i daljnji izazov u liječenju dijabetičke nefropatije. Ono što karakterizira dijabetičku nefropatiju jest inzulinska rezistencija koja se komplicira još više: uremijom i njezinim toksinima, manjkom vitamina D, metaboličkom acidozom oksidativnim stresom, a posebno je izražena u mišićnim tkivima posredstvom ubikvintin proteasoma. Dakle dobra regulacija glikemije postaje cilj, ali i izazov (36, 37).

5.1. Epidemiologija hipoglikemije u dijabetičkoj nefropatiji

Vremenom bubrežna funkcija sve više slabi i kao dodatna ali ne dovoljno prepoznata komplikacija javlja se hipoglikemija. Točnu prevalenciju hipoglikemije kod oboljelih od dijabetičke nefropatije teško je odrediti budući da blage i umjerene hipoglikemije lako prođu nezapaženo i ne prijavljuju se. Renalne hipoglikemije mogu se javiti i kod onih osoba koje ne boluju od dijabetesa, ali imaju kronično bubrežno zatajenje bilo kojeg drugog uzroka u 1-3% oboljelih, a prisustvo dijabetesa dodatno povećava rizik (38).

5.2. Mogući uzroci hipoglikemije u dijabetičkoj nefropatiji.

Nekoliko je mogućih i različitih uzroka pojave hipoglikemija u dijabetičkoj nefropatiji. Dio ih je vezan uz samu dijabetičku nefropatiju odnosno smanjenje bubrežne glomerularne filtracije, a time i smanjeno izlučivanje inzulina, smanjena renalna glukogenogeneza, a važan je i utjecaj uremičnih toksina i malnutricije. Osim uzroka od strane osnovne bolesti velik utjecaj ima i primjena dijalize (hemodijalize i peritonealne dijalize) i pri tom upotreba različitih dijaliznih tekućina (37).

5.2.1. Smanjeno izlučivanje inzulina bubrezima

Normalno se inzulin filtrira i reapsorbira gotovo u potpunosti u proksimalnim tubularnim stanicama, tek manje od 1% inzulina normalno se može naći u urinu (39). Padom bubrežne glomerularne filtracije u dijabetičkoj nefropatiji na vrijednosti niže od 15-20 mL/min/1.73 m² (faza 4 i 5 kroničnog bubrežnog zatajenja, tablica 4.6.) dolazi do smanjenja klirensa inzulina, produžava se njegovo djelovanje i snižava se prag za moguću pojavu hipoglikemije, posebno kada se inzulin i/ili derivati sulfonilureje koriste u kontroli hiperglikemije (36–39).

5.2.2. Uremija

Uremija je stanje povišene koncentracije ureje. Urea je konačni produkt razgradnje bjelančevina u jetri, a izlučuje se bubrezima. Kako dijabetička nefropatija napreduje odnosno kako bubrežna funkcija sve više zatajuje dolazi do nakupljanja ureje u organizmu (40).

Pretpostavlja se da način kako uremija dovodi do povećanog rizika za razvoj hipoglikemije jest djelovanje ureje i njezinih toksina na jetru koja u fiziološkim uvjetima odstranjuje i do 50 % inzulina. Dakle uremija koja i sama nastaje zbog smanjene glomerularne filtracije dodatno produžava poluvijek inzulina u krvi i mogućnost za razvoj hipoglikemije čini tim veću (37–39).

5.2.3. Smanjenje renalne glukoneogeneze

Jetra je glavno mjesto gdje se odvija glukoneogeneza međutim ona je moguća i u bubrezima. Pretpostavlja se da se u bubregu odvija oko 40% glukoneogeneze što znači da bubrezi sudjeluju u oko 20% ukupne proizvodnje glukoze. Glukoneogeneza u bubrezima se vjerojatno odvija u kori bubrega. Renalna glukoneogeneza je posebno bitna u uvjetima gladovanja (41).

Smanjenje (umjereno do teško) bubrežne mase zbog oštećenja tkiva bubrega u dijabetičkoj nefropatiji smanjuje sposobnost bubrega da u uvjetima kada se hipoglikemija razvije na nju odgovori odgovarajućom razinom glukoneogeneze. Šećerna bolest osim

što smanjuje ekskrecijsku i filtracijsku sposobnost bubrega, smanjenjem tkivne mase smanjuje i bubrežnu glukoneogenezu (36, 38, 41).

5.2.4. Malnutricija

Malnutricija posebno kada se javlja uz smanjenu mišićnu masu povećava rizik za razvoj hipoglikemije jer pothranjene osobe imaju smanjenu zalihu glikogena u jetri i mišićima, pa ne mogu pravovaljano odgovoriti na pad glukoze u krvi (38).

5.2.5. Smanjen odgovor kontraregulacijskih mehanizama

Tijekom godina bolesti kod oboljelih od DMT1 dolazi do smanjenog izlučivanja glukagona iz alfa stanica gušterače i njegovog smanjenog odgovora na pojavu hipoglikemije, a uzrok je nejasan moguće je da se nalazi u pojačanoj aktivnosti kalij-ATP kanala u alfa stanicama gušterače (38).

Osim poremećaja u lučenju glukagona kod ovih oboljelih razvija se i poremećaj u lučenju ostalih kontraregulatornih hormona: katekolamina i kortizola. Uzrok kao i kod poremećaja u lučenju glukagona nije sasvim jasan, a veže se uz autonomnu neuropatiju kao i da rekurentne hipoglikemije smanjuju osjetljivost ventromedijalnih jezgara hipotalamusa, koje imaju važnu ulogu odgovarajućeg odgovora na hipoglikemiju, zbog toga dolazi do stanične adaptacije i neprimjerenog adrenomedularnog odgovora na predstojeće hipoglikemije (38, 42).

Zbog ovih poremećaja u kontraregulacijskim mehanizmima bolesnici koji boluju od DMT1 imaju smanjenu osjetljivost na teške hipoglikemije. Kod oboljelih od DMT2 poremećaji u kontraregulaciji su umjereniji te je pojava teških hipoglikemija iz ovog razloga rjeđa (38).

Smanjenju sposobnosti kontraregulacijskih mehanizama u zaštiti od hipoglikemije u osoba koje boluju od kroničnog bubrežnog zatajenja doprinose autoimuna neuropatija te smanjena sposobnost jetre i bubrega za adekvatnu glukoneogenezu (38, 42).

5.3. Dijaliza i utjecaj dijaliznih tekućina na pojavu hipoglikemije

Dijaliza je medicinski postupak kojim se nadoknađuje nedostatna funkcija bubrega koja je nastala bilo zbog akutnog ili kroničnog oštećenja. Ovim postupkom odstranjuju se toksični metaboliti i višak tekućine (43).

Dijaliza je proces razdvajanja čestica difuzijom i ultrafiltracijom kroz polupropusne membrane. Primjenjuju se dvije vrste dijalize: hemodijaliza i peritonejska dijaliza (43, 44).

5.3.1. Hemodijaliza

Hemodijaliza je vrsta dijalize u kojoj se bolesnikova krv krvnom linijom dovodi do dijalizatora gdje preko polupropusne membrane dolazi u kontakt s dijaliznom tekućinom zagrijanom na temperaturu tijela koja teče u suprotnom smjeru od krvi. Tu se difuzijom odstranjuje višak tekućine, elektroliti, nusprodukti metabolizma (urea, kreatinin, urična kiselina). Za svakog bolesnika postupak je individualiziran i usklađen s njegovim laboratorijskim nalazima i kliničkom stanju. Nakon filtracije krv se pumpom i krvnom linijom vraća natrag u bolesnikovo tijelo. Postupak hemodijalize se provodi 3 tjedno po 3-5 sati. Bitno je osigurati trajan pristup za hemodijalizu stoga se kod onih bolesnika kod kojih je moguće kirurški formira A-V fistula (arteriovenska fistula) na podlaktici nedominantne ruke. Ako nije moguće zbog nepogodnih krvnih žila formirati A-V fistulu postavlja se trajni dijalizni kateter (43, 44).

Dijalizne tekućine (dijalizati) međusobno se razlikuju po sastavu. Za pojavu hipoglikemije važna je koncentracija glukoze. One dijalizne tekućine koje ne sadržavaju glukozu (engl. *glucose-free dialysate*) pogodne su jer smanjuju šansu za moguću kontaminaciju bakterijama i/ili gljivicama i ekonomski su isplativije (41). Međutim primijećena je pojava asimptomatske hipoglikemije (vrijednosti GUK-a niže od 3,9 mmol/L) u 40% bolesnika koji su se dijalizirali s i bez dijagnoze dijabetesa (41). Prilikom dijalize ovim otopinama pacijenti gube 15 do 30g glukoze dijalizom što je veliki rizik za asimptomatsku, ali i kliničku manifestaciju hipoglikemije. Dakle prilikom dijalize dijalizatima koji ne sadrže glukozu organizam pacijenta se dovodi u stanje slično gladovanju što potiče endogenu proizvodnju glukoze glikolizom i glukoneogenezom. Također pri korištenju ovih otopina mjeri se povišena koncentracija ketonskih tijela: beta-

hidroksibutirata i acetoacetata u post-dijalizom periodu (41, 45). Poseban rizik od hipoglikemije u ovoj skupini bolesnika koji se zbog dijabetičke nefropatije dijaliziraju dijalizatima koji ne sadrže glukozu imaju oni bolesnici koji su pothranjeni te oni koji primaju dugodjelujući inzulin (41, 45).

Primjenom dijalizata koji sadrže glukozu u vrijednosti od 5,5 mmol/L rizik od hipoglikemije je niži. Kod oboljelih koji se dijaliziraju s ovim tipom otopine nađeno je da u post-dijaliznom periodu imaju vrijednosti glukoze niže od 5,5 mmol/L što se objašnjava mogućim ulaskom glukoze u eritrocite, snižavanja pH zbog anaerobnog metabolizma i povećane potrošnje glukoze (41).

Najniži rizik za mogući nastanak hipoglikemije imaju dijalizati koji sadrže 11,1 mmol/L glukoze (41, 45).

5.3.2. Peritonejska dijaliza

Peritonejska dijaliza je oblik dijalize koji koristi oko 11% dijaliziranih. Omogućuje veću mobilnost i povećava kvalitetu života oboljelih. Kateter za peritonejsku dijalizu se postavlja operativno (laparotomijom). Pomoću njega oboljeli instalira dijaliznu tekućinu u peritoneum gdje se vrši izmjena tvari. Kod klasične ambulantne peritonejske dijalize (engl. *Continuous ambulatory peritoneal dialysis*, CAPD) izmjena dijalizata vrši se svakih 6 sati. Pacijent isprazni postojeću, zagrije novu čistu dijaliznu tekućinu (1-2 L) na posebnim grijačima i potom je instalira preko katetera kroz otprilike 45 minuta u peritoneum. Automatizirana peritonejska dijaliza (engl. *Automated peritoneal dialysis*, APD) za razliku od CAPD zahtjeva aparat koji preko noći izmjenjuje dijalizat i omogućuje zadržavanje dijalizata preko dana. Kao i kod hemodijalize bitno je dijalizat uskladiti s laboratorijskim nalazima i kliničkim statusom svakog bolesnika ponaosob (43, 46).

Dijalizati za peritonejsku dijalizu kao i za hemodijalizu sadržavaju glukozu, ali neke otopine sadržavaju i glukozni polimer ikodestrin. Ikodekstrin se reapsorbira u krv i metabolizira u oligosaharide koji daju lažno pozitivan nalaz pri mjerenju glukoze iz kapilarne krvi (samoregulacija mjeračem glukoze) odnosno interferiranjem pokazuje više

vrijednosti glukoze u krvi što može dovesti do krive procjene i jatrogene hipoglikemije (46, 47).

5.4. Lijekovi koji povećavaju rizik za hipoglikemiju u dijabetičkoj nefropatiji

Primjena inzulina treba biti oprezna posebice kada se koristi dugodjelujući inzulin u regulaciji glikemije pacijenata u kroničnom bubrežnom zatajenju odnosno u dijabetičkoj nefropatiji. Kada GFR padne na vrijednosti između 50 i 10 mL/min dnevna doza se treba smanjiti 25% u odnosu na početnu, a kada vrijednosti GFR padne ispod 10 mL/min redukcija inzulina bi trebala biti 50% početne doze (48, 49). Doze inzulina treba prilagoditi onim bolesnicima koji se dijaliziraju posebno dan nakon obavljene hemodijalize (38, 48, 49).

Upotreba metformina je apsolutno kontraindicirana kada bubrežna GFR iznosi manje od 30 mL/min/1.73 m² zbog mogućeg nastanka laktatne acidoze. Kod vrijednosti eGFR od 30-60 mL/min/1.73 m² potreban je oprez i prilagodba doze, te praćenje bolesnika (22, 38, 49). Predstavnicima sulfonilureje poput glimepirida koji imaju dugodjelujuće djelovanje kod osoba koje su u uznapredovalim fazama renalnog zatajenja mogu izazvati prolongiranu hipoglikemiju (38, 49). Upotreba glimepirida ne preporuča se kada GFR padne na vrijednost ispod 60 mL/min/1.73 m² jer bubrezi ne mogu izlučiti njegove metabolite. Poseban oprez ako se koriste uz: salicilate, varfarin i beta-blokatore koji su također albumin-vezujući lijekovi. Oni svojim vezanjem za albumin podižu koncentraciju nevezane sulfonilureje i na taj način stvaraju dodatni rizik za nastanak hipoglikemije (49). Tiazolidindioni mogu se sigurno primjenjivati i kod uznapredovalog bubrežnog zatajenja (38). SGLT-2 inhibitori i glinidi smatra se da nisu povezani s povećanim rizikom za razvoj hipoglikemije u dijabetičkoj nefropatiji, a za akarbozu nema dovoljno podataka (38). SGLT2 inhibitori se ne smiju uvesti u liječenje kod vrijednosti eGFR manje od 60 mL/min/1.73 m².

5.5. Prevencija hipoglikemije u dijabetičkoj nefropatiji

Prevencija hipoglikemije u dijabetičkoj nefropatiji trebala bi se temeljiti na pomnom praćenju svakog bolesnika i na pažljivom izboru lijekova za kontrolu glikemije. Također unos ugljikohidrata te prolongirana infuzija 10% dekstroze može poboljšati glikemijski status. (49).

6. ZAKLJUČAK

Šećerna bolest posebno tip 2 je značajan javnozdravstveni problem koji opterećuje društvo. Tip 2 šećerne bolesti se kasno prepoznaje, a i kada se prepozna bolesnici teško mijenjaju svoje navike i rijetko kada postižu ciljane vrijednosti i dobru regulaciju glikemije. S druge strane osobe s tipom 1 moraju svoj život prilagoditi svojoj bolesti i biti svjesni svih mogućih komplikacija koje kao i u tipu 2 one mogu biti jako teške. Komplikacije u oba tipa mogu biti mikrovaskularne i makrovaskularne.

Oboljeli od šećerne bolesti se suočavaju s mnogim opasnostima posebice kada je kontrola glikemije loša, opasnosti odnosno komplikacije poput: gubitak vida, hipertenzija te posljedično velik rizik za srčani udar i/ili moždani infarkt, gubitak udova, neurološke smetnje, gubitak funkcije bubrega. Sve one umanjuju kvalitetu života bolesnika i skraćuju trajanje života. Težak je to uteg za samog bolesnika, za njegovu obitelj, ali i za cijelo društvo. Skrb za ovakve bolesnike je skupa, ranije ostaju radno nesposobni, ranije umiru, a time gubi cijela zajednica.

Dijabetička nefropatija je kronična mikrovaskularna komplikacija šećerne bolesti. Dijabetička nefropatija razvija se do kasnih faza i do potpunog zatajenja bubrežne funkcije. Tada pacijentima ne preostaje ništa drugo doli dijalize (hematodijaliza ili peritonejska dijaliza) ili transplantacije bubrega.

Dugogodišnja dijabetička nefropatija te dijalize uvelike umanjuju kvalitetu života bolesnika i izlažu ih drugim potencijalno opasnim komplikacijama: hipoglikemije, edemi, osteoporoza, hiperkalemija. Ako je udružena s bolestima drugih organa dijabetička (npr. kongestivno zatajenje srca) nefropatija ih može akutizirati i dodatno ugroziti bolesnika.

Opasnosti od hipoglikemije leže u njezinom nepravovremenom prepoznavanju i izostanku adekvatnog liječenja. Akutno teška hipoglikemija može izazvati poremećaje svijesti, konvulzije, komu i biti uzrok smrti. Učestala pojava hipoglikemija posebno onih koje se ne registriraju i ne liječe dovodi do pojave demencija, povećavaju kardiovaskularni rizik, skraćuju trajanje života i umanjuju njegovu kvalitetu. Bolesnici, ali medicinski profesionalci trebali bi biti osviješteni o faktorima koje treba eliminirati kako bi se spriječile sve opasnosti čiji je hipoglikemija uzrok.

7. ZAHVALE

Zahvale cijenjenoj mentorici doc. dr. sc. Dragici Soldo Jureša na posvećenom vremenu, nesebičnom trudu, posvećenosti i kvalitetnim savjetima. Zahvaljujem što ste mi omogućili da pišem na ovu temu koja je jako zanimljiva i intrigantna.

Posebne zahvale idu mojoj majci Ankici i baki Marici (Seko) koje su bile nepresušan izvor emocionalne, moralne i duhovne potpore. Željela bih zahvaliti i mojem ocu Anti na pozitivnom stavu i vjeri u mene. Tu su i moje dvije mlađe sestre Iva i Andrea koje su uvijek bile tu uz i za mene fizički i duhom.

Željela bih zahvaliti i svojim prijateljicama i kolegama/ kolegicama koji su mi unatoč napornom učenju i nastavi uljepšali studentske dane, a nadam se i daljnju karijeru.

Zahvalila bih svim onim nastavnicama i nastavnicima koji su ne samo svojim svojim prenošenjem znanja već trudom, radom i posvećenošću pružili osobni primjer i uzor kvalitetnog liječnika/ liječnica.

8. LITERATURA:

1. Homsí MF Al, Lukic M. An Update on the pathogenesis of Diabetes Mellitus. *Dep Pathol Med Microbiol.* 1992;151:1–12.
2. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl.1):S13–S28.
3. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija.* U: Andreis I, Kukolja Taradi S, Taradi M, ur. 12. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
4. Isselbacher K, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DLM. *Pincipi interne medicine Harrison.* U: Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M, Silobrčić V, Bruketa D, ur. 1. hrv. izd. Split: PLACEBO.d.o.o.; 1997. Str. 1738–1755.
5. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Epidemiološki podaci o šećernoj bolesti [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2017 [pristupljeno 16.03.2019.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevenција-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provođenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>
6. Ko RK, Murray DA, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW. Harperova ilustrirana biokemija. U: Lovrić J, Sertić J, ur. 28. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str. 165–172.
7. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am.* 2004;88(4):787–835.

8. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8.izd. Brussels:International Diabetes Federation; 2017. Str 70-71.
9. Ozougwu O. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Physiol Pathophysiol.* 2014;4(4):46–50.
10. Poljičanin T, Metelko Ž. Epidemiologija šećerne bolesti u Hrvatskoj i svijetu. *Medix.* 2009;XV(80/81):82–88.
11. Redondo MJ, Steck AK, Pugliese A. Genetics of type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes.* 2018;19(3):346–353.
12. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 4. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str. 516–522.
13. Brutsaert EF. Diabetic Ketoacidosis (DKA) - Endocrine and Metabolic Disorders. [Internet]. MSD Manuals: Professional Version. 2017. [Pristupljeno 17.03.2019.]. Dostupno na:
<https://www.msmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/diabetes-mellitus-and-disorders-of-carbohydrate-metabolism/diabetic-ketoacidosis-dka>
14. Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2005;6(2):75–8.
15. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. In: *Diabetes Care* [Internet]. 2006 [Pristupljeno 17.03. 2019.]. Str. 1150–9. Dostupno na: <http://care.diabetes>

16. Holt RIG. Diagnosis, epidemiology and pathogenesis of diabetes mellitus: an update for psychiatrists. *Br J Psychiatry*. 2004;184(47):55–63.
17. Ozougwu O. The pathogenesis and pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Physiol Pathophysiol*. 2014;51-57.
18. Dijabetes u Hrvatskoj i svijetu. Hrvatski znanstveno-statistički časopis za 2014.godinu.[Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2015 [Pristupljeno 04.03.2019.]. Dostupno na: http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2015/05/ljetopis_2014.pdf
19. Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeften TW. Type 2 diabetes: Principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 2005;365(9467):1333-1346.
20. Kokić S. Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix*. 2009;15(80/81):90-8.
21. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(Suppl.1):S90-S102.
22. Kokić S, Prašek M, Renar Pavlič I, Rahelić D, Pavić E, Balen Jandrić M, i sur. Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix*. 2011;XVII(Suppl 2):8–34.
23. Zajčić-Rotković V. Racionalno liječenje dijabetesa tipa 2. Rational Management of Diabetes type 2. *Medicus*. 2002;11(1):79–85.
24. Zaninovic Jurjevic T, Gobic D, Matijevic Roncevic S, Zaputovic L, Rubesa Miculinic Z. Cardiovascular Safety of Oral Antidiabetic Drugs. *Cardiol Croat*. 2016;11(7):285–294.

25. HALMED. PRAC ocijenio da lijek za liječenje dijabetesa kanagliflozin može doprinijeti povećanju rizika od amputacije prstiju na nogama.[Internet] Zagreb: HALMED; 2017 [Pristupljeno 29.04.2019.]. Dostupno na:
<http://new.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2017/PRAC-ocijenio-da-lijek-za-lijecenje-dijabetesa-kanagliflozin-moze-doprinijeti-povecanju-rizika-od-amputacije-prstiju-na-nogama/1691>
26. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diabetes*. 2011;29(3):116–122.
27. Marks V. Hypoglycemia. U: *Encyclopedia of Human Nutrition* [Internet]. Amsterdam: Elsevier; 2012 [Pristupljeno 04.04.2019.]. Dostupno na:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.07.004>
28. Kittah NE, Vella A. Pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(1):R37–47.
29. American Diabetes Association. Low blood sugar (Hypoglycemia). *Insulin*. 2010;5(1):61–61
30. Kos I, Prkačin I. Dijabetička nefropatija kao uzrok kronične bubrežne bolesti. *Acta Med Croatica*. 2014;68:375-381.
31. Josipović J, Katačić D, Pavlović D. Dijabetička nefropatija: dijagnostika, prevencija i liječenje. Vol. 19, *Medix*. 2013;XIX(107/108):200-206.
32. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(12):2032–2045.
33. Tsavdaridis I, Mironidou-Tzouveleki M. The pathogenesis of diabetic

- nephropathy. *Ep Klin Farmakol kai Farmakokinet.* 2011;29(3):181–189.
34. Prkačin I, Bulum T. Glomerularna hiperfiltracija i dijabetička nefropatija. *Acta Medica Croat.* 2012;66(Suppl.2):37–41.
 35. Rocco M V., Berns JS. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(5):850–86.
 36. Williams ME, Garg R. Glycemic management in ESRD and earlier stages of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(2 SUPPL.2):S22–38.
 37. Kovesdy CP, Sharma K, Kalantar-Zadeh K. Glycemic Control in Diabetic CKD Patients: Where Do We Stand? *Am J Kidney Dis.* 2008;52(4):766–777.
 38. Alsahli M, Gerich J. Hypoglycemia in Patients with Diabetes and Renal Disease. *J Clin Med.* 2015;4(5):948–64.
 39. Mak RHK, DeFronzo RA. Glucose and Insulin Metabolism in Uremia. Vol. 61, *Nephron.* 1992;61(4):377-382.
 40. Alper ABJ, Shenava GR. Uremia: Background, Pathophysiology, Etiology. *Medscape [Internet].* 2019 [Pristupljeno 06,04.2019.] Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/245296-overview>
 41. Abe M, Kalantar-Zadeh K. Haemodialysis-induced hypoglycaemia and glycaemic disarrays. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(5):302–313.
 42. Haviv YS, Sharkia M, Safadi R. Hypoglycemia in patients with renal failure. *Ren Fail.* 2000;22(2):219–223.
 43. KB Merkur. Dijaliza što je dijaliza? [Internet] Zagreb: Klinika za unutarnje

bolesti, Nefrologija; 2015 [Pristupljeno 13.05.2019.]. Dostupno na:
[https://www.kb-merkur.hr/userfiles/pdfs/Djelatnost/Klinika za unutarnje
bolesti/Nefrologija/DIJALIZA.pdf](https://www.kb-merkur.hr/userfiles/pdfs/Djelatnost/Klinika%20za%20unutarnje%20bolesti/Nefrologija/DIJALIZA.pdf)

44. Maher JF. Principles of dialysis and dialysis of drugs. *Am J Med.* 1977;62(4):475–481.
45. Sharma R, Rosner MH. Glucose in the dialysate: Historical perspective and possible implications? *Hemodial Int.* 2008;12(2):221–226.
46. Živčić-Ćosić S, Colić M, Katalinić S, Devčić B. Peritonejska dijaliza. *Med Flum.* 2010;46(4):498–507.
47. Pavlicek V, Garzoni D, Urech P, Brändle M. Inaccurate Self-Monitoring of Blood Glucose Readings in Patients on Chronic Ambulatory Peritoneal Dialysis with Icodextrin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114(03):124–126.
48. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial.* 2004;17(5):365–70.
49. Gianchandani RY, Neupane S, Iyengar JJ, Heung M. Pathophysiology and Management of Hypoglycemia in End-Stage Renal Disease Patients: a Review. *Endocr Pract.* 2016;23(3):353–62.

9. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

Ime: Antonija

Prezime: Bilješko

Datum rođenja: 30.08.1994.

Mjesto rođenja: Zagreb

OBRAZOVANJE:

2013.-2019.: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

2009.-2013.: Katolički školski centar „Petar Barbarić“, Travnik, BiH

2001.-2009.: Osnovna škola „ Novi Travnik“, Novi Travnik, BiH

2002.-2009.: Osnovna glazbena škola „ Jakov Gotovac“, Novi Travnik, BiH- 6 razreda osnove glazbene škole, smjer: klavir

AKTIVNOSTI:

2018.- 2019.: demonstratorica na Katedri za internu medicinu, klinička propedeutika

2017./2018.: demonstratorica na Katedri za patofiziologiju

CERTIFIKATI I NAGRADE:

2017. Dekanova nagrada za najbolju studenticu četvrte godine

2009-2013.: Sve četiri godine dobitnica nagrade za najbolju učenicu

2018. Pasivni sudionik 14. „ Croatian medical summit“ (CROSS)

2019. Pasivni sudionik 15. „ Croatian medical summit“ (CROSS)

POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE:

Aktivno korištenje engleskog jezika u govoru i u pismu (B2)

Aktivno korištenje njemačkog jezika u govoru i u pismu (B1)

Poznavanje rada u na računalu (MS Office, Internet)

Osobine: komunikativnost, timski rad, samostalnost u radu, upornost, volja i želja za znanjem i napredovanjem.

