

# Uzroci nastanka hipoglikemija u šećernoj bolesti i njihove posljedice

---

Visković, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:105:556869>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-27**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Petra Visković**

**Uzroci nastanka hipoglikemija u šećernoj bolesti i njihove  
posljedice**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

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. Spomenke Ljubić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## POPIS I OBJAŠNJENJA KRATICA

ACCORD - engl. *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*

ACE - angiotenzin-konvertirajući enzim (engl. *Angiotensin Converting Enzyme*)

ADA - Američko udruženje za šećernu bolest (engl. *American Diabetes Association*)

ADVANCE - engl. *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation*

CAROLINA- engl. *Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes*

CEZIH - Centralni zdravstveni informacijski sustav Republike Hrvatske

CGM - kontinuirano praćenje glukoze (engl. *Continuous Glucose Monitoring*)

CRP - C-reaktivni peptid

CSII - kontinuirana potkožna inzulinska infuzija (engl. *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*)

DCCT - engl. *Diabetes Control and Complications Trial*

DMT1 - šećerna bolest tip 1 (engl. *Diabetes Mellitus Type 1*)

DMT2 - šećerna bolest tip 2 (engl. *Diabetes Mellitus Type 2*)

DNA - deoksiribonukleinska kiselina (engl. *Deoxyribonucleic Acid*)

DPP-4 - dipeptidil-peptidaza 4 (engl. *Dipeptidyl Peptidase-4*)

EKG - elektrokardiogram

FPG - koncentracija glukoze u plazmi natašte (engl. *Fasting Plasma Glucose*)

GADA - protutijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline (engl. *Glutamic Acid Decarboxylase Antibody*)

GDM - gestacijska šećerna bolest (engl. *Gestational Diabetes Mellitus*)

GIP - inzulintropni polipeptid ovisan o glukozi (engl. *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide*)

GLP-1 - glukagonu sličan peptid-1 (engl. *Glucagon-Like Peptide-1*)

GUK - glukoza u krvi

HAAF - disfunkcija autonomnog živčanog sustava povezana s hipoglikemijom (engl. *Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Diabetes*)

HbA1c - hemoglobin A1c (glikirani hemoglobin)

HIV - virus humane imunodeficijencije (engl. *Human Immunodeficiency Virus*)

HZJZ - Hrvatski zavod za javno zdravstvo

IAA - inzulinska autoprotutijela (engl. *Insulin AutoAntibody*)

ICA - protutijela na citoplazmu  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića (engl. *Islet Cell Antibodies*)

IDF - Međunarodna dijabetička udruga (engl. *International Diabetes Federation*)

IL - interleukin

JAMA - Časopis američkog medicinskog društva (engl. *The Journal of the American Medical Association*)

LADA - latentna autoimunosna šećerna bolest odraslih (engl. *Latent Autoimmune Diabetes of Adults*)

MAO – monoaminooksidaza

MODY - adultni oblik šećerne bolesti mladih osoba (engl. *Maturity Onset Diabetes of the Young*)

NPH - neutralni protamin Hagedorn

OGTT - test oralne podnošljivosti glukoze (engl. *Oral Glucose Tolerance Test*)

PET - pozitronska emisijska tomografija (engl. *Positron Emission Tomography*)

PPAR -  $\gamma$  - receptor za aktivator proliferacije peroksisoma-  $\gamma$  (engl. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-  $\gamma$* )

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija (engl. WHO, *World Health Organization*)

SŽS - središnji živčani sustav

TOSCA- engl. *Thiazolidinediones Or Sulphonylureas and Cardiovascular Accidents*

VADT - engl. *Veterans Affairs Diabetes Trial*

## SADRŽAJ

<b>POPIS I OBJAŠNENJA KRATICA .....</b>	<b>3</b>
<b>SAŽETAK .....</b>	<b>8</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>9</b>
<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1. Definicija šećerne bolesti .....	1
1.2. Klasifikacija šećerne bolesti.....	1
Šećerna bolest tipa 1 .....	1
Šećerna bolest tipa 2.....	1
Gestacijska šećerna bolest.....	2
Ostali posebni oblici šećerne bolesti .....	2
<b>2. EPIDEMIOLOGIJA ŠEĆERNE BOLESTI.....</b>	<b>4</b>
2.1. Svijet i Europa.....	4
2.2. Hrvatska .....	4
<b>3. DIJAGNOZA ŠEĆERNE BOLESTI.....</b>	<b>5</b>
<b>4. LIJČENJE ŠEĆERNE BOLESTI.....</b>	<b>6</b>
4.1. Inzulinska terapija .....	6
Inzulini vrlo brzog djelovanja (inzulinski analozi) .....	6
Kratkodjelujući inzulini (regularni inzulini) .....	6
Srednjedugodjelujući inzulini .....	6
Dugodjelujući inzulini.....	7
4.2. Oralni lijekovi za liječenje šećerne bolesti.....	8
Bigvanidi .....	8
Derivati sulfonilureje.....	8
Analozi sulfonilureje - glinidi .....	9
Tiazolidindioni (glitazoni).....	9
Inhibitori $\alpha$ -glukozidaza .....	9
Lijekovi na bazi inkretina.....	10
SGLT-2 inhibitori.....	10
<b>5. HIPOGLIKEMIJA U ŠEĆERNOJ BOLESTI .....</b>	<b>11</b>
5.1. Definicija hipoglikemije.....	11
Klinička definicija hipoglikemije.....	11

Klinička definicija hipoglikemije u šećernoj bolesti.....	11
5.2.    Klasifikacija hipoglikemije .....	12
5.3.    Simptomi i znakovi hipoglikemije .....	13
5.4.    Fiziologija hipoglikemije .....	14
Metabolizam glukoze .....	14
Održavanje konstante koncentracije glukoze u krvi .....	14
Fiziološki odgovor na hipoglikemiju .....	15
5.5.    Patofiziološki odgovor na hipoglikemiju u šećernoj bolesti .....	17
Patofiziološki odgovor na hipoglikemiju u šećernoj bolesti tipa 1 .....	17
Patofiziološki odgovor na hipoglikemiju u šećernoj bolesti tipa 2 .....	17
Disfunkcija autonomnog sustava u šećernoj bolesti kao posljedica hipoglikemije (engl. HAAF- <i>Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Diabetes</i> ).....	18
<b>6.    UZROCI NASTANKA HIPOGLIKEMIJA U ŠEĆERNOJ BOLESTI</b>	
6.1.    Jatrogena hipoglikemija u šećernoj bolesti .....	20
Jatrogena hipoglikemija u šećernoj bolesti tipa 1 .....	20
Jatrogena hipoglikemija u šećernoj bolesti tipa 2 .....	22
6.2.    Promjene u prehrani .....	24
6.3.    Tjelesna aktivnost.....	24
6.4.    Alkohol.....	24
6.5.    Kronična bubrežna bolest (bubrežna hipoglikemija eng. <i>renal hypoglycemia</i> ).....	25
6.6.    Ostali uzroci hipoglikemije .....	25
<b>7.    ČIMBENICI RIZIKA ZA NASTANAK HIPOGLIKEMIJE .....</b>	<b>26</b>
7.1.    Duljina trajanja šećerne bolesti .....	26
7.2.    Stroga kontrola glikemije i intenzivirana terapija .....	26
7.3.    Disfunkcija autonomnog sustava u šećernoj bolesti kao posljedica hipoglikemije (engl. HAAF - <i>Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Diabetes</i> ).....	26
7.4.    Spavanje .....	26
7.5.    Starija životna dob.....	27
7.6.    Mlađa životna dob.....	27
7.7.    Trudnoća.....	28
7.8.    Depresija.....	28
7.9.    Lijekovi .....	28
<b>8.    KOMPLIKACIJE HIPOGLIKEMIJE .....</b>	<b>29</b>

8.1.	Kardiovaskularne bolesti.....	29
8.2.	Kognitivno oštećenje i demencija .....	32
8.3.	Ostale posljedice hipoglikemije .....	33
	Psihosocijalni učinci i kvaliteta života .....	33
	Vožnja i hipoglikemija .....	33
<b>8.</b>	<b>LIJEČENJE HIPOGLIKEMIJE .....</b>	<b>34</b>
<b>9.</b>	<b>KAKO SMANJITI UČESTALOST HIPOGLIKEMIJE I SPRIJEČITI NASTANAK KOMPLIKACIJA HIPOGLIKEMIJE U ŠEĆERNOJ BOLESTI? .....</b>	<b>35</b>
	<b>ZAHVALE.....</b>	<b>36</b>
	<b>LITERATURA.....</b>	<b>37</b>
	<b>ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>44</b>



## SAŽETAK

### **NASLOV RADA: Uzroci nastanka hipoglikemija u šećernoj bolesti i njihove posljedice**

**AUTOR: Petra Visković**

Šećerna bolest je kronična metabolička bolest, karakterizirana hiperglikemijom te poremećajem metabolizma ugljikohidrata, masti i bjelančevina. Postoje više oblika šećerne bolesti: šećerna bolest tipa 1, šećerna bolest tipa 2, gestacijska šećerna bolest i ostali posebni tipovi šećerne bolesti. Broj oboljelih od šećerne bolesti se neprekidno povećava u čitavom svijetu pa tako i u Hrvatskoj. Procjenjuje se da od šećerne bolesti boluje 9,3 % svjetske populacije, dok je u Hrvatskoj broj registriranih osoba sa šećernom bolešću 2018. godine bio 303 992. Šećerna bolest tipa 1 liječi se inzulinskom terapijom, dok se šećerna bolest tipa 2 liječi oralnim lijekovima, ali i inzulinskom terapijom kada dođe do iscrpljivanja  $\beta$ -stanica gušterače. Za oba tipa šećerne bolesti važna je promjena prehrambenih navika i promjena životnog stila. Jedna od najtežih nuspojava inzulinske terapije i oralnih lijekova je hipoglikemija. Hipoglikemija je smanjena koncentracija glukoze u krvi koja zbog toga uzrokuje karakteristične simptome i znakove. U stanju hipoglikemije javljaju se neurogeni i neuroglukopenijski simptomi. Učestalost ozbiljne hipoglikemije u šećernoj bolesti tipa 2 manja je nego u šećernoj bolesti tipa 1, no budući da je šećerna bolest tipa 2 deset puta češća od šećerne bolesti tipa 1, hipoglikemija u šećernoj bolesti tipa 2 predstavlja veći klinički problem. Uzroci hipoglikemija u šećernoj bolesti su: 1) prevelika doza inzulina ili inzulinskih sekretagoga, pogrešno vrijeme aplikacija ili pogrešna vrsta terapije, 2) smanjeni unos ugljikohidrata, 3) povećana potreba za glukozom, 4) smanjena endogena sinteza glukoze, 5) povećana osjetljivost na inzulin te 6) smanjeno izlučivanje lijekova zbog bubrežne insuficijencije. Hipoglikemija uzrokuje brojne komplikacije, primjer su kardiovaskularne bolesti koje su vodeći uzrok smrtnosti u pacijenta sa šećernom bolesti te kognitivno oštećenje i demencija. Važno je znati da hipoglikemija ima psihosocijalne posljedice i znatan utjecaj na kvalitetu života u pacijenata sa šećernom bolešću, a zbog straha od hipoglikemije pacijenti se često ne pridržavaju propisane terapije. Iz svih navedenih razloga bitno je da glikemijski ciljevi budu individualizirani za svakog pojedinog pacijenta. Naglasak treba biti na individualnom pristupu bolesniku, postizanju dobre glikemijske kontrole, i tako prevenciji nastanka mikrovaskularnih komplikacija, a uz minimalan rizik nastanka hipoglikemija.

**Ključne riječi:** šećerna bolest, hipoglikemija, uzroci hipoglikemije, komplikacije hipoglikemije

## SUMMARY

**TITLE: Causes of hypoglycemia in diabetic patients and its consequences**

**AUTHOR: Petra Visković**

*Diabetes mellitus* is a longterm metabolic condition characterized by hyperglycemia and a disorder of carbohydrate, fat and protein metabolism. There are multiple types of diabetes: type 1 *diabetes mellitus*, type 2 *diabetes mellitus*, gestational diabetes, and other specific types of diabetes. The number of people with diabetes is rising constantly, both in Croatia and worldwide. It is estimated that 9.3 % of the world's population is currently affected by diabetes, whereas in Croatia the number of registered persons with diabetes in 2018. was 303 992. Type 1 *diabetes mellitus* is treated with insulin therapy and type 2 *diabetes mellitus* is treated with oral medications and in cases of insufficient  $\beta$ -cell secretion of insulin, insulin injections may be necessary. In both types of diabetes, it is important to make lifestyle changes that include a healthy diet and regular exercise. One of the most serious complications of insulin therapy and oral medications is hypoglycemia. Hypoglycemia is a plasma glucose concentration low enough to cause signs and symptoms. Symptoms caused by hypoglycemia can be divided into two categories: neuroglycopenic and neurogenic symptoms. The incidence of severe hypoglycemia in type 2 diabetes is lower than in type 1 diabetes, but since type 2 diabetes is ten times more common than type 1, hypoglycemia in type 2 diabetes presents a greater clinical problem. Causes of hypoglycemia in diabetic patients include: 1) insulin (or insulin secretagogu) doses that are excessive, applied in wrong time or of the wrong type, 2) decreased glucose intake, 3) increased glucose utilization, 4) decreased endogenous glucose synthesis, 5) increased insulin sensitivity and 6) decreased medication clearance because of renal insufficiency. Hypoglycemia is associated with multiple complications, for example cardiovascular diseases (which are the most common cause of mortality in diabetic patients), as well as with cognitive dysfunction and dementia. Finally, it is important to note that hypoglycemia has psychological and social consequences and considerable influence on the quality of life and is a limiting factor in the glyceemic control of diabetes because patient's fear of new hypoglycemia. Therefore, glyceemic control should be individualized for every patient. The emphasis must be on an individual approach to every patient, achieving good glyceemic control ain order to prevent microvascular complications but with minimal risk of hypoglycemia.

Keywords: diabetes, hypoglycemia, causes of hypoglycemia, consequences of hypoglycemia

# 1. UVOD

## 1.1. Definicija šećerne bolesti

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO, engl. WHO, *World Health Organization*) šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus*) je skupina metaboličkih poremećaja različite etiologije karakterizirana kroničnom hiperglikemijom, odnosno povećanjem koncentracije glukoze u krvi, te poremećajem metabolizma ugljikohidrata, masti i bjelančevina. Nastaje kao posljedica poremećaja u izlučivanju inzulina, inzulinske rezistencije ili oboje. Posljedice šećerne bolesti uključuju oštećenje, disfunkciju i zatajenje raznih organa. Najčešće specifične komplikacije su retinopatija, nefropatija, disfunkcija autonomnog živčanog sustava uključujući i seksualnu disfunkciju. Osobe sa šećernom bolešću imaju i povećan rizik za kardiovaskularne, periferne vaskularne i cerebrovaskularne bolesti (1).

Povijesno gledajući šećerna bolest je prepoznata već prije 3500 godina, a opisana kao poliurično stanje. Naziv „diabetes“ dolazi od grčke riječi za sifon, jer tekućina ne ostaje u tijelu, nego koristi tijelo kao kanal za izlazak tekućine. Dodatak „mellitus“, što bi značilo „medeno“ dodaje John Rollo krajem 18. stoljeća. Podjela šećerne bolesti na tip 1 (mršavi pacijenti) i tip 2 (pretili pacijenti) dolazi iz 1880. godine, dok su nazivi šećerna bolest tip 1 kao inzulin osjetljiv i tip 2 kao inzulin rezistentan dodani nakon što su Frederick Banting i Charles Best 1921. otkrili inzulin, jedno od najvećih otkrića u povijesti medicine (2).

## 1.2. Klasifikacija šećerne bolesti

Prema najnovijoj klasifikaciji Američkog udruženja za šećernu bolest (engl. ADA, *American Diabetes Association*), šećerna bolest se prema etiologiji dijeli u četiri osnovna tipa koji su prikazani u *tablici 1.* (3).

**Šećerna bolest tipa 1** je uzrokovana destrukcijom  $\beta$ -stanica, iako ponekad postoji inzulinska rezistencija. Preko 90 % pacijenata u europskoj populaciji posjeduje protutijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline (GADA (anti-GAD), engl. *Glutamic Acid Decarboxylase Antibody*), protutijela na inzulin (IAA, engl. *Insulin AutoAntibody*) ili protutijela na citoplazmu  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića (ICA, engl. *Islet Cell Antibody*). Ovi pacijenti obično su mlađi od 30 godina, skloniji su nastanku dijabetičke ketoacidoze i rijetko su pretili (2). Smatra se da je otprilike 5 - 10 % pojedinaca koje razviju šećernu bolest iza 30. godine starosti imaju šećernu bolest tipa 1 (4). Karakteristični su simptomi poput poliurije, polidipsije, iznenadnog gubitaka tjelesne mase i konstantna glad. Ovi pacijenti ovise o inzulinskoj terapiji (5).

**Šećerna bolest tipa 2** je puno češća od šećerne bolesti tipa 1. Ovaj oblik bolesti je puno složeniji jer se radi o kombinaciji inzulinske rezistencije i relativne inzulinske insuficijencije. Obično prvo nastaje inzulinska rezistencija što dovodi do pojačanog lučenja inzulina da bi se održala normalna razina glukoze u krvi. U osjetljivih pojedinaca  $\beta$ -stanice gušterače ne mogu odgovoriti na tu povećanu potrebu za inzulinom i dolazi do inzulinske insuficijencije. Ovaj tip bolesti povezan je s pretilošću, nezdravom prehranom i tjelesnom neaktivnošću (6).

**Gestacijska šećerna bolest** je poremećaj koji se očituje kao hiperglikemija prvi put dijagnosticirana u trudnoći. Povezana je s brojnim komplikacijama uključujući makrosomiju, intrauterinu smrt, kongenitalne malformacije, neonatalnu hipoglikemiju i žuticu (2).

**Ostali posebni oblici šećerne bolesti** su rijetki. Najčešći među njima su poremećaji u lučenju inzulina u adultnom obliku šećerne bolesti mladih osoba (MODY, engl. *Maturity Onset Diabetes of the Young*). Tu su grupa autosomno-dominantno nasljednih bolesti s karakterističnom hiperglikemijom u ranoj životnoj dobi (2).

Kao posebna skupina izdvaja se još i **latentna autoimunosna šećerna bolest odraslih** (LADA, engl. *Latent Autoimmune Diabetes of Adults*). U ovom tipu šećerne bolesti prisutna su protutijela na  $\beta$ -stanice Langerhansovih otočića u vrijeme postavljanja dijagnoze šećerne bolesti, ali još uvijek je dostatna funkcija  $\beta$ -stanica gušterače. Smatra se da je u pacijenata starijih od 35 godina kojima je dijagnosticiran tip 2 šećerne bolesti, ovaj poremećaj prisutan u 10 % pojedinaca, dok je u mlađih od 35 godina prisutan u oko 25 % pacijenata. Bolest karakterizira brže propadanje  $\beta$ -stanica gušterače nego u tipu 2 šećerne bolesti i brže se javlja potreba za liječenjem inzulinom. (74)

Tablica 1. Etiološka klasifikacija šećerne bolesti. Prilagođeno prema: *American Diabetes Association, 2020* (3).

<p><b>I. Šećerna bolest tip 1 (engl. <i>DMT1, Diabetes Mellitus Type 1</i>)<sup>1</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Uništene β-stanice gušterače što dovodi do apsolutnog nedostatka inzulina           <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Autoimunosni poremećaj</li> <li>B. Idiopatski</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>II. Šećerna bolest tip 2 (engl. <i>DMT2, Diabetes Mellitus Type 2</i>)<sup>2</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bolest može varirati od dominantno inzulinske rezistencije s relativnim manjkom inzulina do dominantno poremećernog lučenja inzulina s inzulinskom rezistencijom</li> </ul>
<p><b>III. Hibridna forma šećerne bolesti - sporo nastajuća imunosno posredovana šećerna bolest odraslih (LADA, engl. <i>latent autoimmune diabetes of adults</i>)<sup>3</sup></b></p>
<p><b>IV. Ostali posebni oblici</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Genetički poremećaj β-stanica           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MODY<sup>4</sup> 3, MODY 1, MODY 2 i ostali rjeđi oblici MODY-a</li> <li>▪ Neonatalna šećerna bolest</li> <li>▪ Ostali</li> </ul> </li> <li>B. Genetički poremećaj djelovanja inzulina           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tip A inzulinske rezistencije</li> <li>▪ Rabson-Mendenhall sindrom</li> <li>▪ Leprehaunizam</li> </ul> </li> <li>C. Bolesti egzokrinog dijela gušterače           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pankreatitis, trauma, pankreatomija, neoplazija, cistična fibroza, hemokromatoza</li> </ul> </li> <li>D. Endokrinopatije           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Akromegalija, Cushingov sindrom, feokromocitom, hipertireoidizam, somatostatinom, aldosterom</li> </ul> </li> <li>E. Uzrokovane lijekovima           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Glukokortikoidi, tiroksin, diazoksid, tiazidi</li> </ul> </li> <li>F. Infekcije           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kongenitalna rubeola, citomegalovirus</li> </ul> </li> <li>G. Imunološki posredovani oblici           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stiff-man sindrom, protutijela na inzulinske receptore</li> </ul> </li> <li>H. Ostali genetski sindromi povezani sa šećernom bolešću           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Downov sindrom, Klinefelterov, Turnerov, Prader-Willi Sindrom itd.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>V. Gestacijska šećerna bolest (engl. <i>GDM, Gestational Diabetes Mellitus</i>)<sup>5</sup></b></p>

<sup>1</sup> DMT1 - šećerna bolest tip 1 (engl. *DMT1, Diabetes Mellitus Type 1*)

<sup>2</sup> DMT2 - šećerna bolest tip 2 (engl. *DMT2, Diabetes Mellitus Type 2*)

<sup>3</sup> LADA - latentna autoimunosna šećerna bolest odraslih (engl. *LADA, Latent Autoimmune Diabetes of Adults*)

<sup>4</sup> MODY - adultni oblik šećerne bolesti mladih osoba (engl. *MODY, Maturity Onset Diabetes of the Young*)

<sup>5</sup> GDM - gestacijska šećerna bolest (engl. *GDM, Gestational Diabetes Mellitus*)

## 2. EPIDEMIOLOGIJA ŠEĆERNE BOLESTI

### 2.1. Svijet i Europa

Prema najnovijim podacima Međunarodne dijabetičke udruge (engl. IDF, *International Diabetes Federation*) iz 2019. godine, u svijetu od šećerne bolesti boluje 463 milijuna ljudi u dobi 20 - 79 godina, što predstavlja 9,3 % svjetske populacije. IDF procjenjuje da će ukupan broj oboljelih narasti na 700 milijuna do 2045. Od šećerne bolesti i njezinih posljedica procjenjuje se da je 2019. godine u svijetu umrlo 4,2 milijuna ljudi. U svijetu se godišnje na liječenje šećerne bolesti i njenih komplikacija godišnje potroši 760 milijardi dolara.

U Europi je prema procjenama IDF bilo 59,3 milijuna oboljelih od šećerne bolesti u 2019. godini. Ova brojka uključuje i 24,2 milijuna oboljelih kojima bolest nije dijagnosticirana, što bi značilo da je prevalencija šećerne bolesti u Europi 8,9 %. Od šećerne bolesti i njezinih posljedica 2019. u Europi je umrlo 465 900 ljudi (5).

### 2.2. Hrvatska

U Republici Hrvatskoj postoji Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab koji vode Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) i Sveučilišna klinika „Vuk Vrhovac“. Ovaj registar osnovan je 2000. godine. Od 2004. godine obavezna je prijava bolesnika u registar jednom godišnje od strane liječnika primarne i sekundarne zdravstvene zaštite koji skrbe za osobe sa šećernom bolešću.

Prema detaljnijim podacima CroDiab registra osoba sa šećernom bolešću, u Republici Hrvatskoj je 2014. godine bilo 254 296 odraslih, od čega 125 506 muškaraca (49,35 %) i 128 790 žena (50,65 %). Smatra se da gotovo 40 % bolesnika nije otkriveno, tako da se ukupan broj oboljelih procjenjuje na preko 400 000 (3). Prevalencija šećerne bolesti različita je po županijama. Najveća je u Sisačko-moslavačkoj (8,44 %) i Karlovačkoj (8,39 %), a najmanja u Zadarskoj (3,69 %) i Šibensko-kninskoj županiji (4,93 %) (7).

Prema podacima CroDiab registra i Centralnog zdravstvenog informacijskog sustava (CEZIH) za 2018., u Republici Hrvatskoj je registrirano 303 992 punoljetnih osoba s dijagnozom šećerne bolesti (8).

Šećerna bolest nalazi se među 10 vodećih uzroka smrti u Republici Hrvatskoj. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u 2013. godini nalazila se na 8. mjestu vodećih uzroka smrti s 2,47 % (1243 smrti). Komplikacije šećerne bolesti glavni su uzrok smrtnosti u oboljelih. Vodeći uzrok smrti u osoba sa šećernom bolešću su bolesti srca i krvnih žila, pri čemu je rizik od nastanka bolesti srca i krvnih žila 8 puta veći u odnosu na osobe bez šećerne bolesti (9).

Ekonomske analize provedene u Republici Hrvatskoj ukazuju na visok udio troškova liječenja šećerne bolesti u ukupnim troškovima HZZO-a od 11,49 %. Od ukupnih troškova, redovite kontrole zajedno s lijekovima za liječenje šećerne bolesti čine 14,28 %, dok na liječenje komplikacija otpada čak 85,72% (9).

### 3. DIJAGNOZA ŠEĆERNE BOLESTI

Prema Američkom udruženju za šećernu bolest (ADA, engl. *American Diabetes Association*) šećerna bolest se može dijagnosticirati na temelju četiri kriterija. To su: 1. koncentracija glukoze u venskoj plazmi natašte (FPG, engl. *Fasting Plasma Glucose*); 2. koncentracija glukoze u plazmi nakon dva sata (2-hPG, engl. *2-hour Plasma Glucose*) testa oralne podnošljivosti glukoze (OGTT, engl. *Oral Glucose Tolerance Test*); 3. vrijednost glikiranog hemoglobina (HbA1c); i 4. koncentracija glukoze u plazmi nasumice, odnosno neovisno o obroku. Mjerenje koncentracije glukoze u plazmi natašte mora biti napravljeno nakon osam sati gladovanja. Test OGTT prema SZO potrebno je napraviti sa 75 grama glukoze *per os* i vrijednost glukoze u plazmi izmjeriti nakon dva sata. Važno je naglasiti da se glikirani hemoglobin ne smije samostalno koristiti za postavljanje dijagnoze u stanjima kao što su srpasta anemija, trudnoća, manjak glukoza-6-fosfat-dehidrogenaze i HIV jer je glikirani hemoglobin u tim stanjima promjenjen. Također, nije ga preporučljivo koristiti kod djece za postavljanje dijagnoze. Isti testovi se koriste za probir pacijenata za predijabetes. Predijabetes je pojam koji se odnosi na pacijente koji nisu zadovoljili kriterije za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti, ali su rezultati testova previsoki da bi se smatrali normalnima. Predijabetes je potrebno otkriti što ranije, jer ti pacijenti imaju povećan rizik za razvoj šećerne bolesti i kardiovaskularnih bolesti (3).

Dijagnoza šećerne bolesti može se postaviti odmah ako pacijent ima klasične simptome hiperglikemije (poliurija, polidipsija, gubitak tjelesne mase) i koncentraciju glukoze u krvi nasumice mjerenu veću od 11,1 mmol/L. Ako pacijent nema navedene simptome, dijagnoza se postavlja na temelju dva pozitivna testa, odnosno dva zadovoljena kriterija. Kriteriji za postavljanje dijagnoze navedeni su u *tablici 2* (3).

*Tablica 2.* Kriteriji za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti i predijabetesa. Vrijednosti se odnose na koncentraciju glukoze u venskoj plazmi. Prilagođeno prema: *American Diabetes Association*, 2020 (3).

	Predijabetes	Šećerna bolest
Koncentracija glukoze u plazmi natašte - FPG <sup>1</sup>	5,6 mmol/L- 6,9 mmol/L	≥ 7,0 mmol/L
Koncentracija glukoze u plazmi nakon dva sata testa oralne podnošljivosti glukoze - OGTT <sup>2</sup>	7,8 mmol/L 11,0 mmol/L	≥ 11,1 mmol/L
Glikirani hemoglobin-HbA1c <sup>6</sup>	5,7–6,4 %	≥ 6,5 %
Pacijenti s klasičnim simptomima hiperglikemije, nasumice mjerena koncentracija glukoze		≥ 11,1 mmol/L

<sup>1</sup>FPG - koncentracija glukoze u plazmi natašte (engl. FPG, *Fasting plasma Glucose*)

<sup>2</sup> OGTT - test oralne podnošljivosti glukoze (engl. OGTT, *Oral Glucose Tolerance Test*)

<sup>6</sup> HbA1c - hemoglobin A1c (glikirani hemoglobin)

## 4. LIJČENJE ŠEĆERNE BOLESTI

Pacijente sa šećernom bolešću tipa 1 potrebno je hitno liječiti inzulinskom terapijom. Pacijente sa šećernom bolešću tipa 2 treba savjetovati o promjeni prehrambenih navika, promjeni načina životnog i uvesti oralne lijekove za liječenje šećerne bolesti. Neki od oralnih lijekova za liječenje šećerne bolesti i inzulinska terapija imaju brojne neželjene učinke, među kojima je najteži hipoglikemija (6).

Osnovni cilj liječenja je održavati normalnu glikemiju. Glikemički ciljevi moraju biti individualizirani za svakog pacijenta. Potrebno je konstantno procjenjivati između koristi glikemijske kontrole, a to je prevencija nastanka mikrovaskularnih komplikacija, i nedostataka glikemijske kontrole, kao što su rekurentni morbiditet i potencijalni mortalitet jatrogene hipoglikemije (10).

### 4.1. Inzulinska terapija

Dostupna su četiri osnovna tipa inzulinskih pripravaka: inzulini vrlo brzog djelovanja s izrazito brzim nastupom učinka i kratkim djelovanjem, kratkodjelujući inzulini s brzim pojavom učinka, inzulini srednjeg djelovanja i dugodjelujući inzulini sa sporim nastupom djelovanja. Cilj subkutane primjene inzulina jest oponašanje normalne fiziološke sekrecije inzulina i nadomještanje njegove bazalne sekrecije tijekom noći, natašte i između obroka, kao i porast koncentracije inzulina za vrijeme obroka (prandijalno). Komercijalni pripravci inzulina razlikuju se među ostalim i po vremenu početka i trajanju bioloških učinaka (11). U *tablici 3.* prikazana je usporedba pojedinih vrsta inzulina s obzirom na vrijeme početka i trajanje bioloških učinaka (12).

#### Inzulini vrlo brzog djelovanja (inzulinski analozi)

Na tržištu su dostupna tri inzulinska analoga brzog djelovanja: inzulini lispro, inzulini aspart i inzulini glulizin. Ovi inzulini brzo se disociraju u monomere te se i brzo apsorbiraju pa je početak djelovanja već za 5 - 15 minuta, a vrhunac učinka nakon jednog sata. Oni omogućuju nadomjestak inzulina za vrijeme obroka (prandijalno), što je najbližije fiziološkom stanju. Trajanje učinka je rijetko dulje od 4 do 5 sati, što umanjuje rizik nastanka kasne hipoglikemije koja nastupa nakon obroka.

#### Kratkodjelujući inzulini (regularni inzulini)

Regularni inzulini imaju učinak unutar 30 minuta, vršne vrijednosti učinka se postižu 2 do 3 sata nakon subkutane primjene, a učinak traje 5 – 8 sati. Ovaj inzulini potrebno je primijeniti 30 – 45 minuta prije obroka jer kad bi se primjenjivao s obrokom glukoza u krvi bi narasla brže nego inzulini, što bi dovelo do postprandijalne hiperglikemije. Kada se primjenjuje intravenski gotovo odmah nastupa učinak pa je koristan za intravensko liječenje dijabetičke ketoacidoze.

#### Srednjedugodjelujući inzulini

Predstavnik je neutralni protamin Hagedorn ili izofan inzulini (NPH), apsorpcija i početak djelovanja kod njega su odgođeni. Početak djelovanja NPH inzulina je unutar 2 - 5 sata, a učinci traju 4 - 12 sati. Rijetko se primjenjuje zbog nepovoljne farmakokinetike i dostupnosti predvidljivih inzulinskih analoga dugog djelovanja (12).



## Dugodjelujući inzulini

Predstavnici su glargin i detemir. Inzulin glargin ima spor početak djelovanja, 1 - 1,5 sat, i postiže maksimalni učinak nakon 4 -6 sati koji se održava 11 - 24 sata ili duže. Glargin se obično primjenjuje jedanput na dan. Inzulin detemir najmanje je povezan s hipoglikemijskim epizodama. Ima početak djelovanja ovisan o dozi i iznosi 1 - 2 sata, a trajanje učinka duže je do 24 sata (11).

Najčešća komplikacija liječenja inzulinom je hipoglikemija. O hipoglikemiji kao posljedici liječenja inzulinom bit će dosta rečeno u daljnjim poglavljima. Ostale komplikacije su: preosjetljivost na inzulin, imunološka rezistencija na inzulin, lipodistrofija na mjestu primjene. (11)

Tablica 3. Usporedba inzulina s obzirom na vrijeme početka i trajanje bioloških učinaka. Prilagođeno prema: *The American Diabetes Association*, 2017 (12).

	Vrijeme početka djelovanja (h)	Vrhunac djelovanja (h)	Ukupno trajanje djelovanja (h)
Inzulini ultrabrzog djelovanja Fiasp <sup>1</sup>	0,25-0,3	1,5-2	5-7
Inzulini vrlo brzog djelovanja			
• Inzulin lispro	≤0,3-0,5	0,5-2,5	3-6,5
• Inzulin aspart	≤0,25	0,5-1,0	3-5
• Inzulin glulizin	≤0,25	1-1,5	3-5
Kratkodjelujući inzulini			
• Regularni inzulin	0,5 – 1	2-3	3- 6
Srednjedugodjelujući inzulini			
• NPH <sup>2</sup>	2-4	4-10	10-16
Dugodjelujući inzulini			
• Inzulin glargin	2-4	Plato	10-24
• Inzulin detemir	0,8-2	Plato	Ovisi o dozi: 12h za 0,2 U/ kg; 20h za 0,4 U/ kg, do 24h

<sup>1</sup> Fiasp - Inzulin ultrabrzog djelovanja (engl. Fast-acting insulin aspart)

<sup>2</sup> NPH -neutralni protamin Hagedorn

## 4.2. Oralni lijekovi za liječenje šećerne bolesti

Trenutačno je na raspolaganju više vrsta oralnih lijekova za liječenje šećerne bolesti tipa 2: bigvanidi, inzulinski sekretagozi (derivati sulfonilureje i analozi sulfonilureje-glinidi), tiazolidindioni, inhibitori  $\alpha$ -glukozidaza, inkretinski mimetici, inhibitori dipeptidil-petidaze 4 (DPP-4 inhibitori) i inhibitori natrij-glukoza suprijenosnika (SGLT2 inhibitori) (11).

### Bigvanidi

Predstavnik je metformin, a predstavlja zlatni standard u liječenju šećerne bolesti tipa 2. Točan mehanizam djelovanja i dalje je nerazjašnjen, ali njihov primarni učinak smanjuje proizvodnju glukoze u jetri aktivacijom enzima protein-kinaze koju aktivira AMP (AMPK; engl. *Adenosine Monophosphate Activated Protein Kinase*). Mogući dodatni mehanizmi djelovanja uključuju smanjenje glukoneogeneze u bubrezima, usporavanje apsorpcije glukoze iz probavnog trakta s povećanom pregradnjom glukoze u laktat u eritrocitima te izravnu stimulacija glikolize. Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 nakon primjene bigvanida znatno rjeđe doživljavaju hiperglikemiju natašte i postprandijalno, a nastanak hipoglikemije je izrazito rijedak. S obzirom da ne potiče sekreciju inzulina, ne utječe na povećanje tjelesne mase niti potiče razvoj hipoglikemije.

Najčešći neželjeni učinci metformina su probavne smetnje (mučnina, povraćanje, anoreksija, proljev). Dugoročna terapija smanjuje apsorpciju vitamina B<sub>12</sub>. Može uzrokovati laktacidozu. Kontraindiciran je u bolesnika s bubrežnim bolestima, alkoholizmom i bolestima jetre (11).

### Derivati sulfonilureje

Glavni učinak derivata sulfonilureje je povećano otpuštanje inzulina iz gušterače preko receptora povezanih s kalijevim kanalima na površini  $\beta$ -stanica gušterače. Dije se na derivate prve i druge generacije, koje se razlikuju po potentnosti i neželjenim učincima. Prva generacija sada sve više nestaje iz uporabe. Predstavnicima prve generacije su tolbuamid, klorpropamid i tolazamid, dok su predstavnici druge generacije derivata sulfonilureje glibenklamid, glipizid, gliklazid i glimepirid.

Lijekovi se razlikuju po djelotvornosti, utjecaju na pojavu hipoglikemije i povećanje tjelesne mase. Zbog činjenice da se izlučuju bubrezima, potreban je oprez u osoba s oštećenjem bubrežne funkcije, jer su hipoglikemije puno češće i mogu trajati dulje. Druga generacija derivata sulfonilureje je sigurnija u usporedbi s prvom generacijom, ima manje neželjenih učinaka i manje interakcija s drugim lijekovima. Treba naglasiti da postoji značajna razlika i među predstavnicima druge generacije. Glibenklamid za razliku od ostalih predstavnika druge generacije derivata sulfonilureje češće dovodi do pojave prolongiranih hipoglikemija te se danas više ne primjenjuje, no još uvijek su u upotrebi glimepirid i osobito gliklazid (11). Glimepirid i gliklazid su potvrdili svoju djelotvornost i u usporednim studijama s DPP-4 inhibitorima (CAROLINA, engl. *Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes*) i pioglitazonom (TOSCA, engl. *Thiazolidinediones Or Sulphonylureas and Cardiovascular Accidents*). Prednost gliklazida je

u njegovoj djelotvornosti, manjem izlučivanju bubrezima te metabolizmu koji podrazumijeva sintezu manje aktivnih metabolita (75).

### **Analozi sulfonilureje - glinidi**

Kao i derivati sulfonilureje, lijekovi ove skupine djeluju kao stimulatori inzulinske sekrecije, tzv. inzulinski sekretagozi. Tu spadaju lijekovi repaglinid i nateglinid. Imaju isti mehanizam djelovanja kao i derivati sulfonilureje, no vežu se na receptore  $\beta$ -stanica gušterače slabije, pa potiču vrlo brzo i kratkotrajno otpuštanje inzulina.

Uz repaglinid rizik za nastanak hipoglikemije postoji samo ako se obrok odgodi, preskoči ili sadržava nedovoljnu količinu ugljikohidrata. Nateglinid pojačava sekreciju inzulina kao odgovor na opterećenje glukozom, ali mu je učinak bitno smanjen u stanju normoglikemije. Incidencija hipoglikemije tijekom terapije nateglinidom je najmanja od svih sekretagoga i siguran je u osoba sa smanjenom bubrežnom funkcijom (11).

### **Tiazolidindioni (glitazoni)**

Tiazolidindioni (skraćeno glitazoni) smanjuju rezistenciju na inzulini. Glitazoni su ligandi receptora za aktivator proliferacije peroksisoma- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ , engl. *peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$* ). PPAR- $\gamma$  receptori nalaze se u mišićnom tkivu, masnom tkivu i jetri. Glavno mjesto djelovanja glitazona u dijabetičara je adipozno tkivo, gdje lijek potiče unos i iskorištavanje glukoze.

Glitazoni, posebno u kombinaciji sa sekretagozima i inzulinom, mogu rezultirati razvojem edema, te postoji rizik od zatajenja srca. Također u mnogih bolesnika može dovesti do porasta tjelesne mase, poglavito zbog zadržavanja tekućine, kao i do povećanog broja prijeloma kostiju zbog smanjenog nastajanja osteoblasta. Potreban je oprez i u bolesnika u kojih je došlo do razvoja makulopatije (11).

Na tržištu se nalazi pioglitazon koji je vrijedan primarno zbog utjecaja na smanjenje inzulinske rezistencije, ali je potreban oprez u slučaju bubrežnog zatajenja zbog povećanog rizika retencije tekućine i srčanog zatajenja. Potrebno je smanjenje doze kod slabije glomerularne filtracije. Zbog potvrđenog povećanog rizika za srčano zatajenje rosiglitazon se više ne koristi. Neki jednim od uzroka smatraju upravo pogreške u primjeni.

### **Inhibitori $\alpha$ -glukozidaza**

Akarboza i miglitol su inhibitori crijevnih  $\alpha$ -glukozidaza, koji smanjuju povećanje koncentracije glukoze u krvi nakon obroka usporavanjem razgradnje i apsorpcije škroba i disaharida u crijevima.

Neželjeni učinci su nadutost, proljev i abdominalna bol koji nastaju kao posljedica fermentacije neprobavljenih ugljikohidrata u crijevima. Hipoglikemija nije problem u monoterapiji ili kombinaciji s bigvanidima, ali može nastati u kombinaciji s derivatima sulfonilureje. Kontraindicirani su u bolesnika s upalnim bolestima crijeva i drugim bolestima gdje se stanje može pogoršati nastajanjem plinova i rastezanjem crijeva. Danas se rijetko preporučuju (11).

## **Lijekovi na bazi inkretina**

Inkretini su endogeni regulacijski peptidi koje najvećim dijelom luče stanice crijeva, a djeluju sinergistički s inzulinom. U šećernoj bolesti tipa 2 njihovo djelovanje je poremećeno. Inkretini su glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1, engl. *Glucagon-Like Peptide-1*) i inzulinotropni peptid ovisan o glukozi (GIP, engl. *Glucose-dependent Insulinotropic Peptide*). Oba regulacijska peptida imaju poluvijek između dvije i pet minuta, a razgrađuje ih enzim dipeptidil-peptidaza 4 (DPP-4). Postoje dvije skupine lijekova na bazi inkretina: inkretinski mimetici (agonisti i analozi), te inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze-4 (DPP-4 inhibitori) koji utječu na povećanje koncentracije inkretina u krvi onemogućavanjem njihove razgradnje (72).

### **Inkretinski mimetici (agonisti i analozi)**

Mimetici inkretina su peptidi koji imaju mogućnost aktivacije receptora za GLP-1 i otporni su na razgradnju enzimom DPP-4. U pretilih bolesnika čija šećerna bolest nije zadovoljavajuće kontrolirana, lijek su izbora zbog utjecaja na smanjenje tjelesne mase. Primjenjuju se subkutano.

Moguće su nuspojave u probavnom sustavu (mučnina, povraćanje), rizik od hipoglikemije je minimalan, a javlja se u slučaju istovremene primjene s pripravcima sulfonilureje i inzulinom (72).

### **Inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4 inhibitori)**

Ovi lijekovi djeluju inhibicijski na enzim dipeptidil-peptidazu-4 čime se povećava koncentracija endogenih inkretina, pojačavaju i produljuju njihov učinak, a najviše učinak GLP-1.

Zbog mehanizma djelovanja koji podrazumijeva jačinu djelovanja koja ovisi o razini glikemije, inhibitori DPP-4, primijenjeni kao monoterapija, samo iznimno mogu dovesti do hipoglikemija (72).

### **SGLT-2 inhibitori**

Inhibitori natrij-glukoza suprijenosnika (SGLT2, engl. *Sodium-Glucose Transport Protein 2*) utječu na regulaciju glikemije neovisno o gušterači. Djelovanje postižu tako što blokiraju resorpciju glukoze u proksimalnim bubrežnim kanalčićima, inhibirajući SGLT2. Primjenjuju se u obliku tablete jednom na dan. Zbog neovisnosti o inzulinu dobra su terapija i u kasnijim stadijima šećerne bolesti.

Neželjeni učinci su infekcije urinarnog trakta, genitalna kandidijaza, poliurija i polakisurija. Rijetko uzrokuju nastanak dijabetičke ketoacidoze, a to ovisi primarno o funkciji gušterače. Ne preporučuje se bolesnicima s bubrežnom insuficijencijom, također ni u bolesnika sa značajnim manjkom inzulina (73).

## 5. HIPOGLIKEMIJA U ŠEĆERNOJ BOLESTI

### 5.1. Definicija hipoglikemije

#### Klinička definicija hipoglikemije

Hipoglikemija je smanjena koncentracija glukoze u krvi koja zbog toga uzrokuje karakteristične simptome i znakove. U odraslih osoba koje ne boluju od šećerne bolesti hipoglikemija nije česta. Razlog tome je što su u zdravih pojedinaca mehanizmi održavanja koncentracije GUK jako učinkoviti. Dijagnosticiranje hipoglikemije nije jednostavno jer je teško odrediti jedinstven prag koji bi definirao hipoglikemiju za sve pacijente. Razlog tome je što je prag GUK koji uzrokuje nastanak simptoma i znakova različit i promjenjiv, npr. kod osoba s učestalo niskom GUK će biti niži, dok će u osoba s loše kontroliranom šećernom bolešću biti viši. Također, simptomi i znakovi hipoglikemije nisu patognomonični (13). Za dijagnozu hipoglikemije iz tih razloga je najbolje koristiti Whippleovu trijadu:

1. Simptomi i znakovi hipoglikemije
2. Mala koncentracija GUK
3. Nestanak simptoma i znakova nakon što se koncentracija GUK vrati na noroglikemijske vrijednosti (13)

#### Klinička definicija hipoglikemije u šećernoj bolesti

Definicija hipoglikemije u šećernoj bolesti obuhvaća i asimptomatske epizode. Definira se kao „svaka epizoda abnormalno male koncentracije GUK koja može naštetiti pacijentu“. Iako je teško odrediti točan prag GUK za definiciju hipoglikemije iz spomenutih razloga, ADA je dala preporuke da pacijenti sa šećernom bolešću moraju reagirati kad koncentracija GUK padne ispod 3,9 mmol/L (13). Ovaj prag od 3,9 mmol/L nalazi se iznad praga nastanka simptoma i biokemijske definicije hipoglikemije koja iznosi 3,5 mmol/L što omogućuje dovoljno vremena pacijentu da reagira adekvatno na hipoglikemiju i unese glukozu u tijelo (14).

## 5.2. Klasifikacija hipoglikemije

Zbog različitih definicija hipoglikemije i nesuglasica oko praga koji bi definirao hipoglikemiju, ADA je odredila poseban klasifikacijski sustav za hipoglikemiju da bi se poboljšala standardizacija stanja. ADA je klasificirala hipoglikemiju u ozbiljnu hipoglikemiju, dokumentiranu simptomatsku hipoglikemiju, asimptomatsku hipoglikemiju, vjerojatno simptomatsku hipoglikemiju i pseudohipoglikemiju. Klasifikacija hipoglikemija opisana je u *tablici 3*.

Ozbiljna hipoglikemija uključuje događaje u kojima je pacijentu trebala pomoć druge osobe u davanju glukoze ili glukagona. Koncentracija GUK je manja od 3,9 mmol/L, a nakon davanja glukoze ili glukagona stanje se poboljšava (15). Ozbiljnu hipoglikemiju dijelimo na kompliciranu, gdje se javljaju komplikacije kao što su koma, epileptički napadaji i liječenje glukagonom ili intravenskom dekstrozom. Nekomplicirana ozbiljna hipoglikemija je ona koja nije komplicirana komom i napadajima niti je liječena glukagonom ili intravenskom dekstrozom (25). Ozbiljna hipoglikemija može dovesti do kognitivnog oštećenja, kome, pa čak i smrti. Ozbiljna hipoglikemija čini manje od 10 % slučajeva svih hipoglikemija i češće su u šećernoj bolesti tipa 1 nego tipa 2 (15).

Dokumentirana simptomatska hipoglikemija su sva stanja u kojima pacijent ima simptome hipoglikemije i GUK ispod 3,9 mmol/L, ali pacijent može sam reagirati bez pomoći druge osobe. Nekad se ovo stanje naziva „minor hipoglikemija“. Podjednako su učestale u šećernoj bolesti tipa 1 i tipa 2 (15).

U asimptomatskoj hipoglikemiji koncentracija GUK je manja od 3,9 mmol/L, ali pacijent nema simptoma. Također je podjednako učestala u šećernoj bolesti tipa 1 i tipa 2 (15).

Vjerojatno simptomatska hipoglikemija nastaje kad simptomi postoje, ali je koncentracija GUK veća od 3,9 mmol/L. Pseudoglikemija nastaje u pacijenata koji su prije imali visoku koncentraciju GUK što je promijenilo prag u kojem tijelo odgovara na hipoglikemiju (15).

Hipoglikemiju možemo podijeliti i prema vremenu kad nastaju na: dnevnu i noćnu. Dnevna nastaje bilo kad tijekom dana, dok noćna (nokturalna) nastaje tijekom noći između 00:01 – 5:59, bez obzira spava li osoba ili ne (14).

*Tablica 3.* Klasifikacija hipoglikemije prema ADA. Prilagođeno prema: Cryer PE, 2016 (13)

Ozbiljna hipoglikemija	Dokumentirana simptomatska hipoglikemija	Asimptomatska hipoglikemija	Vjerojatno simptomatska hipoglikemija	Pseudohipoglikemija
Potrebna pomoć druge osobe i koncentracija GUK <sup>1</sup> ≤3,9 mmol/L	Tipični simptomi za hipoglikemiju i koncentracija GUK ≤3,9 mmol/L	Koncentracija GUK ≤3,9 mmol/L, no nema simptoma	Tipični simptomi za hipoglikemiju i koncentracija GUK ≥3,9 mmol/L	Tipični simptomi za hipoglikemiju i koncentracija GUK ≥3,9 mmol/L, ali se približava graničnoj vrijednosti

<sup>1</sup> GUK - glukoza u krvi

### 5.3. Simptomi i znakovi hipoglikemije

Simptomi i znakovi hipoglikemije nisu specifični. Mala koncentracija GUK uzrokuje neurogene i neuroglukopenijske simptome. Simptomi i znakovi hipoglikemije prikazani su u *tablici 4*.

Neurogeni simptomi nastaju kao posljedica aktivacije autonomnog živčanog sustava. Smatra se da neurogeni simptomi nastaju većinom simpatičkom aktivacijom te da su posredovani noradrenalinom, adrenalinom i acetilkolinom. Neurogeni simptomi uključuju adrenergičke (kateholaminom posredovane) simptome, kao što su palpitacije, tremor, anksioznost/uzbuđenost i kolingeričke (acetilkolinom posredovane) simptome kao što su znojenje, glad i parestezije. Pacijentova osviještenost da proživljava hipoglikemiju najčešće se javlja zbog neurogenih simptoma (16,17).

Neuroglukopenijski simptomi nastaju kao rezultat smanjenja dopreme glukoze u mozak. Oni uključuju senzacije kao što su toplina, slabost, teškoće u razmišljanju, konfuzija, promjene ponašanja i emocionalna nestabilnost. Također mogu nastati epileptički napadaji te gubitak svijesti. Ako je hipoglikemija teška i dugo traje, može doći i do smrti pacijenta (16). Neuroglukopenijske simptome obično više prepoznaje obitelj, prijatelji i kolege oboljelog nego sam oboljeli.

Fizički znakovi koji mogu nastati kao rezultat aktivacije simpatikusa su bljedoća, dijaforeza (pojačano znojenje), povećana frekvencija srca i blago povišen sistolički tlak. Nekada je prisutna i hipotermija. Neurološki prolazni deficiti kao što su dvoslike ili hemipareza rijetko se događaju (16).

*Tablica 4.* Simptomi hipoglikemije. Prilagođeno prema: Briscoe VJ, Davis ND, 2006 (18).

Neurogeni simptomi	Neuroglukopenijski simptomi
Tremor	Razdražljivost
Drhtanje	Zbunjenost
Nervoza	Teškoće razmišljanja
Palpitacije	Teškoće govorenja
Znojenje	Ataksija
Suha usta	Parestezije
Glad	Glavobolje
Bljedoća	Stupor
Dilatacija zjenica	Epileptički napadaji
	Koma
	Smrt (ukoliko se ne liječi)

## 5.4. Fiziologija hipoglikemije

### Metabolizam glukoze

Glukoza se u tijelu čovjeka namiruje iz tri izvora: apsorpcijom glukoze iz crijeva, glikogenolizom i glukoneogenezom. Glukoza, ovisno o potrebama u tijelu, može glikolizom prijeći u piruvat odnosno laktat. Piruvat se reakcijom transaminacije prevodi u alanin ili oksidativnom dekarboksilacijom u acetil-koenzim A. U uvjetima povećane potrebe za energijom acetil-koenzim A se u Krebsovom ciklusu oksidira do ugljikovog dioksida, dok se u uvjetima dostatne energije koristi za sintezu masnih kiselina ili kolesterola. Masne kiseline se ugrađuju u triacilglicerole i pohranjuju kao rezerva energije koja se u uvjetima potrebe može ponovo mobilizirati. Glukoza može biti i uskladištena u obliku glikogena, razgranatog polimera glukoze, u jetri i mišićima, odakle se po potrebi otpušta u cirkulaciju. Jetra, bubreg i tanko crijevo posjeduju enzim potreban za otpuštanje glukoze u cirkulaciju i enzim za glukoneogenezu (13)

Jetra je glavni izvor endogene glukoze dobivene glukoneogenezom i glikogenolizom. Kada postoji višak glukoze stanice jetre mogu uskladištiti glukozu tako što otprilike 5 – 8 % mase stanica čini glikogen, dok je mišićne stanice mogu uskladištiti tako da im glikogen čini 1 – 3 % mase. Glukoneogenza je proces sinteze glukoze iz prekursora kao što su laktat (piruvat), aminokiseline (posebice alanin i glutamin) i glicerol. Taj se proces aktivira kada postoji manjak glukoze u krvi, pogotovo tijekom gladovanja, da bi se osigurala normalna opskrba mozga i crvenih krvnih stanica koje ovise samo o glukozu kao izvoru energije. U dugotrajnom gladovanju bubreg također glukoneogenezom može sintetizirati glukozu (19).

Mišići skladište glukozu u obliku glikogena ili metaboliziraju glukozu do piruvata koji može biti reduciran u laktat ili transaminiran u alanin.

Za mozak glukoza je glavni izvor energije u fiziološkim uvjetima. Iako mozak čini samo 2,5 % mase čovjekova tijela, iskorištava 25 % energije bazalnog metabolizma, odnosno 50 % glukoze (13).

### Održavanje konstante koncentracije glukoze u krvi

U zdravih osoba, koncentracija glukoze u krvi održava se u relativno uskim granicama. Fiziološki u postapsorptivnom stanju (natašte) koncentracija GUK iznosi između 3,9 – 6,1 mmol/L. Brzina proizvodnje i iskorištavanja glukoze natašte iznosi otprilike 2,2 mg/kg u minuti. U prvih osam sati gladovanja glavni izvor glukoze je razgradnja glikogena. Normalno je moguće iz jetrenog glikogena dobiti otprilike 390 mmol glukoze. Kad se gladovanje produži na 24 – 48 sati i zalihe glikogena padnu ispod 55 mmol glavni izvor glukoze je glukoneogeneza. Kako su aminokiseline glavni metaboliti/supstrati za glukoneogenezu, proteini mišića se pojačano razgrađuju.

Nakon obroka, apsorpcija glukoze u cirkulaciju raste, pri čemu je endogena proizvodnja glukoze suprimirana. Istovremeno, iskorištavanje glukoze u jetri, mišićima i masnom tkivu se povećava. Neposredno nakon jela koncentracija GUK blago naraste što dovodi do otpuštanja inzulina iz  $\beta$ - stanica gušterače i snižavanja koncentracije GUK. Za



vrijeme tjelesne aktivnosti potrošnja glukoze u mišićima raste, a da bi se uravnotežila koncentracija GUK, ubrzava se endogena proizvodnja.

Ovakav nevjerojatni homeostatski sustav održavanja stalne koncentracije GUK u jako uskim granicama omogućen je nevjerojatno brzim odgovorom prije svega inzulina, glukagona i adrenalina, ali i drugih neurotransmitera i hormona.

### Fiziološki odgovor na hipoglikemiju

Svi fiziološki odgovori na hipoglikemiju i koncentraciju GUK pri kojoj se javlja određeni odgovor opisani su u *tablici 5*. Prvi fiziološki odgovor na hipoglikemiju je smanjenje sekrecije inzulina. Kad je koncentracija GUK još u fiziološkim granicama, ali se počinje smanjivati (koncentracija GUK 4,4 – 4,7 mmol/L), smanjuje se i sekrecija inzulina iz  $\beta$ -stanica gušterače. To potiče razgradnju glikogena u jetri te smanjuje iskorištavanje glukoze u inzulin osjetljivim tkivima kao što su mišići.

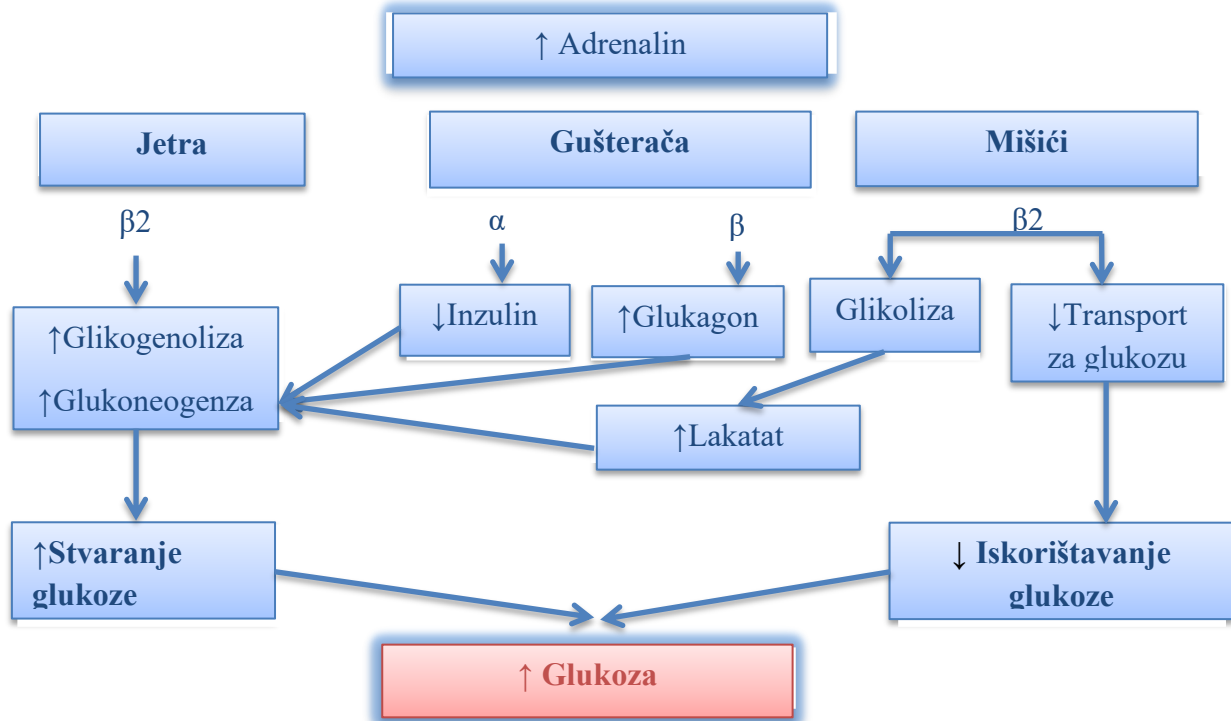
Drugi fiziološki odgovor na smanjenje koncentracije GUK je pojačano otpuštanje glukagona iz  $\alpha$ -stanica gušterače. Ovo se događa kad se koncentracija glukoze u krvi smanjuje ispod normalnog raspona (3,6 – 3,9 mmol/L). Glukagon potiče glikogenolizu i glukoneogenezu (13). Glikogenolizu jače potiče i povisuje koncentraciju GUK unutar par minuta (19).

*Tablica.5.* Fiziološki odgovor na smanjenje koncentracije GUK. Prilagođeno prema: Cryer PE. Hypoglycemia, 2016 (13)

Odgovor	Koncentracija GUK pri kojoj se javlja određeni odgovor (mmol/L)	Uloga u ispravljanju hipoglikemije
↓ <b>Inzulin</b>	4,4 - 4,7	Primarni regulatorni faktor, prvi odgovor na hipoglikemiju
↑ <b>Glukagon</b>	3,6 - 3,9	Primarni regulatorni faktor, drugi odgovor na hipoglikemiju
↑ <b>Adrenalin</b>	3,6 - 3,9	Izrazito važan kada glukagon postane nedostatan, treći odgovor na hipoglikemiju
↑ <b>Kortizol i hormon rasta</b>	3,6 - 3,9	Važna uloga u prolongiranoj hipoglikemiji
<b>Simptomi</b>	2,8 - 3,1	Omogućuju pacijentima odgovor na hipoglikemiju (uzimanje hrane)
<b>Gubitak svijesti</b>	≤ 2,8	Onemogućuje pacijentima odgovor na hipoglikemiju

Treći odgovor na hipoglikemiju prikazan je u shematskom prikazu na *Slici 1*, a objašnjen u daljnjoj raspravi.

*Slika 1.* Shematski prikaz odgovora adrenalina na hipoglikemiju. Prilagođeno prema: Cryer PE. Hypoglycemia, 2016 (13)



Kada se koncentracija GUK smanji ispod fiziološke vrijednosti (3,6 – 3,9 mmol/L), osim glukagona, dolazi i do otpuštanja adrenalina iz srži nadbubrežne žlijezde. Ovaj odgovor na hipoglikemiju je od iznimne važnosti u teškoj hipoglikemiji kad glukagon postane nedostatan. Adrenalin djeluje tako što preko  $\beta$ -2 receptora u jetri i bubrezima stimulira sintezu glukoze glukoneogenezom, mobilizacijom laktata i aminokiselina iz mišića te glicerola iz masti. Smanjuje iskorištavanje glukoze u mišićima. U gušterači preko  $\alpha$ -2 adrenergičkih receptora smanjuje izlučivanje inzulina (19).

Kad je hipoglikemija prolongirana, kortizol i hormon rasta imaju također ulogu u regulaciji GUK, ali nemaju ni približno važnu ulogu kao inzulini, glukagon i adrenalin (20).

Sva četiri nabrojena mehanizma onemogućuju nastajanje simptomatske hipoglikemije. Kada ne bi bilo navedenih mehanizama, izrazito niska koncentracija GUK bi uzrokovala intenzivniji odgovor autonomnog živčanog sustava i nastali bi neurogeni simptomi opisani u prijašnjem poglavlju.

## 5.5. Patofiziološki odgovor na hipoglikemiju u šećernoj bolesti

### Patofiziološki odgovor na hipoglikemiju u šećernoj bolesti tipa 1

U šećernoj bolesti tipa 1 nema smanjenog lučenja inzulina kao odgovora na hipoglikemiju. Razlog tome je što u šećernoj bolesti tipa 1 uopće nema endogene sekrecije ni regulacije otpuštanja inzulina iz  $\beta$ -stanica gušterače. U fiziološkim uvjetima u hipoglikemiji dolazi do smanjenog otpuštanja inzulina iz  $\beta$ -stanica što dovodi do pojačanog lučenja glukagona iz  $\alpha$ -stanica gušterače. Kako u šećernoj bolesti nema smanjenog lučenja inzulina u hipoglikemiji, nema ni odgovora glukagona. Drugog bitnog odgovora na hipoglikemiju.

Odgovor adrenalina na hipoglikemiju također je oslabljen zbog čega ne nastaju karakteristični neurogeni simptomi koji pacijentima služe kao svojevrsni alarm za unos šećera. Kod pacijenata bez odgovarajućeg odgovora inzulina, glukagona i adrenalina nastaje sindrom manjkavog odgovora na hipoglikemiju zbog poremećene ravnoteže regulacije glikemije (eng. *syndrome of defective glucose counterregulation*). S razvojem neuropatije, poglavito autonomne neuropatije, bolesnici sve manje osjećaju simptome hipoglikemije. Takvo stanje nazivamo gubitkom osjeta hipoglikemije (engl. *hypoglycemia unawareness*). Oba stanja uzrokuju nastanak ozbiljne hipoglikemije u šećernoj bolesti tipa 1 (21,13).

### Patofiziološki odgovor na hipoglikemiju u šećernoj bolesti tipa 2

U šećernoj bolesti tipa 2 očuvan je odgovor na hipoglikemiju u početku bolesti. No s vremenom, kako se povećava učestalost hipoglikemija, odgovor postaje oslabljen kao i u šećernoj bolesti tipa 1. Patofiziološki odgovor na hipoglikemiju u šećernoj bolesti tipa 2 je jednak kao i u tipa 1, samo do njega dolazi kasnije. Iz istog razloga kao u šećernoj bolesti tipa 1 i u šećernoj bolesti tipa 2 s vremenom dolazi i do gubitka osjeta hipoglikemije (21, 22).

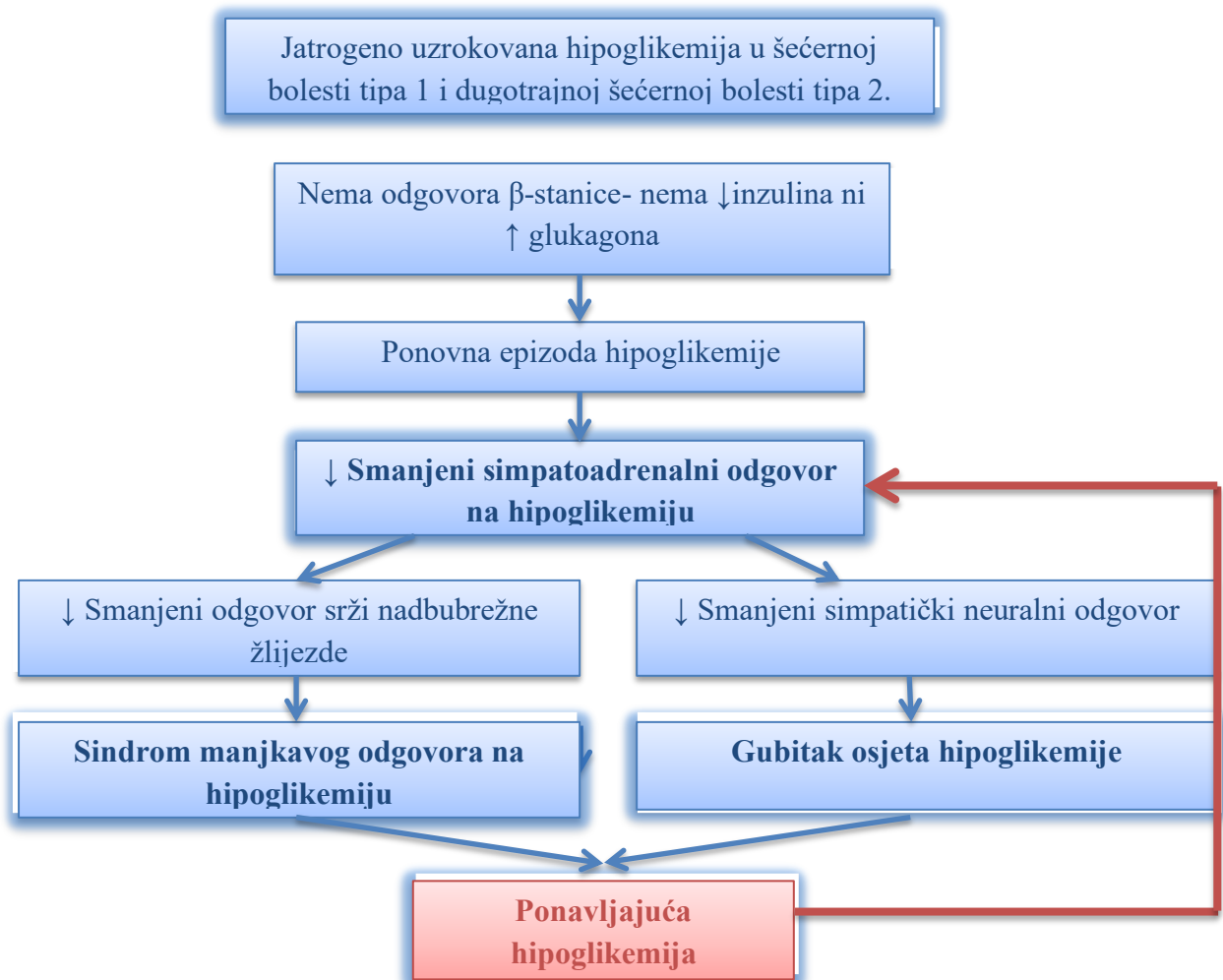
**Disfunkcija autonomnog sustava u šećernoj bolesti kao posljedica hipoglikemije (engl. HAAF- *Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Diabetes*).**

U novijim istraživanjima pokazalo se da sama hipoglikemija uzrokuje oslabljeni odgovor na sljedeću hipoglikemiju u osoba koje ne boluju od šećerne bolesti i u pacijenata sa šećernom bolešću tipa 1 (23). To je dovelo do novog koncepta shvaćanja hipoglikemije te se uvodi pojam disfunkcija autonomnog sustava u šećernoj bolesti kao posljedica hipoglikemije (HAAF). Smatra se da prošla hipoglikemija uzrokuje kod sljedeće sindrom manjkavog odgovora na hipoglikemiju zbog poremećene regulacije glikemije i gubitka osjeta hipoglikemije. Do sindroma manjkavog odgovora na hipoglikemiju dolazi jer prije svega postoji oslabljen odgovor adrenalina iz srži nadbubrežne žlijezde na hipoglikemiju, a gubitak osjeta hipoglikemije nastaje jer ne postoji simpatički neuralni odgovor i ne nastaju neurogeni simptomi koji inače dovode do svjesnosti hipoglikemije. To dovodi do začaranog kruga ponavljajuće hipoglikemije (13, 24). Koncept HAAF-a i začaranog kruga ukratko je shematski prikazan na *Slici 2*.

Osim zbog prijašnje hipoglikemije, koja je najčešći uzrok, HAAF može nastati i zbog tjelesne aktivnosti kasnije tijekom spavanja. S tjelesnom aktivnošću povezan HAAF nastaje 6 – 15 sati nakon tjelesne aktivnosti, često tijekom noći. Sa spavanjem povezan HAAF nastaje zbog slabijeg odgovora srži nadbubrežne žlijezde tijekom sna i zbog pojačane aktivnosti rereptora za glukozu. Pacijenti sa šećernom bolešću tipa 1 zbog disfunkcije autonomnog sustava imaju oslabljen odgovor na hipoglikemiju tijekom sna i tako i manji podražaj za buđenje nego osobe bez disfunkcije autonomnog sustava (13).

Točan mehanizam zbog kojeg dolazi do oslabljenog odgovora srži nadbubrežne žlijezde na hipoglikemiju nakon prethodne hipoglikemije nije jasan. Postoji nekoliko teorija o njegovom nastanku. Do sada predloženi mehanizam je da postoji neki sistemski medijator, moguće kortizol, koji djeluje na mozak i smanjuje odgovor simpatikusa. Drugi mogući mehanizam je da hipoglikemija uzrokuje pojačan transport glukoze u mozak što smanjuje odgovor simpatikusa. Treća hipoteza pretpostavlja da nedavna hipoglikemija mijenja metaboličku regulaciju središnjeg živčanog sustava (SŽS), što rezultira oslabljenim simpatoadrenalnim odgovorom na smanjujuću koncentraciju glukoze u plazmi. Posljednja hipoteza je da ponavljajuća hipoglikemija djeluje kroz mrežu međusobno povezanih regija mozga i na taj način inhibira ventromedialnu hipotalamičku aktivaciju. Do sada nijedna od ovih teorija nije potvrđena i potrebno je provesti još brojna istraživanja da se otkrije točan mehanizam (24).

Slika 2. Shematski prikaz koncepta disfunkcije autonomnog sustava kao posljedica hipoglikemije u šećernoj bolesti tipa 1 i dugotrajnoj šećernoj bolesti tipa 2. Prilagođeno prema: Cryer PE, 2016 (13)



## 6. UZROCI NASTANKA HIPOGLIKEMIJA U ŠEĆERNOJ BOLESTI

Do hipoglikemije dolazi ako postoji apsolutni ili relativni višak inzulina. Apsolutni višak inzulina može nastati ako je dana pogrešna vrsta terapije, prevelika doza, pogrešno vrijeme uzimanja terapije ili smanjeno izlučivanje lijekova zbog bubrežne insuficijencije. Relativni višak inzulina nastaje kad postoji smanjeni unos glukoze, kad je povećano iskorištavanje glukoze, smanjena endogena proizvodnja glukoze ili kad postoji pojačana osjetljivost na inzulin. U *tablici 6* ukratko su prikazani uzroci koji dovode do hipoglikemije (13).

*Tablica 6.* Uzroci nastanka hipoglikemije. Prilagođeno prema: Cryer PE, 2016 (13)

Prevelika doza inzulina ili inzulinskih sekretagoga, pogrešno vrijeme aplikacija ili pogrešna vrsta terapije
Smanjeni unos ugljikohidrata
Povećana potreba za glukozom
Smanjena endogena sinteza glukoze
Povećana osjetljivost na inzulin
Smanjeno izlučivanje lijekova zbog bubrežne insuficijencije

### 6.1. Jatrogena hipoglikemija u šećernoj bolesti

Najčešći uzrok nastanka hipoglikemije u šećernoj bolesti tipa 1 i 2 su lijekovi. Jatrogena hipoglikemija pojavljuje se uz peroralnu antidijabetičku terapiju i uz inzulin. Najčešće je povezana uz primjenu inzulina i inzulinskih sekretagoga (derivati sulfonilureje i analozi sulfonilureje - glinidi) koji uzrokuju hiperinzulinemiju. Epizode terapijski uzrokovane hiperinzulinemije uzrokuju izolirane oblike hipoglikemije. No, rekurentne hipoglikemije u pacijenata sa šećernom bolešću obično nastaju kombinacijom blaže do umjerene terapijske hiperinzulinemije i oslabljenog fiziološkog odgovora na hipoglikemiju (13).

#### Jatrogena hipoglikemija u šećernoj bolesti tipa 1

Do otkrića inzulina 1921. godine šećerna bolest tipa 1 je bila smrtonosna bolest. Zahvaljujući terapiji inzulinom ona to prestaje biti, no terapija inzulinom ima svoje komplikacije. Najvažnija među njima je hipoglikemija. Teške hipoglikemije smanjuju kvalitetu života, uzrokuju razne morbiditete u bolesti tipa 1, ali i mortalitete. Hipoglikemija predstavlja glavni limitirajući faktor postizanja željene glikemijske vrijednosti u šećernoj bolesti tipa 1 i tipa 2. Također uzrokuje ponovljene hipoglikemije koje dovode do začaranog kruga.

#### Učestalost jatrogene hipoglikemije u šećernoj bolesti tipa 1

U pacijenata sa šećernom bolesti tipa 1 hipoglikemija je dio života. Teško je odrediti točnu incidenciju hipoglikemije zbog toga jer je često teško detektirati hipoglikemiju. Da bi se odredila točna incidencija bilo bi potrebno kontinuirano mjeriti GUK. Iz tog razloga asimptomatske epizode hipoglikemije obično nisu detektirane. Simptomatske hipoglikemije ponekad nisu ni prepoznate jer su simptomi nespecifični, a ponekad ih se pacijenti ni ne mogu prisjetiti. Iako ozbiljne hipoglikemije čine samo jedan manji dio ukupne učestalosti, zbog toga što ih je lakše detektirati puno su pouzdaniji izvor podataka. No, stalno treba imati na umu da je onda i učestalost hipoglikemija puno veća (26).

U kontroliranom kliničkom ispitivanju iz 1993. godine pod nazivom DCCT (engl. *Diabetes Control and Complications Trial*) po prvi puta je opisana učestalost jatrogene hipoglikemije i povezanost hipoglikemije s intenziviranom terapijom liječenja šećerne bolesti. Prema njoj pacijent sa šećernom bolešću tipa 1 imao je otprilike jednom godišnje simptome ozbiljne hipoglikemije. Učestalost ozbiljne hipoglikemije bila je tri puta veća kod pacijenata koji su liječeni intenziviranom terapijom od onih koji su liječeni konvencionalnom terapijom. U toj studiji potvrđeno je da intenzivirana terapija i postizanje glikemijske kontrole praćenjem HbA1c, smanjuje rizik nastanka komplikacija šećerne bolesti. U ovom kliničkom ispitivanju utvrđeno je da smanjivanje koncentracije HbA1c umanjuje vjerojatnost nastanka mikrovaskularnih komplikacija. Smanjenje koncentracije HbA1c za 10 % uzrokuje smanjenje rizika za nastanak komplikacija otprilike za 35 %. No, kako se smanjuje udio HbA1c ispod 7 – 8 %, tako raste rizik za nastanak ozbiljne hipoglikemije (27, 28). Nakon tog kliničkog ispitivanja, ispitanici su se nastavili pratiti u dugotrajnoj opažajnoj studiji pod nazivom EDIC (engl. *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) gdje su dobili slične rezultate (29).

U istraživanju provedenom od strane UK Hypoglycaemia Study Group 2007. godine dokazano je da učestalost hipoglikemije ovisi o duljini trajanja šećerne bolesti u pacijenata koji se liječe inzulinom. Učestalost ozbiljne hipoglikemije bila je veća nego ona dokazana DCCT studijom u pacijenata koji su imali šećernu bolest tipa 1 manje od 5 godina, dok je učestalost ozbiljne hipoglikemije bila puno veća u pacijenata koji imaju šećernu bolest tipa 1 duže od 15 godina. Točnije, imali su tri epizode ozbiljne hipoglikemije godišnje (30).

### **Vrsta inzulina i hipoglikemija**

Farmakokinetičke i farmakodinamičke karakteristike inzulina utječu na nastanak hipoglikemije. Najbolja formula za davanje inzulina je ona koja imitira izlučivanje endogenog inzulina i ima konstantnu sposobnost smanjenja koncentracije GUK pri svakoj dozi inzulina (14).

Brzodjelujući inzulin, aspart i lizin pokazali su manji rizik za nastanak noćuralne hipoglikemije nego regularni inzulin, ali razlike između brzodjelujućih i regularnog inzulina nema u učestalosti nastanka ozbiljne hipoglikemije. Srednjedugodjelujući NPH (neutralni protamin Hagedorn ili izofan inzulin), ranije često propisivan inzulin, ima kao nedostatke nedovoljno dugo trajanje učinka i postojanje vršnog djelovanja. Dugodjelujući bazalni analozi, osobito kao glargin i inzulin degludec imaju zaravnjeni farmakokinetički profil u usporedbi s NPH i stoga manju varijabilnost učinka pri svakoj dozi. U istraživanjima bioraspodjelivosti inzulin glargin i inzulin detemir pokazali su manju varijabilnost od NPH, dok većina studija ukazuje na manju varijabilnost degludeca u odnosu na glargin. Iz navedenih razloga dugodjelujući inzulin su povezani s 32 % manjim rizikom od nastanka noćuralne hipoglikemije i 27 % manjim rizikom od ozbiljne hipoglikemije u šećernoj bolesti tipa 1. Također, s dugodjelujućim inzulinima postiže se bolja glikemijska kontrola nego s NPH, manja je učestalost nastanka noćne hipoglikemije i ozbiljnih hipoglikemija (14, 31, 32). Neke studije su pokazale da je učestalost noćuralne hipoglikemije s inzulinom degludecom 25 % manja nego uz glargin (32, 33).

Razvoj inzulinskih analoga poboljšao je glikemijsku kontrolu i smanjio učestalost nokturalne hipoglikemije. Bazalni inzulinski analozi imaju prednost pred NPH zbog zaravnijeg profila djelovanja, posljedica čega je duže djelovanje i manji rizik niske glikemije.

## **Jatrogena hipoglikemija u šećernoj bolesti tipa 2**

### **Učestalost jatrogene hipoglikemije u šećernoj bolesti tipa 2**

Učestalost ozbiljne hipoglikemije u šećernoj bolesti tipa 2 manja je nego u šećernoj bolesti tipa 1, ali je hipoglikemija i dalje relativno česta. Pošto je šećerna bolest tipa 2 deset puta češća od šećerne bolesti tipa 1 (33) i zbog toga što učestalost hipoglikemije raste s duljinom trajanja bolesti te s vremenom većina pacijenata treba prijeći na inzulinsku terapiju, hipoglikemija u šećernoj bolesti tipa 2 predstavlja veći klinički problem. U šećernoj bolesti tipa 2 puno je teže odrediti učestalost hipoglikemije jer je izrazita heterogenost među pacijentima po dobi, duljini trajanja bolesti, bubrežnoj funkciji i terapiji (25).

Prema *UK Hypoglycemia Study* prevalencija hipoglikemije u pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 na inzulinskoj terapiji ili terapiji derivatima sulfonilureje je 7 % s barem jednom epizodom ozbiljne hipoglikemije u prvih 2 do 3 godine trajanja bolesti, a incidencija je 10 epizoda na 100 pacijenata po godini. Kod pacijenata sa šećernom bolešću duljom od 5 godina prevalencija je 25 % (30), a incidencija na 70 epizoda po godini. Uzrok tome što pacijenti na terapiji derivatima sulfonilureje i pacijenti na terapiji inzulinom u prvim godinama bolesti imaju gotovo istu učestalost hipoglikemija je to što imaju relativno sačuvan odgovor na hipoglikemiju. Očuvan odgovor na hipoglikemiju u šećernoj bolesti tipa 2 postoji jer još donekle postoje zalihe inzulina u gušterači pa time i odgovor glukagona i adrenalina (25, 34).

Prema *U.K. Prospective Diabetes Study* stope ozbiljnih epizoda hipoglikemije po godini su bile 0,7 % za konvencionalnu terapiju, 1,0 % za klorpropamid, 1,4 % za glibenklamid i 1,8 % za inzulin. Učestalost hipoglikemije bila je manja u prvim godinama studije nego u kasnijim (35,36).

### **Oralni hipoglikemici i hipoglikemija**

Hipoglikemija uz terapiju oralnim antidijabeticima najviše je povezana s inzulinskim sekretagogima. Hipoglikemija nije česta komplikacija kod terapije metforminom, tiazolidindionima, inhibitorima  $\alpha$ -glukozidaze, DPP inhibitorima ni GLP-1 analogima (35). Učestalost hipoglikemije s inzulinskim sekretagogima manja je nego s inzulinom (36). U *tablici 7* prikazani su relativni rizici za nastanak hipoglikemije raznih antidijabetičkih lijekova u usporedbi s placeboom dobiveni u metanalizi objavljenoj 2003. u časopisu JAMA (engl. *The Journal of the American Medical Association*) (40).



Tablica 7. Rezultati metanalize studija koje uspoređuju relativni rizik za nastanak hipoglikemije antidijabetičkih lijekova s placebom. Prilagođeno prema: Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI, 2010 (40).

Lijekovi	Broj provedenih istraživanja	Relativni rizik za nastanak hipoglikemije	95 % interval pouzdanosti (95 %CI)
Svi lijekovi	19	1,43	0,89 - 2,3
Derivati sulfonilureje	3	2,63	0,76 - 9,13
Glinidi	2	7,92	1,45 - 43,21
Tiazolidindion	2	2,04	0,5. - 8,23
Inhibitori $\alpha$ -glukozidaze	2	0,60	0,08 - 4,55
DPP-inhibitori <sup>1</sup>	8	0,67	0,30 - 1,50
GLP-1 analozi <sup>2</sup>	2	0,94	0,42 - 2,12

Rizik za nastanak hipoglikemije ovisi o farmakokinetičkim karakteristikama svakog derivata sulfonilureje, a najveći rizik za nastanak hipoglikemije imaju klorpropamid, glibenklamid i glipizid. Glibenklamid je povezan sa značajno više epizoda hipoglikemije jer hipoglikemijski učinak traje 24 sata, što je posljedica njegovih aktivnih metabolita. Glibenklamid također smanjuje odgovor glukagona na hipoglikemiju u nedijabetičara i osoba sa šećernom bolešću tipa 2 (35, 37, 38). Glimepirid i gliklazid za sada pokazuju najmanju učestalost hipoglikemije od svih derivata sulfonilureje. Budući se izlučuju bubrezima, potreban je oprez u osoba s oštećenjem bubrežne funkcije jer su hipoglikemije puno češće i mogu trajati dulje. I dalje se traga za derivatom sulfonilureje koji bi postigao dobru glikemijsku kontrolu i imao mali rizik razvoja hipoglikemije (37). Analozi sulfonilureje - glinidi, repaglinid i nateglinid također su inzulinski sekretagozi. Imaju brzi početak djelovanja, ali ne pojačavaju lučenje inzulina natašte i zato imaju manju učestalost hipoglikemije nego derivati sulfonilureje (40).

<sup>1</sup> DDP- dipeptil petidaza

<sup>2</sup> GLP-1- glukagonu sličan peptid-1( engl. *Glucagon-Like Peptide-1* )

## 6.2. Promjene u prehrani

Promjene u prehrani kao što su preskakanje obroka, neusklađeno uzimanje obroka i terapije za šećernu bolest te neadekvatni obroci (kalorijski i količinski) u kombinaciji s neprimjerenom terapijom mogu uzrokovati hipoglikemiju. Pacijentima je potrebno naglasiti da nikad ne preskaču obroke, da redovito mjere koncentraciju GUK, da nastoje uzimati terapiju na vrijeme i prilagođavati je obrocima i fizikalnoj aktivnosti. Posebnu pozornost u dnevnom unosu treba pridodati unosu ugljikohidrata, jer oni imaju najvažniju ulogu u postprandijalnoj glikemiji. Da bi mogli prilagoditi terapiju unosu hrane, pacijentima se obično savjetuje metoda „brojanja ugljikohidrata“ (41). Bitno je naglasiti pacijentima da bilježe hipoglikemiju kad im se dogodi i hranu koju su konzumirali, kako bi je sljedeći put mogli spriječiti. Iz svega navedenog može se zaključiti da je za izbjegavanje ovog uzroka nastanka hipoglikemije edukacija pacijenata najvažnija (42).

## 6.3. Tjelesna aktivnost

Dobro je poznato da vježbanje nije samo korisno za pacijente sa šećernom bolešću, već se smatra i terapijom za šećernu bolest. Vježbanje je povezano s boljom glikemijskom kontrolom i poboljšanom inzulinskom osjetljivošću. No, tjelesna aktivnost povezana je s rizikom za nastanak hipoglikemije u šećernoj bolesti tipa 1 i 2 u kombinaciji nedostatnim unosom hrane i terapije. Hipoglikemija može nastati 1-2 sata nakon vježbanja, ali i do 17 sati nakon vježbanja. Tjelesna aktivnost rezultira pojačanom potrebom za glukozom. Tijekom umjerenog intenziteta vježbe u nedijabetičara endogeno izlučivanje inzulina se smanjuje za 40 – 60 %. Iz istih razloga oboljelima od šećerne bolesti je preporučeno smanjiti dozu inzulina ili oralno uzimanje 10 – 20 grama ugljikohidrata svakih 30 – 60 minuta, ovisno o intenzitetu treninga. Također je bitno učestalo mjerenje koncentracije GUK tijekom vježbe što će omogućiti pravovremeni odgovor na hipoglikemiju.

Začarani krug oslabljenog odgovora na hipoglikemiju povezan je s vježbanjem. Dvije epizode produljenog, umjerenog intenziteta vježbanja mogu smanjiti odgovor autonomnog živčanog sustava i do 50 % nakon uzastopnih prethodnih hipoglikemija. Pacijenti koji su imali prethodno epizode hipoglikemije su pod povećanim rizikom za nastanak hipoglikemije tijekom fizičke aktivnosti. Ovo se može spriječiti kratkotrajnim povišenjem glikemijskog cilja, smanjenjem doze inzulina i uzimanjem dovoljne količine ugljikohidrata (18, 43).

## 6.4. Alkohol

Konzumacija alkohola jedan je od češćih uzoraka nastanka hipoglikemije u osoba sa šećernom bolešću. Alkohol doprinosi energetske statusu stanica i time inhibira glukoneogenezu, što smanjuje učinkovitost glukagona i adrenalina u odgovoru na hipoglikemiju. Alkohol također inhibira i autonomni živčani sustav, zbog čega ne dolazi do karakterističnih simptoma hipoglikemije i pacijenti na nju ne reagiraju. Hipoglikemijske epizode u pacijenata sa šećernom bolešću obično su ozbiljnije i duže te pacijenti moraju biti upoznati s tom potencijalnom opasnošću (34).

Konzumacija vina u manjim količinama može biti korisna za pacijente sa šećernom bolešću. Dnevni preporučeni unos je 10 g dnevno (1 piće) za žene i 20 g dnevno (2 pića) za muškarce, što smanjuje rizik nastanka koronarnih bolesti srca. No, konzumacija vina mora

biti popraćena dovoljnim unosom ugljikohidrata kako ne bi došlo do hipoglikemije, pogotovo kod pacijenata koji se liječe inzulinom ili inzulinskim sekretagogima (2).

### **6.5. Kronična bubrežna bolest (bubrežna hipoglikemija eng. *renal hypoglycemia* )**

Kronična bubrežna bolest je često pridružena šećernoj bolesti. U osoba koje boluju od šećerne bolesti učestalost nastanka takozvane bubrežne hipoglikemije puno je veća nego u onih koje ne boluju od šećerne bolesti. Učestalost hipoglikemije bila je dva puta veća u osoba koje imaju kroničnu bubrežnu bolest s glomerularnom filtracijom manjom od 60 mL/min na 1,73 m<sup>2</sup> nego kod pacijenata bez kronične bubrežne bolesti. Sama bubrežna bolest predstavlja uzrok za nastanak hipoglikemije, ali mogu postojati još neki čimbenici rizika za razvoj hipoglikemije. To su usporeni metabolizam lijekova, malnutricija, anoreksija, infekcije, problemi vezani uz dijalizu i drugi (44).

Do hipoglikemije u osoba s bubrežnom bolešću i oboljelih od šećerne bolesti onemogućeno je održavanje konstantne koncentracije GUK glukoneogenom jer imaju smanjenu masu bubrega i time smanjeni kapacitet za glukoneogenu. Nadalje, često je prisutna malnutricija što smanjuje glikogenske zalihe, smanjeni klirens za inzulin što povećava koncentraciju inzulina u krvi, što sve skupa dovodi do nastanka hipoglikemije.

Kod oboljelih od šećerne bolesti i kronične bubrežne bolesti izrazito je bitna terapija koja je kod takvih pacijenata zbog stanja jako limitirana. Neki lijekovi kao što su glipizid, DPP-4 inhibitori, tiazolidindioni i inzulin mogu se koristiti. Ostale lijekove kao što su metformin, glibenklamid, glimepirid, gliclazid, inhibitore  $\alpha$ -glukozidaze i SGLT-2 inhibitore treba izbjegavati (44).

### **6.6. Ostali uzroci hipoglikemije**

Od ostalih uzroka hipoglikemije u šećernoj bolesti najčešće se spominju infektivne bolesti, druge ozbiljne pridružene bolesti i lipohipertrofija na mjestu davanja injekcije inzulinom.

Hipoglikemija može biti simptom nekih ozbiljnih pridruženih bolesti u osoba sa šećernom bolešću. Bolesti jetre kao hepatitis i ciroza jetre često uzrokuju hipoglikemije, najviše zato što jetra ima veliku ulogu u proizvodnji glukoze i održavanju stalne koncentracije GUK. Infektivne bolesti koje predstavljaju stres za tijelo također su povezane s razvojem hipoglikemije. Nепрепознате druge endokrine bolesti kao što je Addisonova bolest također mogu dovesti do hipoglikemije. Lipohipertrofija na mjestu uboda kao jedna od nuspojava inzulinske terapije može dovesti do hipoglikemije jer je smanjena apsorpcija inzulina (6).

## 7. ČIMBENICI RIZIKA ZA NASTANAK HIPOGLIKEMIJE

### 7.1. Duljina trajanja šećerne bolesti

Učestalost hipoglikemije raste s duljinom trajanja bolesti u šećernoj bolesti tipa 1 i 2. Uzrok tome je što u početku postoji određena zaliha endogenog inzulina koji u reagira na hipoglikemiju, no kako dolazi do propadanja  $\beta$ -stanica gušterače smanjuje se odgovor inzulina na hipoglikemiju, što posljedično dovodi do smanjenog odgovora glukagona, prve fiziološke obrane od hipoglikemije (34, 36).

### 7.2. Stroga kontrola glikemije i intenzivirana terapija

Stroga kontrola glikemije i intenzivirana terapija čimbenici su rizika za nastanak hipoglikemije. Studija ACCORD je ukazala na veću učestalost kardiovaskularnih događanja uz nižu razinu HbA1c. Kasnija podanaliza je pokazala da se radilo o skupini bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (34).

### 7.3. Disfunkcija autonomnog sustava u šećernoj bolesti kao posljedica

#### **hipoglikemije (engl. HAAF -*Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Diabetes*)**

Sindrom HAAF već je ranije opisan u radu. U tom sindromu prošla hipoglikemija uzrokuje u sljedećoj hipoglikemiji sindrom manjkavog odgovora na hipoglikemiju i gubitak osjeta hipoglikemij, zbog čega su te osobe pod pojačanim rizikom. Prema jednoj studiji učestalost je dva puta veća za sve vrste hipoglikemije u osoba s HAAF-om. Prevalencija ozbiljn hipoglikemije prevalencija u osoba s HAAF-om je 53 %, dok je u osoba bez HAAF-a prevalencija 5 % (45).

Važno je naglasiti da se ovaj začarani krug hipoglikemije može prekinuti tako da se 4-6 tjedana u potpunosti izbjegava nastanak svih epizoda hipoglikemije pažljivom terapijom i redovitim mjerenjem koncentracije GUK (14, 46).

### 7.4. Spavanje

Nokturnalna hipoglikemija je čest problem u pacijenata sa šećernom bolešću tipa 1 i 2. Do nokturnalne hipoglikemije dolazi jer spavanje i ležeći položaj fiziološki smanjuju odgovor simpatikusa, pa je tako smanjen i odgovor na hipoglikemiju. Od ostalih razloga spominju se nepravilna terapija inzulinom, krivo vrijeme davanja inzulinske terapije, dugi period između obroka te konzumacija alkohola prije sna. Problem nokturnalne hipoglikemije posebno je istaknut kod djece, jer ona ranije idu u krevet i ne jedu više od 12 sati. U jednoj studiji provedenoj na 176 djece i odraslih sa šećernom bolešću tipa 1, nokturnalna hipoglikemija nije bila prisutna samo u 6 sudionika studije, dok su svi ostali imali nokturnalnu hipoglikemiju (47).

Nokturnalna hipoglikemija povezana je sa značajnim morbiditetom i mortalitetom te ima značajnu ulogu na kvalitetu života. Povezana je s iznenadnom smrću tijekom sna (engl. *Sudden death during sleep, "Dead in Bed syndrome"*) u djece sa šećernom bolešću tipa 1 i smanjenom kognitivnom funkcijom.

Kako bi se spriječila ova fatalna komplikacija potrebna je edukacija pacijenata. Potrebno je preporučiti manji obrok prije sna, prilagoditi terapiju inzulina i razmisliti o novijim tehnologijama kao što su kontinuirana potkožna infuzija inzulina (engl.CSII, *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*) i kontinuirano praćenje glukoze (engl.CGM, *Continuous Glucose Monitoring*) (48).

### **7.5. Starija životna dob**

Starija životna dob (iznad 65 godina) čimbenik je rizika za nastanak hipoglikemije iz nekoliko razloga. U starijoj životnoj dobi simptomi hipoglikemije su slabije izraženi i drugačiji nego kod mlađih. Neurogeni simptomi nedostaju zbog toga što u starijoj dobi postoji slabljenje odgovora autonomnog živčanog sustava, dok se neuroglukopenijski simptomi javljaju ranije i istaknutiji su, jer je prag koncentracije GUK za nastanak tih simptoma viši u starijih pacijenata. U mlađih pacijenata neurogeni simptomi hipoglikemije nastaju dok je koncentracija GUK veća od nivoa na kojem kognitivna funkcija postaje umanjena, što omogućuje dovoljno vremena za poduzimanje mjera. Međutim, u starijih pacijenata prag za nastanak simptoma i kognitivne disfunkcije je gotovo jednak i iznosi 3,0 mmol/L. Zbog pojave naglašenih neuroglukopenijskih simptoma često se u starijih pacijenata krivo dijagnosticira hipoglikemija kao delirij ili moždani udar (35).

Stariji pacijenti su pod većim rizikom za nastanak hipoglikemije i zbog pridruženih komorbiditeta. Obično imaju smanjenu bubrežnu funkciju što smanjuje klirens lijekova, smanjenu kognitivnu funkciju, te zbog mnogih lijekova u terapiji često postoje interakcije koje postaju čimbenici rizika za hipoglikemiju (14).

Iz navedenih razloga u starijih osoba glikemijski cilj morao bi biti viši nego kod mlađih. Ako se jednostavnim intervencijama ne uspije ostvariti niži glikemijski cilj, HbA1c od 7,5 – 8,0 % je prihvatljiv (49).

### **7.6. Mlađa životna dob**

Dojenčad i mala djeca predstavljaju posebno ugroženu skupinu za razvoj hipoglikemije u šećernoj bolesti. Razlog tome je što dojenčad i mala djeca sa šećernom bolešću ne mogu prepoznati ni objasniti svoje simptome, pa hipoglikemija ostane često neprepoznata. Roditeljima s malom djecom koja boluju od šećerne bolesti redovita prehrana i iznenadne tjelesne aktivnosti djece često promaknu, što znatno utječe na glikemiju. Ako ti čimbenici koji utječu na glikemiju ostaju neprepoznati, doze inzulina se ne prilagode i nastane hipoglikemija (34).

Učestale hipoglikemije često uzrokuju veliki strah, kako djeci tako i roditeljima. Osim toga djeca s ranim početkom šećerne bolesti, pogotovo prije 6. godine života, imaju rizik za nastanak čitavog niza kognitivnih disfunkcija i strukturalnih oštećenja mozga (50).

Iz navedenih razloga izuzetno je bitno kod djece redovito monitoriranje koncentracije GUK da bi se smanjila učestalost i ozbiljnost hipoglikemije.

## 7.7. Trudnoća

Trudnoća u pacijentica sa šećernom bolešću povezana je s povećanim rizikom za nastanak hipoglikemije. Učestalost nastanka ozbiljne hipoglikemije povezan je s prijašnjim epizodama ozbiljne hipoglikemije, dužim trajanjem šećerne bolesti, HbA1c < 6,5 %, većim dozama inzulinske terapije i gubitkom osjeta hipoglikemije. Učestalost hipoglikemije bila je pet puta veća u prvom trimestru nego trećem (51).

U trudnoći postoji supresija odgovora na hipoglikemiju. Točan mehanizam zašto do toga dolazi nije poznat, ali zna se da postoji smanjeni odgovor adrenalina i hormona rasta na hipoglikemiju za vrijeme trudnoće (52).

Iz navedenih razloga glikemijska kontrola i pravilna terapija tijekom trudnoće izrazito su bitne. Kako bi se održala normoglikemija i spriječile epizode ozbiljne hipoglikemije, pogotovo u prvom trimestru, bitna je edukacija pacijentica i o dovoljnom unosu ugljikohidrata, jasne upute o promjenama doza inzulina i o opasnostima hipoglikemije i prepoznavanju simptoma (26).

## 7.8. Depresija

Neke do sada provedene studije prikazale su depresiju kao čimbenik rizika za nastanak hipoglikemije u pacijenata oboljelih od šećerne bolesti. Potrebno je napraviti još istraživanja po tom pitanju, ali dosadašnje studije ukazuju da postoji povezanost (53).

## 7.9. Lijekovi

Postoje određeni lijekovi koji u kombinaciji s terapijom za šećernu bolest (derivati sulfonilureje i inzulinska terapije) predstavljaju povećani rizik za nastanak hipoglikemije. Terapija i mehanizam koji dovode do povećanog rizika opisan je u *tablici 8* (39).

*Tablica 8.* Lijekovi i mehanizmi koji mogu dodatno povećati rizik nastanka hipoglikemije tijekom liječenja šećerne bolesti. Prilagođeno prema: Berković MC, 2013 (39).

Lijekovi	Mehanizam
ACE-inhibitori <sup>1</sup> , β - blokatori	Konkomitantna terapija
Salicilati, Alopurinol	Smanjeni bubrežni klirens pripravaka sulfonilureje
Acetilsalicila kiselina, varfarin, fibrati, sulfonamidi	Smanjeno vezanje pripravaka sulfonilureje za albumin
Varfarin, MAO - inhibitori <sup>2</sup>	Smanjeni metabolizam pripravaka sulfonilureje
Nesteroidni protuupalni lijekovi	Povećana sekrecija inzulina

<sup>1</sup> ACE - angiotenzin-konvertirajući enzim (ACE, engl. Angiotensin Converting Enzyme)

<sup>2</sup> MAO - monoaminoooksidaza

## 8. KOMPLIKACIJE HIPOGLIKEMIJE

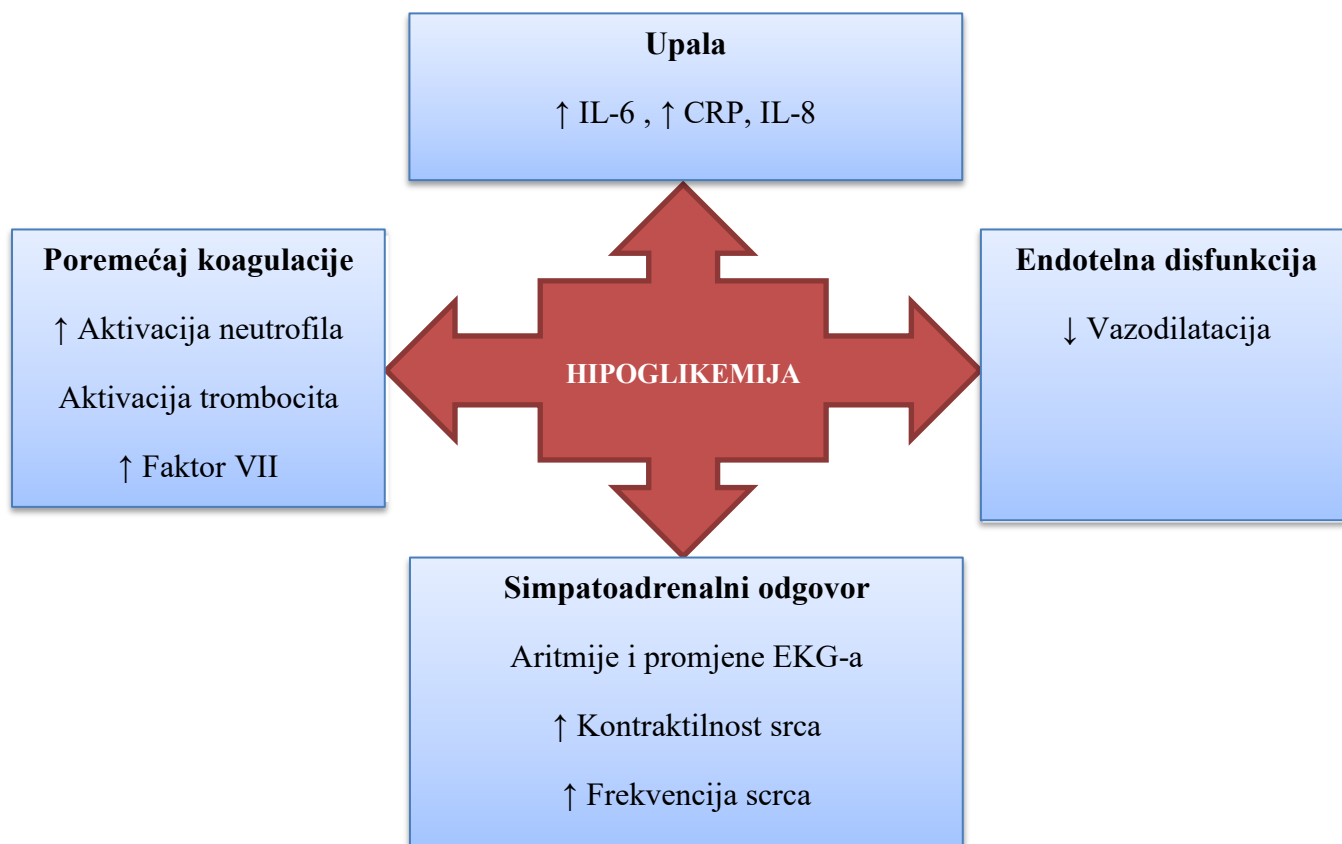
### 8.1. Kardiovaskularne bolesti

S hiperglikemijom su povezane brojne komplikacije u šećernoj bolesti od kojih su najčešće mikrovaskularne komplikacije kao što su retinopatija, nefropatija i neuropatija. One uzrokuju značajan morbiditet, smanjuju kvalitetu života, uzrokuju invalidnost i značajne troškove u zdravstvu. No, u šećernoj bolesti glavni uzrok smrtnosti su kardiovaskularne bolesti. U šećernoj bolesti postoji 2 do 4 puta veći rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti nego kod osoba koje ne boluju od šećerne bolesti (2).

Studija DCCT po prvi put je povezala intenzivnu glikemijsku kontrolu sa smanjenim rizikom za nastanak mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija. Kasnije su provedena brojna klinička istraživanja od kojih je najbitnije spomenuti tri: ACCORD (engl. *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), ADVANCE (engl. *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation*) i VADT (engl. *Veterans Affairs Diabetes Trial*). U svim istraživanjima ukupno je sudjelovalo preko 23 000 ispitanika sa šećernom bolešću tipa 2 i povećanim rizikom za nastanak kardiovaskularnih bolesti, koji su randomizirani u dvije skupine: standardno liječeni i liječeni intenziviranim pristupom. U ACCORD istraživanju sudjelovalo je 10 251 sudionika koji su praćeni kroz 3,5 godine, kad je istraživanje moralo biti prekinuto. Polovica ispitanika imala je za cilj HbA1c  $\leq 6,5$  %, a ostali 7,0 – 7,9 %. U ADVANCE studiji sudjelovalo je 11 140 ispitanika praćenih kroz 5 godina, polovica je imala cilj HbA1c  $\leq 6,5$  %, a ostali ovisno o lokalnim smjernicama. U studiji VADT bilo je 1791 veteran iz Sjedinjenih Američkih Država praćenih kroz 5,6 godina s polovica je imala ciljanu vrijednost HbA1c  $< 6,9$  %, a ostali 8,5 %. Nažalost, nijedna od ove tri studija nije značajno povezala intenzivnu glikemijsku kontrolu sa smanjenim rizikom za nastanak kardiovaskularnih bolesti. Studije ADVANCE i VADT su završene i nisu pokazale značajno smanjenje kardiovaskularnog rizika intenziviranim pristupom. ACCORD istraživanje moralo se prekinuti jer je postojao značajno pojačan ukupni morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih bolesti u skupini liječenoj intenziviranim pristupom. Istovremeno se uočilo da je u sva tri klinička istraživanja učestalost ozbiljne hipoglikemije znatno veća pri intenziviranom pristupu liječenja. Utvrđeno je u sva tri klinička istraživanja da je učestalost ozbiljnih hipoglikemija znatno veća pri intenziviranom pristupu liječenja. U ACCORD studiji učestalost ozbiljnih hipoglikemija u intenziviranom pristupu liječenja bila je 16,2 %, u usporedbi s 5,1 % u konvencionalnom

Predloženo je nekoliko mehanizama kojima se objašnjava kako hipoglikemija urokuje kardiovaskularne bolesti. No uzroke i povezanost hipoglikemije sa smrtnošću od kardiovaskularnih bolesti potrebno je još istražiti. Na slici su mogući mehanizmi shematski prikazani.

Slika 3. Mogući mehanizmi kojima hipoglikemija uzrokuje kardiovaskularne bolesti.  
Prilagođeno prema: Desouza CV, Bolli BG, Fonseca V, 2010. (58)



Pojašnjenje kratica: IL-interleukin, CRP- C-reaktivni peptid, EKG- elektrokardiogram



U hipoglikemiji dolazi do aktivacije simpatičkog sustava i do otpuštanja kateholamina koji ubrzavaju srčanu frekvenciju, pojačavaju kontraktilnost srca, povećavaju tlak i otpor krvnih žila, što omogućuje normalnu opskrbu mozga u stanju hipoglikemije. U starijih ljudi sa šećernom bolešću tipa 2, pogotovo onih koji imaju dugo šećernu bolest i aterosklerozu, to dovodi do smanjene perfuzije srca tijekom diastole, opterećenja srca i posljedične ishemije (55, 56).

Zbog oslobađanja kateholamina i hiperinzulinemije, u hipoglikemiji dolazi do hipokalemije koja uzrokuje promjene u EKG-u kao što je prolongirani QT-interval. Ove promjene mogu dovesti akutno do nastanka srčanih aritmija i iznenadne smrti u bolesnika sa šećernom bolešću (55).

Osim ovog klasičnog odgovora na hipoglikemiju, dolazi i do povećane sekrecije markera upale kao što su C-reaktivni protein, interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), TNF- $\alpha$  i endotelin-1. Ovo dovodi do endotelne disfunkcije i intravaskularne koagulacije. U hipoglikemiji dolazi i do aktivacije trombocita, leukocita i pojačane koagulacije, što sve zajedno povećava rizik za nastanak kardiovaskularnih incidenta. Najviše su ugroženi bolesnici s već postojećim kardiovaskularnim bolestima, drugim kardiovaskularnim rizicima, duljim trajanjem šećerne bolesti i ozbiljnom autonomnom neuropatijom (57, 58).

Zbog rizika od kardiovaskularnih bolesti ADA je izdala preporuke za manje strožu glikemijsku kontrolu ( $HbA1c \leq 8\%$ ) kod pacijenata s čestim i ozbiljnim hipoglikemijama, uznapredovalim makrovaskularnim i mikrovaskularnim komplikacijama, brojnim komorbiditetima i pacijenata s dugim trajanjem bolesti kod kojih je teško postići zadovoljavajuću glikemijsku kontrolu (59).

## 8.2. Kognitivno oštećenje i demencija

Ljudski mozak ovisi o glukozi kao izvoru energije. U hipoglikemiji zbog smanjene opskrbe mozga glukozom dolazi do akutnih kognitivnih oštećenja. Ta oštećenja u akutnom stanju su reverzibilna i potrebno je 20 – 75 minuta nakon postizanja normoglikemije za potpuni oporavak kognitivnih funkcija (60). No, ako se ne liječi, nastaje ozbiljna neuroglukopenija koja dovodi do konfuzije, stupora, gubitka svijesti i kome. Postavlja se pitanje, uzrokuje li hipoglikemija kronične posljedice na kogniciju?

Provedena su brojna istraživanja na tu temu. Većina studija potvrdila je povezanost hipoglikemija u djece s razvojem kognitivnih disfunkcija u odrasloj dobi. U jednoj studiji gdje se pratilo djecu sa šećernom bolešću tipa 1 kroz 16 godina utvrđeno je da ozbiljna hipoglikemija uzrokuje kognitivnu disfunkciju u odrasloj dobi, te da je posebno opasna ozbiljna hipoglikemija u ranom djetinstvu, kada djeluje na mozak u razvoju (61). Šećerna bolest s ranijim početkom nastanka povezana je sa strukturalnim abnormalnostima u središnjem živčanom sustavu, pogotovo hipokampusu, i smanjivanjem volumena sive tvari mozga (50).

U novije vrijeme hipoglikemija se povezuje s nastankom demencije u starijih pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2. U jednoj studiji provedenoj između 1980. i 2007. godine u Kaliforniji na više od 16 000 pacijenta, srednje životne dobi od 65 godina i šećernom bolešću tipa 2, dokazana je ozbiljna hipoglikemija kao čimbenik rizika za nastanak demencije, no povezanost manjih epizoda hipoglikemije s demencijom nije utvrđena (62).

Postoje brojni predloženi mehanizmi kojima bi hipoglikemija uzrokovala demenciju. Ozbiljna hipoglikemija uzrokuje smrt neurona i prokoagulacijsko stanje, što može smanjiti opskrbu mozga energijom i ubrzati proces demencije (62, 63, 64). Kod učestalih hipoglikemija u životinjskim modelima dolazi do oštećenja receptora u hipokampusu, važnog za memoriju, što bi kod starijih pacijenata sa šećernom bolešću i moglo uzrokovati demenciju (62, 65). Jatrogena hiperinzulinemija u životinjskim modelima stimulira amilod- $\beta$  sekreciju i inhibira ekstracelularnu razgradnju amiloda- $\beta$ , što bi moglo značiti da hiperinzulinemija pospješuje nastanak Alzheimerove bolesti (62, 66). No, ove mehanizme potrebno je još istražiti.

### **8.3. Ostale posljedice hipoglikemije**

#### **Psihosocijalni učinci i kvaliteta života**

Ne smije se zaboraviti ni na psihološke i socijalne probleme s kojima se pacijenti sa šećernom bolešću i učestalim hipoglikemijama susreću. Simptomi hipoglikemije smanjuju kvalitetu života u pacijenata (67). Smanjenjem učestalosti hipoglikemije pravilnom terapijom i edukacijom možemo popraviti kvalitetu života pacijenata.

Strah od hipoglikemije predstavlja i glavni limitirajući faktor za pravilnu glikemijsku kontrolu jer se pacijenti boje da svojom terapijom ne uzrokuju hipoglikemiju i ponovno proživljavaju njene simptome.

#### **Vožnja i hipoglikemija**

Hipoglikemija je stanje koje akutno uzrokuje tremor, drhtanje, razdražljivost, zbunjenost, teškoće razmišljanja, epileptičke napadaje i gubitak svijesti, što može biti iznimno opasno kod pacijenata sa šećernom bolešću koji su vozači. Nekoliko studija povezalo je hipoglikemiju s nastankom prometnih nesreća. Čimbenici rizika za nastanak prometnih nesreća povezani s šećernom bolešću su prijašnje hipoglikemije u vožnji, način primjene inzulinske terapije i neredovito mjerenje koncentracije GUK prije vožnje. Zbog opasnosti koje hipoglikemija može uzrokovati u prometu, bitna je edukacija pacijenata o hipoglikemiji od strane medicinskih radnika (68).

U Republici Hrvatskoj od 1.siječnja 2018. godine u Pravilniku o zdravstvenim pregledima vozača i kandidata za vozače uvode se strože mjere za izdavanje vozačke dozvole pacijentima sa šećernom bolešću. U članku 13. Pravilnika ocjenjuju se pacijenti nesposobnima ili privremeno nesposobnima kada postoji „neregulirana šećerna bolest s opetovanom teškom hipoglikemijom“. U „slučajevima s ponavljajućom teškom hipoglikemijom u budnom stanju dozvola se ne izdaje ili ne produljuje prije isteka tri mjeseca od posljednje hipoglikemijske epizode“. Kandidat ili vozač sa šećernom bolešću koji uzima terapiju lijekovima koja može prouzročiti hipoglikemiju mora dokazati da razumije rizik hipoglikemije i da može primjerenom kontrolirati svoje stanje te mora imati primjeren osjet hipoglikemije (69).

## 8. LIJEČENJE HIPOGLIKEMIJE

Kada hipoglikemija već nastupi bitno je znati na nju pravovremeno i na ispravan način reagirati. Liječnici moraju pacijente upoznati sa simptomima hipoglikemije, a također i savjetovati kako da sami liječe hipoglikemiju. Djelovanje je potrebno kad koncentracija GUK padne ispod 3,9 mmol/L. Pacijentima se savjetuje uzimanje glukoze ili ugljikohidrata. Akutni odgovor na hipoglikemiju bolji je sa čistom glukozom, ali u nedostatku glukoze može se preporučiti i hrana s ugljikohidratima. Dovoljno je uzeti 20 g glukoze i do poboljšanja dolazi za 15 - 20 minuta. Nakon što se koncentracija glukoze u krvi vrati na normalnu vrijednost potrebno je uzeti manji obrok da se spriječi nastanak ponovne hipoglikemije. Potrebne su kontrole glikemije u tom periodu dok se razina glukoze u krvi ne ustabilizira.

Glukagon moraju imati svi pacijenti sa šećernom bolešću. Koristi se u situacijama kad pacijent nije u mogućnosti uzeti glukozu *per os* ili to ne želi. Osobe koje su bliske pacijentu sa šećernom bolešću moraju biti upoznate s mjestom gdje pacijent čuva glukagon i načinom primjene glukagona. To ne moraju biti zdravstveni djelatnici, već to mogu biti i članovi obitelji, prijatelji, susjedi, zaposlenici u školi, kolege na poslu i slično. Glukagon se primjenjuje subkutano ili intramuskularno u dozi od 1 mg u odraslih. Pacijenti na glukagon mogu razviti nuspojave kao što su mučnina i povraćanje (13, 59).

## **9. KAKO SMANJITI UČESTALOST HIPOGLIKEMIJE I SPRIJEČITI NASTANAK KOMPLIKACIJA HIPOGLIKEMIJE U ŠEĆERNOJ BOLESTI?**

Problem hipoglikemije u pacijenata sa šećernom bolešću moguće je riješiti ako postoji dobra edukacija bolesnika glede prevencije i rješavanja hipoglikemija, te ukoliko liječnik redovito obraća pažnju na pojavu hipoglikemija u bolesnika. Liječnik treba obratiti pažnju javljaju li se u bolesnika hipoglikemije, osobito jesu li učestale i ozbiljne. Potrebno je uzeti anamnezu o učestalosti, vremenu i težini hipoglikemijskih epizoda. U nekim situacijama to znači uzimanje anamneze i od strane osoba u pratnji pacijenta, jer se pacijenti često ne sjećaju epizoda hipoglikemije.

Kad se uoči da je javljanje hipoglikemija učestalije, treba analizirati čimbenike rizika i ako ih je moguće otkloniti ih. Posebno treba obratiti pozornost na rizične skupine kao što su djeca, stariji i trudnice. Također treba razmotriti je li terapija odgovarajuća, nastojati koristiti novije tehnologije za dijagnozu hipoglikemija, educirati pacijente i individualizirati terapiju. Kod tih bolesnika treba biti oprezan pri primjeni inzulinskih sekretagogova i zamijeniti ih drugom vrstom terapije ako je moguće. Danas su to lijekovi inkretinske skupine, inhibitori reapsorpcije glukoze i metformin. Uvijek treba voditi brigu o stanju i funkciji bubrega te eventualnoj prisutnosti neuropatije. Glede inzulinske terapije potrebna je edukacija bolesnika o korekciji doza inzulina i primjena inzulina koji dovode manje učestalo do pojave hipoglikemija. Treba razmisliti o korištenju CSII, CGM ili CSII + CGM. Edukacija treba biti usmjerena na terapiju, prehranu i tjelesnu aktivnost s ciljem izbjegavanja hipoglikemija. Prije svega treba razgovarati s pacijentima o dozi i vremenu primjene terapije, rizicima preskakanja obroka ili uzimanja male količine ugljikohidrata. Nadalje, treba razgovarati o tjelesnoj aktivnosti i prilagodbi terapije kada je pacijent aktivan, educirati ga o prehrani, pojavi noćne hipoglikemije te izbjegavanju konzumacije alkohola. Terapiju je potrebno individualizirati tako da se postigne dobra regulacije glikemije i zadovoljavajući HbA<sub>1c</sub>, a da to ne bude praćeno hipoglikemijama, poglavito ozbiljnim i noćnim (70, 71).

## ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Spomenki Ljubić na pomoći i savjetima tijekom izrade diplomskog rada.

Također, zahvaljujem se članovima Povjerenstva, prof.dr.sc. Ivančici Delaš i doc.dr.sc. Tomislavu Bulumu, čije su znanje i sugestije pomogli u finaliziranju ovog diplomskog rada.

Hvala svim mojim prijateljima, prijateljicama i rodbini. Zahvaljujem i svom dečku koji je imao strpljenja za mene tijekom studija i pisanja diplomskog rada. Ipak najveću zahvalu dugujem svojoj obitelji Mladenu, Loris, Katici i Toniju koji su mi bili najveća podrška tijekom studija i za vrijeme pisanja diplomskog rada.

## LITERATURA

1. World Health Organization. (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization. . [pristupljeno 20.03.2020]  
Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>
2. Holt RIG, Cockram C, Flyvbjerg A, Goldstein B, ur. Textbook of Diabetes. 4. izd. West Sussex. John Wiley & Sons; 2010.
3. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2020; 43:S14–S31
4. Kasper D, Hauser S, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Jameson JL i sur., ur. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19.izd. New York: Mc Graw Hill; 2015 Str. 2399-2401
5. International Diabetes Federation IDF Diabetes Atlas, 9th edn. [Internet] Brussels, Belgium International Diabetes Federation. [pristupljeno 20.03.2020] Dostupno na: <https://diabetesatlas.org/en/>
6. Colledge NR, Walker BR, Ralston SH i sur., ur. Davidson's Principles and Practice of Medicine. 21. Izd. London: Churchill Livingstone Elsevier; 2010 Str. 795-835
7. Ivanković, T. Poljičanin (2016) Šećerna bolest u Republici Hrvatskoj epidemiologija i trendovi. Hrvatski časopis za javno zdravstvo 12( 46): 4-9.
8. HZJZ (Hrvatski zavod za javno zdravstvo) (2019) Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab. Izvješće za 2018. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na : <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/09/Izvje%C5%A1%C4%87e-za-2018.-godinu.pdf> [pristupljeno 20.03.2020.]
9. HZJZ (Hrvatski zavod za javno zdravstvo) (2019) Nacionalni program zdravstvene zaštite osoba sa šećernom bolesti 2015.-2020., Ministarstvo Zdravlja Republike Hrvatske. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Nacionalni-DM-program-2015\\_2020.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Nacionalni-DM-program-2015_2020.pdf) [pristupljeno 20.03.2020.]
10. Cryer PE. Glycemic Goals in Diabetes: Trade-off Between Glycemic Control and Iatrogenic Hypoglycemia. Diabetes; 2014: 63:2188-2195

11. Katzung B, S Masters, A Trevor, ur. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011 Str.727-752
12. The American Diabetes Association. Practical Insulin: A Handbook for Prescribing Providers.The American Diabetes Association. 2017 Str. 9
13. Cryer PE. Hypoglycemia. U: S Melmed, KS Polonsky, PR Reed Larsen, HM Kronenberg, ur. Williams textbook of Endocrinology. Philadelphia: Elsevier; 2016
14. Morales J, Schneider D. Hypoglycemia. The American Journal of Medicine. 2014; 127: S17-S24
15. Oyer DS . The Science of Hypoglycemia in Patients with Diabetes. Diabetes Reviews. 2013; 9:195-208
16. Cryer PE, Davis SN, Shamoon SH. Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Care . 2003; 26: 1902-1912
17. Towler DA, Havlin CE, Craft S, Cryer P. Mechanism of awareness of hypoglycemia. Perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms. 1993; 42(12):1791-8
18. Briscoe VJ, Davis ND. Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetes: Physiology, Pathophysiology, and Management. Clinical Diabetes. 2006; 24(3):115-121
19. Hall J. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.13 izd. Philadelphia: Elsevier; 2016.
20. Cryer PE, Fisher JN, Shamoon H. Hypoglycemia. Diabetes Care,1994; 17(7): 734-755
21. Cryer PE. Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Mellitus. Endocrinology and Metabolism Clinics, 2010; 39(3), 641-654
22. Segel SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. Diabetes. 2002; 51: 724-733
23. Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus: recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defense against subsequent hypoglycemia. J Clin Invest. 1993; 91: 819-28.
24. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. The New England Journal of Medicine, 2013; 369: 362-372.



25. Halimi S. Acute consequences of hypoglycaemia in diabetic patients. *Diabetes & Metabolism*, 2010; 36 :S75–83
26. Shafiee G, Mohajeri-Tehrani M, Pajouhi M , Larijani B. The importance of hypoglycemia in diabetic patients. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2012; 11:17
27. Ratner RE. Hypoglycemia. New Definitions and Regulatory Implications. *Diabetes technology & therapeutics* 2018; 20:22
28. The DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *The American Journal of Medicine* Volume 1991; 90: 450-459
29. Nathan DM for the DCCT/EDIC Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years: Overview. *Diabetes Care*; 2014 37(1): 9–16.
30. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007; 50:1140–1147
31. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *DOM* 2009; 11 (4): 372-378
32. Tibaldi JM. Evolution of insulin development: focus on key parameters. *Adv Ther.* 2012;29(7):590-619
33. Heller S, Francisco AM, Pei H, Russell-Jones D. Insulin degludec improves long-term glycemic control with less nocturnal hypoglycemia compared with insulin glargine: year results from a randomized basal-bolus trial in type 1 diabetes. *Diabet Med*, 2013; 30(11): 1293–1297.
34. Heller S, Novodvorsky P. Hypoglycaemia in diabetes. *Diabetic emergencies*, 2018; 47 (1):52-58
35. Zammitt NN, Frier MB. Hypoglycemia in Type 2 Diabetes: Pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care*, 2005; 28(12): 2948-2961
36. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1999; 14;354(9178):602

37. Rendell M: The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004; 64:1339–1358
38. Braak EWMT, Appelman AMMF, van Der Tweel I, Erkelens DW, van Haeften TW: The sulfonylurea glibenclamide induces impairment of glucagon and growth hormone responses during mild insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes Care*.2002; 25:107–112, 2002
39. Berković MC. Jatrogena hipoglikemija u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 – podcijenjen problem. *Medix*.2013; 107: 196-198
40. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*. 2010;303(14):1410-8.
41. Franz MJ, Powers MA, Leontos C, Holzmeister LA, Kulkarni K, Monk A, Wedel N, Gradwell E. The Evidence for Medical Nutrition Therapy for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults. *J Am Diet Assoc*. 2010;110(12):1852-89.
42. Gray A, Threlkeld RJ. Nutritional Recommendations for Individuals with Diabetes. Endotext..Internet:[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279012/#\\_NBK279012\\_pubdet\\_internet](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279012/#_NBK279012_pubdet_internet) . [pristupljeno 10.04.2020]
43. Kirk SE. Hypoglycemia in athletes with diabetes. *Clin Sports Med*. 2009;28(3):455-68
44. Alsahli M, Gerich JE. Hypoglycemia, chronic kidney disease, and diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2014 Nov;89(11):1564-71
45. Schopman JE, Geddes J, Frier BM. Frequency of symptomatic and asymptomatic hypoglycaemia in type 1 diabetes: effect of impaired awareness of hypoglycaemia. *Diabet Med*. 2011;28:352-355
46. Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet*. 1994 ;344(8918):283-7.
47. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Prolonged nocturnal hypoglycemia is common during 12 months of continuous glucose monitoring in children and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010 May;33(5):1004-8
48. Graveling AJ, Frier BM. The risks of nocturnal hypoglycaemia in insulin-treated diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;133:30-39.

49. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD) Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-79
50. Ho MS, Weller NJ, Ives FJ, Carne CL, Murray K, Vanden Driesen RI, Nguyen TP, Robins PD, Bulsara M, Davis EA, Jones TW. Prevalence of structural central nervous system abnormalities in early-onset type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2008 Sep;153(3):385-90.
51. Evers IM1, ter Braak EW, de Valk HW, van Der Schoot B, Janssen N, Visser GH. Risk indicators predictive for severe hypoglycemia during the first trimester of type 1 diabetic pregnancy. *Diabetes Care*. 2002 Mar;25(3):554-9.
52. Rosenn BM, Miodovnik M, Khoury JC, Siddiqi TA. Counterregulatory hormonal responses to hypoglycemia during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1996;87(4):568-74.
53. Katon WJ, Young BA, Russo J, Lin EH, Ciechanowski P, Ludman EJ, Von Korff MR. Association of depression with increased risk of severe hypoglycemic episodes in patients with diabetes. *Ann Fam Med*. 2013;11(3):245-50
54. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Deedwania P, MD, Gale EAM et al. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care*. 2009; 32(1): 187–192.
55. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and Cardiovascular Risks. *Diabetes Care*. 2011; 34(Suppl 2): S132–S137.
56. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24: 353–363
57. International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(5):385-396.
58. Desouza CV, Bolli BG, Fonseca V. Hypoglycemia, Diabetes, and Cardiovascular Events. *Diabetes Care*. 2010;33(6): 1389–1394.

59. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes- 2019. *Diabetes Care* 2019; 42(1): S61-S70.
60. Zammitt NN, Warren RE, Deary IJ, Frier BM. Delayed recovery of cognitive function following hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: effect of impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes*. 2008;57(3):732-6.
61. Åsvold BO, Sand T, Hestad K, Bjørgaas MR. Cognitive Function in Type 1 Diabetic Adults With Early Exposure to Severe Hypoglycemia A 16-year follow-up study. *Diabetes Care*. 2010; 33(9): 1945–1947.
62. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009 Apr 15;301(15):1565-72.
63. Fanelli CG, Porcellati F, Pampanelli S, Bolli GB. Insulin therapy and hypoglycaemia: the size of the problem. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004; 20:(2) S32-S4215551297
64. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev*. 2008; 24(5):353-36318461635
65. Suh SW, Hamby AM, Swanson RA. Hypoglycemia, brain energetics, and hypoglycemic neuronal death. *Glia*. 2007; 55(12):1280-128617659530
66. Farris W, Mansourian S, Chang Y, et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(7):4162-41671
67. Alvarez-Guisasola F1, Yin DD, Nocea G, Qiu Y, Mavros P. Association of hypoglycemic symptoms with patients' rating of their health-related quality of life state: a cross sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010,19;8:86
68. Cox DJ, Penberthy JK, Zrebiec J, Weinger K, Aikens JE, Frier B, Stetson B, DeGroot M, Trief P, Schaechinger H, Hermanns N, Gonder-Frederick L, Clarke W. Diabetes and driving mishaps: frequency and correlations from a multinational survey. *Diabetes Care*;26(8):2329-34
69. Pravilnik o zdravstvenim pregledima vozača i kandidata za vozače(Urednički pročišćeni tekst, „Narodne novine“, broj 137/15, 132/17 i 10/20) Dostupno na: <http://www.propisi.hr/print.php?id=7579> [pristupljeno 10.04.2020]

70. International Hypoglycaemia Study Group. Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:1583–1591
71. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2019 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2019; 37(1): 11–34
72. Kokić S, Prašek M, Pavlić Renar I, Rahelić D, Pavić E, Balen MJ, Radman M, Duvnjak L, Jurišić-Eržen D, Božikov V, Matić T, Zjačić-Rotkvić V, Crnčević-Orlić Ž, Krnić M, Metelko Ž. Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix* 2011; 2: 8-13
73. D. Rahelić i sur. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Liječ Vjesn* 2016;138:1–21
74. Stenström G, Gottsäter A, Bakhtadze E, Berger B , Sundkvist G Latent Autoimmune Diabetes in Adults Definition, Prevalence,  $\beta$ -Cell Function, and Treatment. *Diabetes* 2005; 54 (2):68-72
75. Thule PM: Sulfonylureas: A new look at old therapy. *Cur Diab Rep* 2014; 14 (4): 473

## ŽIVOTOPIS

Moje je ime Petra Visković, rođena sam 20. lipnja 1994. u Splitu. Odrasla sam u gradu Hvaru gdje sam pohađala Osnovnu školu Hvar, a kasnije i Srednju školu Hvar. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2015. godine. Za vrijeme studija bila sam član studentskog udruženja CroMSIC i sudjelovala sam na Tečaju prve pomoći u organizaciji Studenske sekcije za prvu pomoć (StEPP). Tijekom pete godine studija sudjelovala sam u projektu „Promicanje mentalnog zdravlja – Pogled u sebe“ kojeg je pokrenula Međunarodna udruga studenata medicine CroMSIC, za koji nam je 2019. godine dodijeljena Rektorova nagrada. Aktivno se služim engleskim i talijanskim jezikom.