

Značaj intermitentnog praćenja glikemije za smanjenje glukovarijabilnosti i poboljšanje vrijednosti parametara povezanih s razvojem komplikacija šećerne bolesti

Ćudina, Ivona

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:437040>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-02**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivona Ćudina

**Značaj intermitentnog praćenja glikemije za
smanjenje glukovarijabilnosti i poboljšanje
vrijednosti parametara povezanih s razvojem
komplikacija šećerne bolesti**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu, u Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma „Vuk Vrhovac“, KB Merkur pod vodstvom doc. dr. sc. Spomenke Ljubić, dr. med. i predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini 2020./2021.

POPIS KRATICA

AKO- albuminsko kreatininski omjer

DN- dijabetička nefropatija

DR- dijabetička retinopatija

GAD protutijela- antitijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline (engl. *glutamic acid decarboxylase*)

GV- glukovarijabilnost

ICA protutijela- cirkulirajuća protutijela na citoplazmu stanica Langerhansovih otočića (engl. *islet cell antibodies*)

HDL- lipoprotein visoke gustoće (engl. *high density lipoprotein*)

LADA- latentna šećerna bolest u odrasloj dobi (engl. *latent autoimmune diabetes in adults*)

LDL- lipoprotein niske gustoće (engl. *low density lipoprotein*)

ŠB- šećerna bolest

ŠB1- šećerna bolest tipa jedan

ŠB2- šećerna bolest tipa dva

TG- trigliceridi

SADRŽAJ

SAŽETAK.....	
SUMMARY.....	
1. UVOD	1
1.1. ŠEĆERNA BOLEST	1
1.2. PATOFIZIOLOGIJA ŠEĆERNE BOLESTI	1
1.3. DIJABETIČKA RETINOPATIJA	2
1.4. DIJABETIČKA NEFROPATIJA	2
1.5. GLUKOVARIJABILNOST	3
1.6. UREĐAJ ZA INTERMITENTNO PRAĆENJE GLIKEMIJE	3
2. HIPOTEZA	5
3. CILJEVI RADA	6
4. ISPITANICI I METODE	7
5. REZULTATI	9
6. RASPRAVA	21
7. ZAKLJUČCI	26
8. ZAHVALE.....	27
9. LITERATURA.....	28
10. ŽIVOTOPIS	31

SAŽETAK

Ivona Ćudina

Značaj intermitentnog praćenja glikemije za smanjenje glukovarijabilnosti i poboljšanje vrijednosti parametara povezanih s razvojem komplikacija šećerne bolesti

Šećerna bolest tipa jedan i latentna autoimuna šećerna bolest u odrasloj dobi (LADA) nastaju kao posljedica manjka inzulina, a u nereguliranom obliku bolesti dovode do razvitka kroničnih komplikacija; dijabetičke nefropatije i dijabetičke retinopatije. Glukovarijabilnost predstavlja odstupanje koncentracije glukoze u serumu izvan zadanog raspona od 3,9 do 10,0 mmol/L (TIR). Napredak u kontroli šećerne bolesti predstavljaju uređaji za intermitentno praćenje glikemije koji predstavljaju pouzdanu sliku glikemije. Provodilo se retrospektivno istraživanje na uzorku od 46 bolesnika koji su dolazili na dvije kontrole u razmaku od tri mjeseca u Sveučilišnu bolnicu Vuk Vrhovac. Svi su bolesnici imali već utvrđenu dijagnozu šećerne bolesti tipa jedan ili LADA. Rezultati pokazuju kako intermitentnim praćenjem glukoze u razdoblju od tri mjeseca nije došlo do statistički značajne promjene glukovarijabilnosti u obje skupine bolesnika. S druge strane, postoji statistički značajna razlika u vremenu glukoze provedenom ispod ciljnog raspona glukoze (TBR) kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa jedan u odnosu na bolesnike s LADA-om, što odgovara činjenici da u tri mjeseca praćenja glikemije postoji smanjena mogućnost nastanka glukovarijabilnosti uzrokovane hipoglikemijom kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa jedan u odnosu na LADA bolesnike. Intermitentno praćenje glikemije ne vodi statistički značajnom poboljšanju vrijednosti parametara povezanih s razvojem komplikacija šećerne bolesti u promatranom vremenu. S druge strane, dokazalo se kako manja glukovarijabilnost odgovara nižim koncentracijama glikiranoga hemoglobina i obrnuto. Procjenjuje se da se kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa jedan i LADA parametri glukovarijabilnosti dobiveni intermitentnim praćenjem glukoze ubuduće mogu koristiti u procjeni regulacije šećerne bolesti, kao i glikirani hemoglobin. Usprkos činjenici da u tri mjeseca intermitentnog praćenja glukoze nije došlo do većih pomaka u regulaciji bolesti, daljnje promatranje bolesnika u dužem periodu je potrebno.

KLJUČNE RIJEČI: glukovarijabilnost, intermitentno praćenje glikemije, šećerna bolest tipa jedan, TIR

SUMMARY

Ivona Čudina

Importance of intermittent blood glucose monitoring in reduction of glucovariability and improvement of parameters related to complications of Diabetes Mellitus

Type one diabetes and type 1 diabetes in adults (LADA) occur as a result of insulin deficiency, and in the unregulated form of the disease lead to the development of chronic complications; diabetic nephropathy and diabetic retinopathy. Glucovariability is a deviation of serum glucose values outside the specified range of 3,9 to 10,0 mmol/l (TIR). Advances in the control of diabetes are made by introducing devices for intermittent glucose monitoring, which represent a reliable picture of glycemia. A retrospective study was conducted on a sample of 46 people who came for two check-ups three months apart at the Vuk Vrhovac University Hospital. All patients had already established diagnosis of type one diabetes or LADA. The results show that intermittent monitoring of glycemia over a period of three months did not show a statistically significant change in glucovariability in both groups of patients. On the other hand, there is a statistically significant difference in time below range of glucose (TBR) in patients with type one diabetes compared to patients with LADA, which corresponds to the fact that in three months of glyceimic monitoring there is a reduced possibility of hypoglycaemia in patients with type one diabetes compared to LADA patients. Intermittent monitoring of glycemia does not lead to a statistically significant improvement in the values of parameters associated with the development of complications of diabetes in the observed time. On the other hand, lower glucovariability has been shown to correspond to lower glycated hemoglobin values and vice versa. It is estimated that in patients with type one diabetes and LADA, the glucovariability parameters obtained by intermittent glyceimic monitoring may be used in the future to assess the regulation of diabetes together with glycated hemoglobin. Despite the fact that in the three months of intermittent monitoring of glycemia there were no major changes in the regulation of the disease, further observation of patients for a longer period of observation is necessary.

KEY WORDS: glucovariability, intermittent blood glucose monitoring, TIR, type one diabetes

1.. UVOD

1.1. ŠEĆERNA BOLEST

Šećerna bolest (ŠB) poremećaj je metabolizma kao posljedica apsolutnog ili relativnog manjka inzulina kojega izlučuje gušterača i/ili posljedica periferne inzulinske rezistencije tkiva. Šećerna bolest tipa 1 (ŠB1) posljedica je smanjenja broja i gubitka funkcije beta- stanica Langerhansovih otočića gušterače. Radi se o autoimunoj bolesti i za gubitak funkcije beta- stanica odgovorna su antitijela: ICA (engl. *islet cell antibodies*), GAD (engl. *glutamic acid decarboxylase*) (1,2). U većini slučajeva bolest biva otkrivena u doba djetinjstva ili mladosti. kada se javljaju za dekompenzaciju ŠB tipični simptomi: polifagija, polidipsija, poliurija, ali značajno je da se najčešće primarno prezentira ketoacidozom. Latentna autoimuna šećerna bolest u odrasloj dobi (LADA, engl. *latent autoimmune diabetes in adult*) autoimuni je tip ŠB i time nosi karakteristike ŠB1, ali zbog dobi u kojoj se javlja (oko tridesete godine života) i metaboličkih svojstava kliničke slike u većoj mjeri nalikuje šećernoj bolesti tipa 2 (ŠB2) (1,2). Bitno je za naglasiti kako prisutnost antitijela u LADA-i nije ista kao u ŠB1, ali unatoč tome ostvaruju jednaki učinak, uništenje beta- stanica Langerhansovih otočića (1).

1.2. PATOFIZIOLOGIJA ŠEĆERNE BOLESTI

U ŠB problem je nastanak komplikacija, poglavito kasnih. Patofiziološki mehanizmi odgovorni za nastanak kroničnih komplikacija ŠB su neenzimska glikozilacija proteina i aktivacija alternativnih putova glukoze u tkivima koja fiziološki ne zahtijevaju inzulin za ulazak glukoze u stanice (1). Neenzimsko glikiranje proteina proces je u kojem se glukoza vezuje za proteine bez posrednog učinka enzima, što konačno rezultira strukturnim i funkcijskim promjenama u metaboličkim osjetljivim tkiva (3). Dolazi do nastanka završnih produkata glikiranja, mjerljivih u tkivu, krvi i urinu. Tkiva koja koriste glukozu bez učinka inzulina (živčano tkivo, leća oka) imaju svojstvo nakupljanja glukoze tijekom nastanka postprandijalne hiperglikemije i posljedičnu metabolizaciju monosaharida u spojeve, kao što je sorbitol, koji svojim osmotskim mehanizmom

navlače vodu i denaturiraju bjelančevine (3). Ostali rizični čimbenici u ŠB kao što je hiperlipoproteinemija i oksidativni stres, također imaju ulogu u patofiziološkom nastanku ateroskleroze i konačnoj pojavi dijabetičke mikroangiopatije (3). Mikroangiopatija vodi nastanku dijabetičke retinopatije (stanja koje karakterizira izuzetno progresivno propadanje krvnih žila oka) i dijabetičke nefropatije (propadanja krvnih žila bubrega) (1,3).

1.3. DIJABETIČKA RETINOPATIJA

Dijabetička retinopatija (DR) jedna je od najčešćih kasnih komplikacija ŠB i lako dokazivi primjer mikrovaskularnih oštećenja koja nastanu kod loše kontrolirane glikemije, a značajni prediktor je i trajanje bolesti. Naglašava se dodatna uloga dislipidemije u nastanku DR (4), koja je među vodećim uzrocima sljepoće kod ljudi do 65 godina života, jednako u oba spola (4). Bolesnici sa ŠB1 mogu pokazivati znakove retinopatije već 5 godina nakon početka ŠB, a znatan broj bolesnika imat će različite stupnjeve retinopatije unutar 20 godina od dijagnoze ŠB (4). Hipertenzija također dodatno doprinosi patogenezi DR (4). Budući da je u osnovi vaskularno oštećenje, pojava retinopatije je u korelaciji s razvojem promjena krvnih žila bubrega (3,4).

1.4. DIJABETIČKA NEFROPATIJA

Dijabetička nefropatija (DN) najučestalija je mikrovaskularna komplikacija u osoba oboljelih od ŠB. U svrhu praćenja tijeka procesa, koristimo se parametrima kao što su glomerularna filtracija (GFR) i albumini u urinu koji se mogu iskazati kao albuminsko-kreatinski omjer (AKO) (5). Danas se mikroalbuminurija smatra najjednostavnijim i najosjetljivijim biljegom rane detekcije nastanka nefropatije, ali i usputni znak difuznoga oštećenja krvnih žila. Nefropatija predstavlja zbroj strukturnih i funkcionalnih abnormalnosti bubrega u bolesnika s dijagnozom ŠB. Strukturne abnormalnosti podrazumijevaju hipertrofiju bubrega, povećanje debljine glomerularne bazalne membrane, nodularnu i difuznu glomeruloskleroza, tubularnu atrofiju i intersticijsku fibrozu (6). Funkcionalne promjene uključuju rani porast glomerularne filtracije s intraglomerularnom hipertenzijom, pojavu proteinurije, sistemske hipertenziju i u terminalnoj fazi značajni gubitak

bubrežne funkcije (6). Studije su pokazale da stroga kontrola glikemije može voditi odgađanju razvoja mikroalbuminurije, stabiliziranju ili prestanku izlučivanja proteina u bolesnika s albuminurijom, te usporava stopu progresije do nastanka kroničnog zatajenja bubrega. (6).

1.5. GLUKOVARIJABILNOST

Glikirani hemoglobin pokazatelj je regulacije glikemije i nastanka komplikacija ŠB. Njegove koncentracije odražavaju glikemiju u krvi u protekla dva do tri mjeseca. Lako je mjerljivi parametar. Danas se sve više govori o glukovarijabilnosti (GV), točnije koliko koncentracije glukoze u serumu odstupaju od koncentracije koje su definirane kao one koje su u ciljnom rasponu glukoze (engl. *time in range*). Već raniji radovi (Ceriello i suradnici – 2008. god) (7) ukazuju na oscilacije glikemije kao rizik za nastanak komplikacija. Prema *International Consensus on time in range* (vrijeme provedeno u ciljnom rasponu glukoze) (TIR) objavljen u *Diabetes Care* 2019. (T. Battelino i suradnici) (8) definiran je interval između 3,9 i 10,0 mmol/L kao zadani interval. Što su veće vrijednosti, gledano u postocima, u zadanom intervalu, bolja je regulacija glikemije (9,10). Ovisno o vrsti odstupanja, vrijednosti iznad 10,0 mmol/L definirane su kao *time above range* (vrijeme provedeno iznad ciljnog raspona glukoze) (TAR), a vrijednosti ispod 3,9 mmol/L definirane su kao *time below range* (vrijeme provedeno ispod ciljnog raspona glukoze) (TBR). Sve više dokaza govori za ulogu glukovarijabilnosti u razvoju komplikacija ŠB, posebno kardiovaskularnih komplikacija (11).

1.6. UREĐAJ ZA INTERMITENTNO PRAĆENJE GLIKEMIJE

U cilju što bolje regulacije glikemije bolesnici su educirani glede samokontrola glikemije. Značajni napredak je da se danas koriste uređaji za intermitentno praćenje glikemije. Sustav predstavlja modernu metodu intermitentnog memoriranja koncentracije glukoze u plazmi i time donosi pouzdanu sliku glikemije (12). Sustav mjeri glukozu u međustaničnoj tekućini koja je relevantni prikaz koncentracije glukoze u krvi s obzirom na to da glukoza procesom difuzije prelazi kapilarnu barijeru. Poznate prednosti ovoga sustava mjerenja, u usporedbi s tradicionalnom samokontrolom

glukoze u krvi, su brzo i jednostavno skeniranje senzora čitačem te mogućnost mjerenja i spremanja podataka na uređaj bez dodatne kalibracije i redovitih uboda u jagodicu prsta (12).

2. HIPOTEZA

Intermitentno određivanje glukoze pomaže redukciji glukovarijabilnosti i kontroli vrijednosti parametara povezanih s razvojem komplikacija šećerne bolesti.

Postoji povezanost vremena provedenog u ciljnom rasponu glukoze (TIR) s koncentracijom glikiranoga hemoglobina (HbA1c).

3. CILJEVI RADA

GLAVNI CILJ

Utvrđiti pomaže li intermitentno određivanje glukoze redukciji glukovarijabilnosti i kontroli vrijednosti parametara povezanih s razvojem komplikacija šećerne bolesti.

Specifični ciljevi su:

- Utvrđiti povezanost TIR-a s HbA1c i metaboličkim parametrima odgovornim za razvoj komplikacija šećerne bolesti
- Utvrđiti razliku TAR-a, TBR-a, HbA1c, HDL- kolesterola, LDL- kolesterola, TG, AKO-a, i nalaza oftalmologa prema kvartilama TIR-a
- Utvrđiti postojanje razlika između bolesnika s dijagnozom ŠB1 i LADA u odnosu na prvu kontrolu

4. ISPITANICI I METODE

Provodili smo retrospektivno istraživanje u kojemu su sudjelovali bolesnici Sveučilišne klinike Vuk Vrhovac. Bolesnicima je potvrđena dijagnoza ŠB1 ili LADA. Bolesnici u samokontroli glikemije koriste uređaj za intermitentno mjerenje glukoze. Istraživanje smo provodili u dva navrata u rasponu od tri mjeseca. Bolesnici su prethodno bili informirani o sudjelovanju u navedenom istraživanju i upućeni u cilj istoga. Podaci su bili uneseni u Excel tablicu. U evaluaciji rezultata korištene su odgovarajuće statističke metode.

Utvrđen je spol, dob, tip ŠB, trajanje bolesti i trenutna inzulinska terapija.

Iz uređaja za intermitentno određivanje glukoze koristili su se podaci o glukovarijabilnosti koje smo pratili uz pomoć parametara: vrijeme provedeno u ciljnom rasponu glukoze - TIR, vrijeme provedeno iznad ciljnog raspona glukoze - TAR i vrijeme provedeno ispod ciljnog raspona glukoze - TBR.

U cilju praćenja regulacije glikemije određen je glikirani hemoglobin (HbA1c) i prosječna glikemija. Za praćenje funkcije i rada bubrega određena je glomerularna filtracija (GF) i albuminsko-kreatininski omjer (AKO). Od ostalih podataka koristili smo koncentracije lipoproteina velike gustoće (HDL- kolesterol), lipoproteina male gustoće (LDL- kolesterol), triglicerida (TG). Također su uključeni podaci o prisutnosti retinopatije.

U ovome se istraživanju TIR definirao kao dobiveni raspon glikemije izmjerene uređajem za intermitentno praćenje glikemije u vrijednosti od 3,9 do 10 mmol/L. Vrijednosti ispod 3,9 mmol/L se očitavaju kao TBR, a vrijednosti preko 10 mmol/L kao TAR, a veći udio istih u ukupnom udjelu pridonosi nastanku glukovarijabilnosti.

U izradi ovog rada korištene su deskriptivne i inferencijske statističke metode. Deskriptivno, vrijednosti varijabli mjerenih nominalnom ili ordinalnom ljestvicom prikazane su kontingencijskim tablicama koje sadržavaju frekvencije i postotke za svaku od razmatranih kategorija. Za varijable mjerene omjernom ljestvicom deskriptivni podaci prikazani su jednako, neovisno o normalnosti razdiobe svake varijable te se u tablicama nalazi broj opažanja, srednja vrijednost, 95%-tni intervali pouzdanosti, medijan te donji i gornji kvartil.

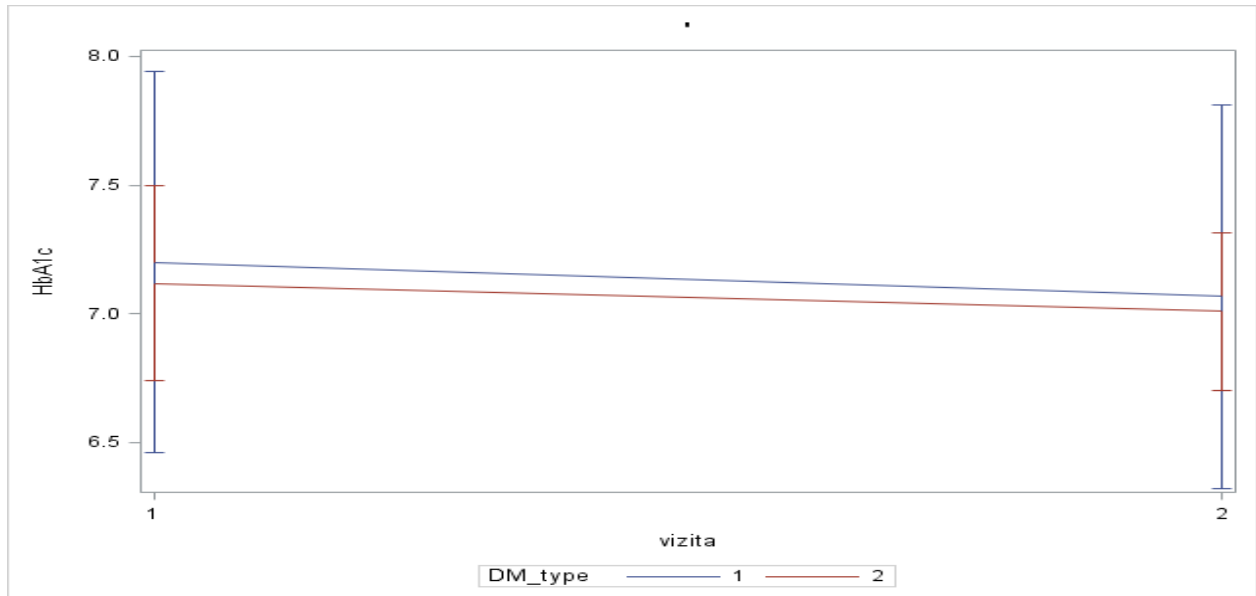
Inferencijska statistika provedena je s pomoću softverskog paketa Statistica (TIBCO Software Inc. (2018). Statistica (data analysis software system), version 13. <http://tibco.com>). Dodatno je korišten i softverski paket SPSS (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Razina statističke značajnosti postavljena je na 0,05. Normalnost razdiobe za varijable mjerene omjernom ljestvicom ispitana je Kolmogorov-Sminovljevim testom. Razlike među promatranim skupinama ispitivane su hi-kvadrat testom za nominalne varijable, Mann-Whitneyevim U testom za ordinalne varijable i omjerne varijable koje nisu slijedile normalnu distribuciju te Studentovim t-testom za omjerne varijable koje su slijedile normalnu razdiobu.

S obzirom na to da su promatrane varijable slijedile normalnu raspodjelu, korelacije među varijablama ispitane su Pearsonovom korelacijom a razlike između ponovljenih mjerenja ANOVA-om za parne uzorke. Dodatno se koristila i multivarijantna analiza varijance (MANOVA).

5. REZULTATI

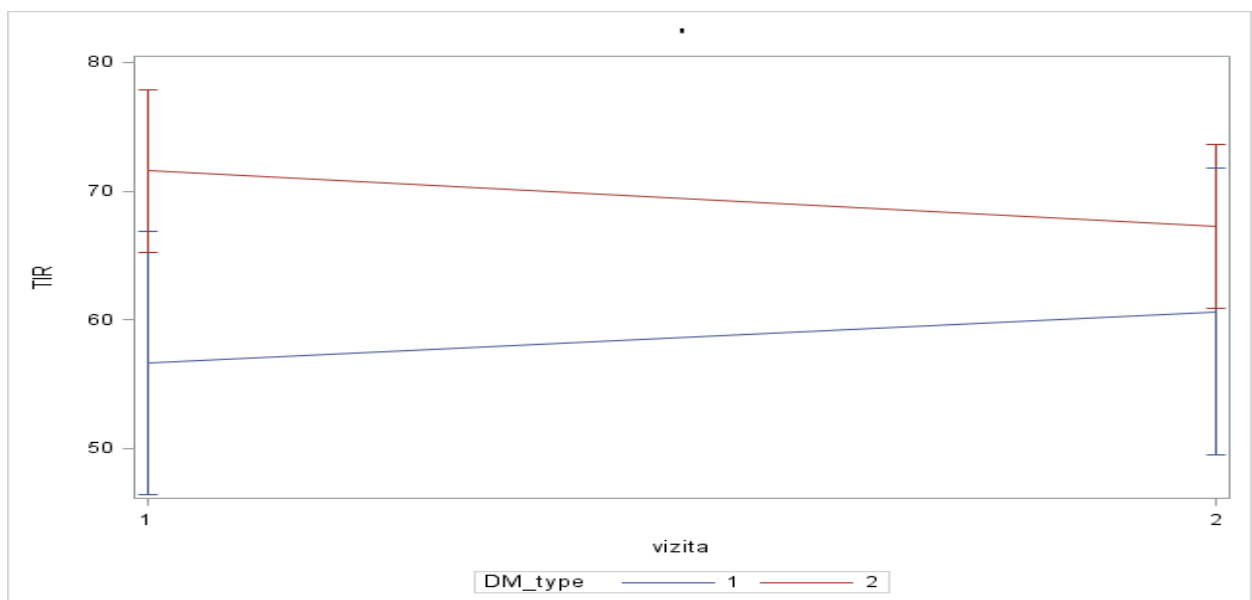
Tablica 1. Prikaz deskriptivne statistike dobivene prvim i drugim mjerenjem

Age	46	56.8261	12.3977	20.0000	51.0000	58.0000	64.0000	80.0000
HbA1c1	46	7.1391	1.0945	5.4000	6.3000	7.3000	7.9000	10.2000
TIR1	46	67.6739	18.5796	18.0000	57.0000	65.5000	82.0000	100.0
TAR1	46	23.9565	19.6310	0	9.0000	20.0000	37.0000	82.0000
TBR1	46	8.6522	10.0448	0	3.0000	6.0000	9.0000	53.0000
HDL1	46	1.5685	0.3417	0.8000	1.3500	1.5000	1.7600	2.2400
LDL1	46	2.5480	0.8618	0.6000	1.9400	2.4150	3.1700	
TG1	46	1.2272	0.6395	0.4400	0.7500	1.0400	1.4500	4.8400
ACR1	46	13.5472	61.2537	0.2000	0.6000	1.0500	3.2000	3.4600
HbA1c2	46	7.0239	0.9483	5.3000	6.4000	7.0500	7.7000	408.5
TIR2	45	65.6667	17.8707	33.0000	52.0000	65.0000	82.0000	9.4000
TAR2	45	27.7778	18.5765	1.0000	12.0000	25.0000	37.0000	98.0000
TBR2	45	6.4327	8.3232	0	1.0000	4.0000	8.0000	65.0000
HDL2	46	1.5622	0.4056	0.4200	1.3400	1.5450	1.8400	39.0000
LDL2	46	2.7626	0.8379	1.2000	2.2200	2.6700	3.5000	2.3800
TG2	46	1.3109	0.6883	0.5700	0.8000	1.0650	1.6800	4.4200
ACR2	46	18.5235	68.0547	0.4000	0.8000	1.3900	4.9000	3.3400
								442.1



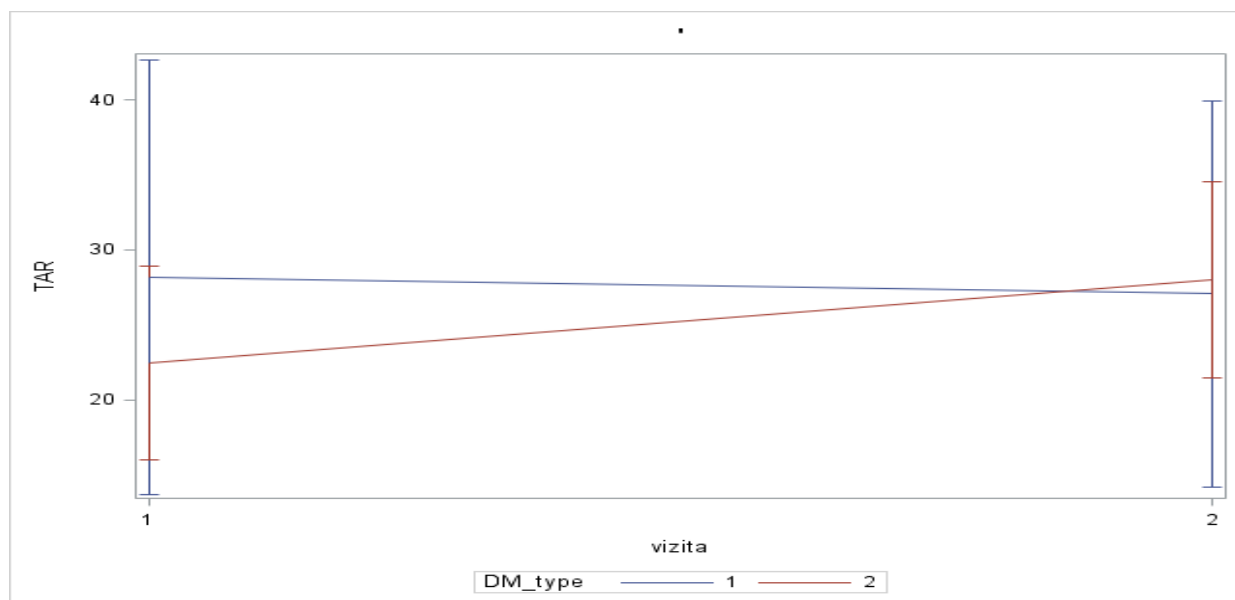
Slika 1. Grafički prikaz promjene koncentracije HbA1c na prvoj i drugoj kontroli (viziti) kod bolesnika sa ŠB1 i LADA

Provedbom analize varijance ponovljenih mjerenja (slika 1.), utvrdilo se kako ne postoji razlika Hba1c s obzirom na vrijeme mjerenja ($F(1,44)=0,05$, $p>0,05$) i s obzirom na tip ŠB ($F(1,44)=0,56$, $p>0,05$), niti je postojala interakcija vremena mjerenja i tipa ŠB ($F(1,44)=0,01$, $p>0,05$).



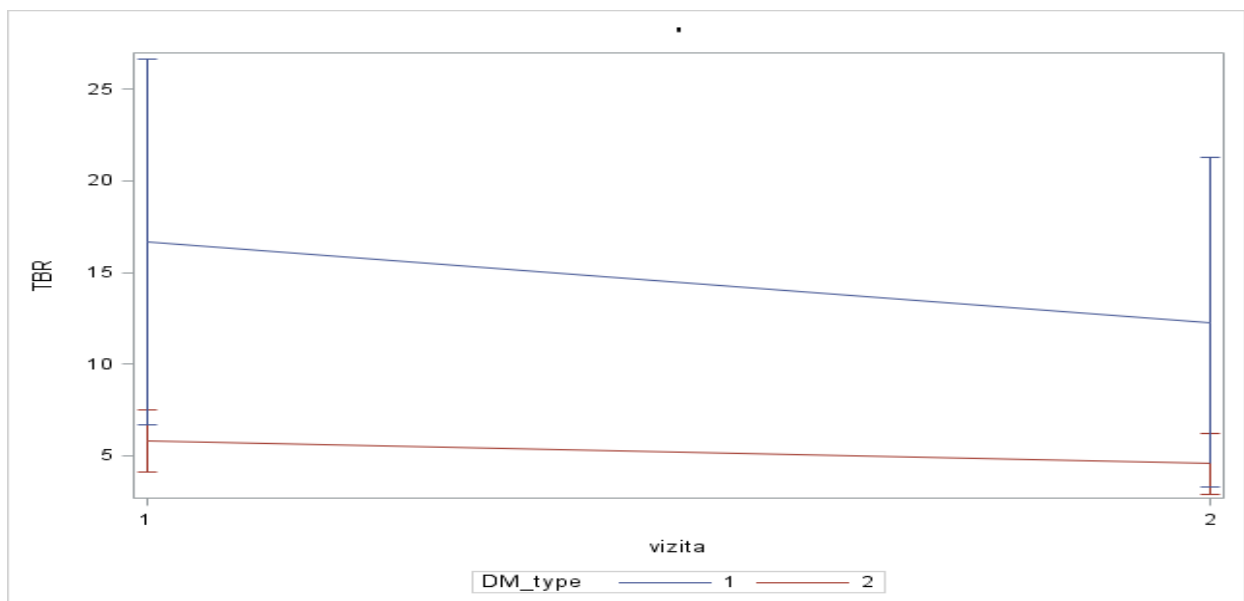
Slika 2. Grafički prikaz promjene koncentracije TIR na prvoj i drugoj kontroli (viziti) kod bolesnika sa ŠB1 i LADA

Nadalje (slika 2.), utvrdilo se kako ne postoji razlika u TIR s obzirom na vrijeme mjerenja ($F(1,43)=0,04$, $p>0,05$) i s obzirom na tip ŠB ($F(1,43)=3,85$, $p>0,05$) niti je postojala interakcija vremena mjerenja i tipa ŠB ($F(1,43)=1,26$, $p>0,05$).



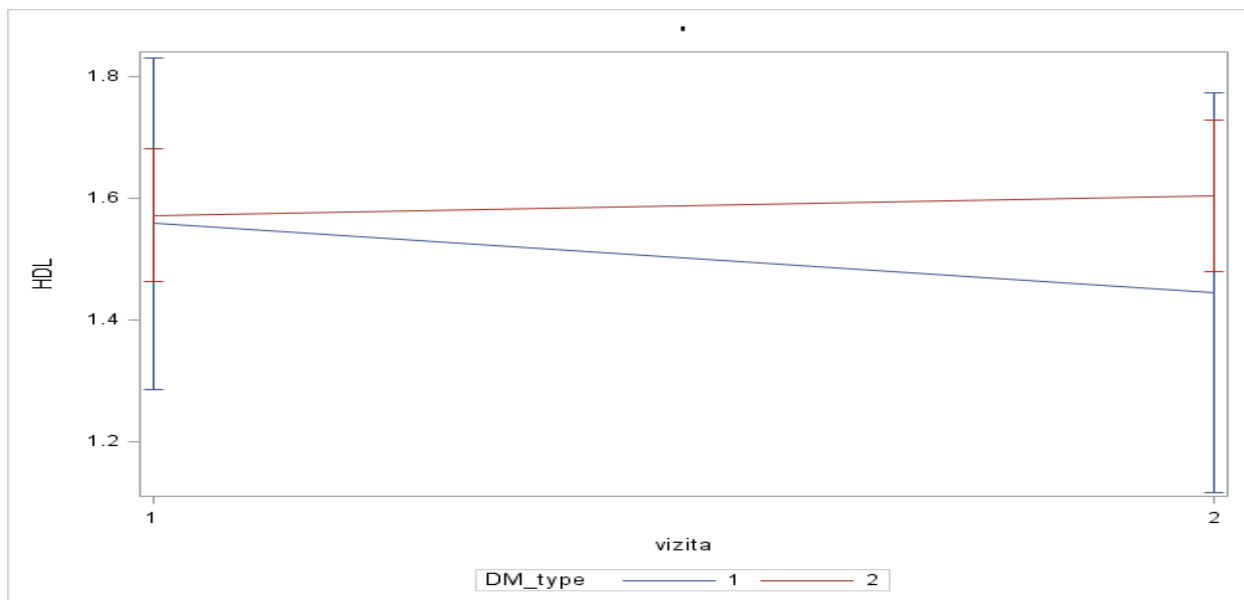
Slika 3. Grafički prikaz promjene koncentracije TAR na prvoj i drugoj kontroli (viziti) kod bolesnika sa ŠB1 i LADA

Razlika u TAR (slika 3.) s obzirom na vrijeme mjerenja ($F(1,43)=0,08$, $p>0,05$) i tipa ŠB ($F(1,43)=0,41$, $p>0,05$) nije uočena kao ni njihova interakcija ($F(1,43)=1,75$, $p>0,05$).



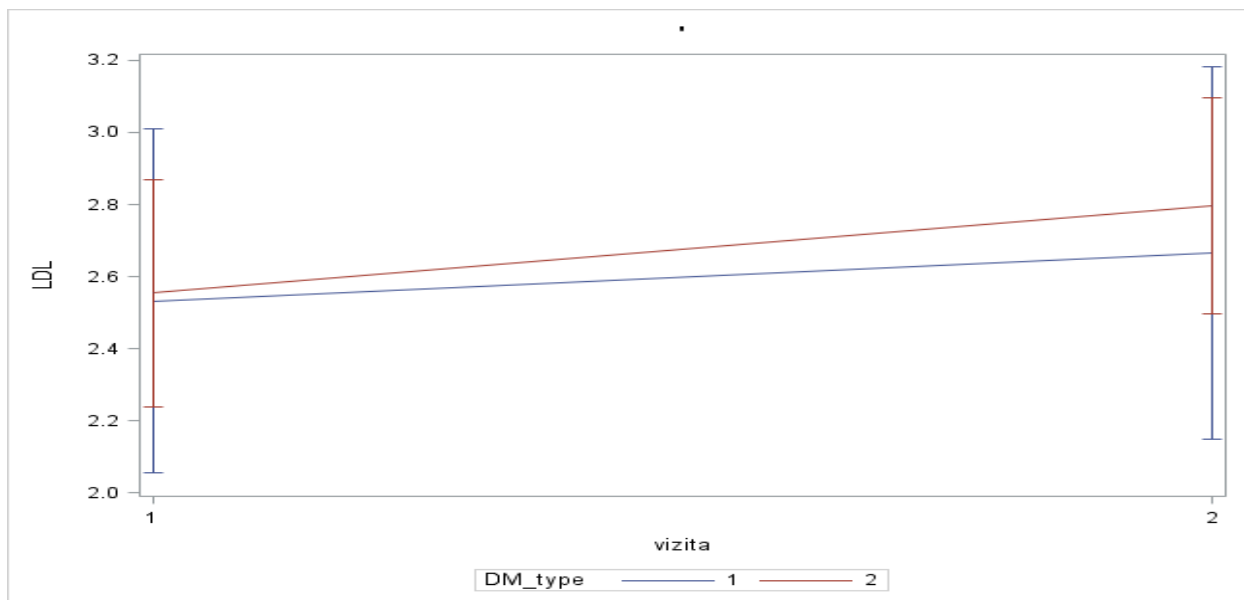
Slika 4. Grafički prikaz promjene koncentracije TBR na prvoj i drugoj kontroli (viziti) kod bolesnika sa ŠB1 i LADA

Praćenjem trenda kretanja TBR u dvije kontrole (slika 4.) nije postojala razlika s obzirom na vrijeme mjerenja ($F(1,43)=1,80, p>0,05$), no postojala je razlika s obzirom na tip ŠB ($F(1,43)=10,29, p<0,05$) gdje su osobe sa ŠB1 imale manje vrijeme provedeno u TBR u odnosu na osobe s LADA-om ($p<0,01$) na kraju provedenoga istraživanja.



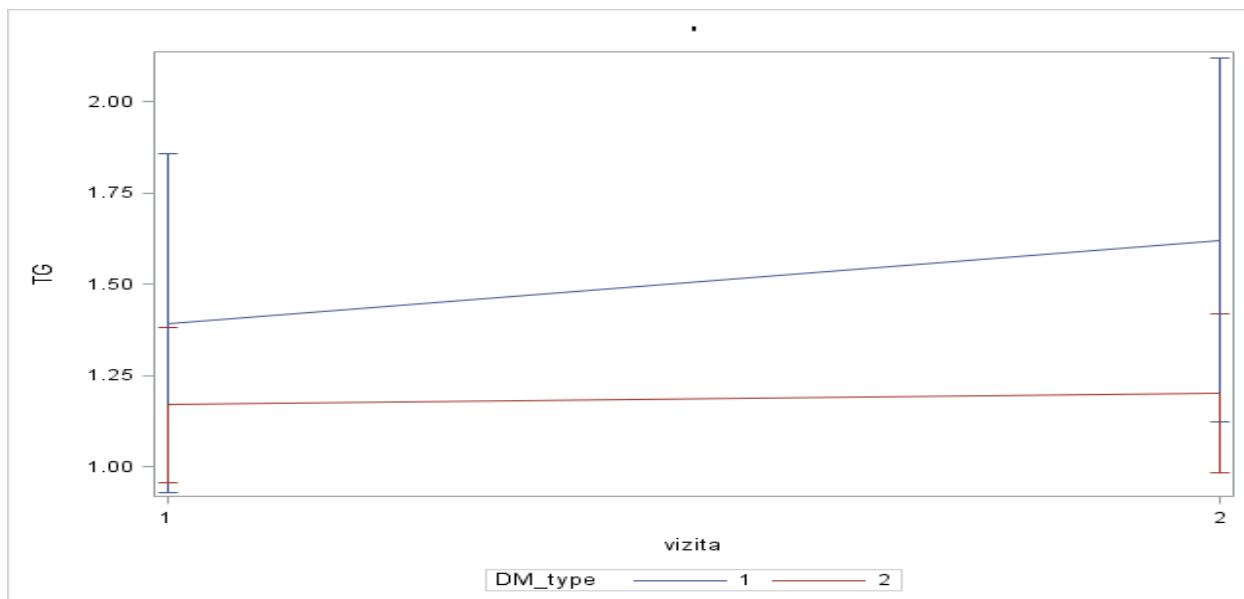
Slika 5. Grafički prikaz promjene koncentracije HDL- kolesterola na prvoj i drugoj kontroli (viziti) kod bolesnika sa ŠB1 i LADA

Praćenjem trenda kretanja HDL- kolesterola (slika 5.) nije pronađena razlika s obzirom na vrijeme mjerenja ($F(1,44)=0,60$, $p>0,05$), tipa ŠB ($F(1,44)=0,57$, $p>0,05$), niti je postojala interakcija vremena mjerenja i tipa ŠB ($F(1,44)=1,89$, $p>0,05$).



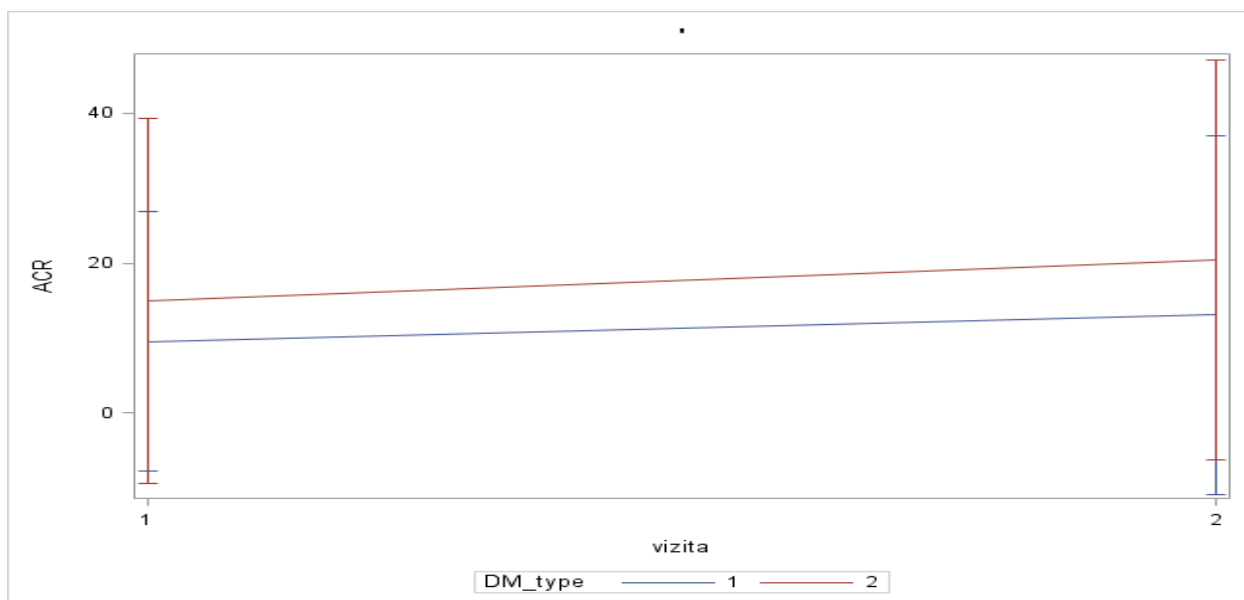
Slika 6. Grafički prikaz promjene koncentracije LDL- kolesterola na prvoj i drugoj kontroli (viziti) kod bolesnika sa ŠB1 i LADA

Nije pronađena razlika u LDL- kolesterolu (slika 6.) s obzirom na vrijeme mjerenja ($F(1,44)=2,22$, $p>0,05$), tipa ŠB ($F(1,44)=0,09$, $p>0,05$), niti je postojala interakcija vremena mjerenja i tipa ŠB ($F(1,44)=0,18$, $p>0,05$).



Slika 7. Grafički prikaz promjene koncentracije TG na prvoj i drugoj kontroli (viziti) kod bolesnika sa ŠB1 i LADA

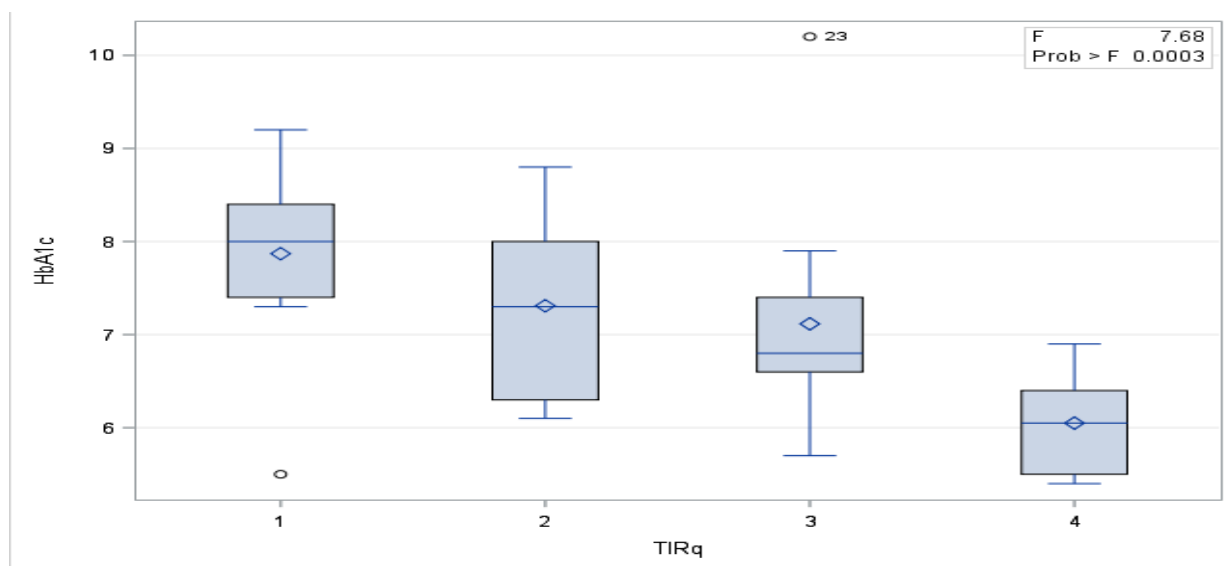
Kada se sagleda trend kretanja koncentracije TG (slika 7.), nije pronađena razlika s obzirom na vrijeme mjerenja ($F(1,44)=2,28, p>0,05$), tip ŠB ($F(1,44)=2,53, p>0,05$), niti je postojala interkacija vremena mjerenja i tipa ŠB ($F(1,44)=1,28, p>0,05$).



Slika 8. Grafički prikaz promjene koncentracije AKO na prvoj i drugoj kontroli (viziti) kod bolesnika sa ŠB1 i LADA

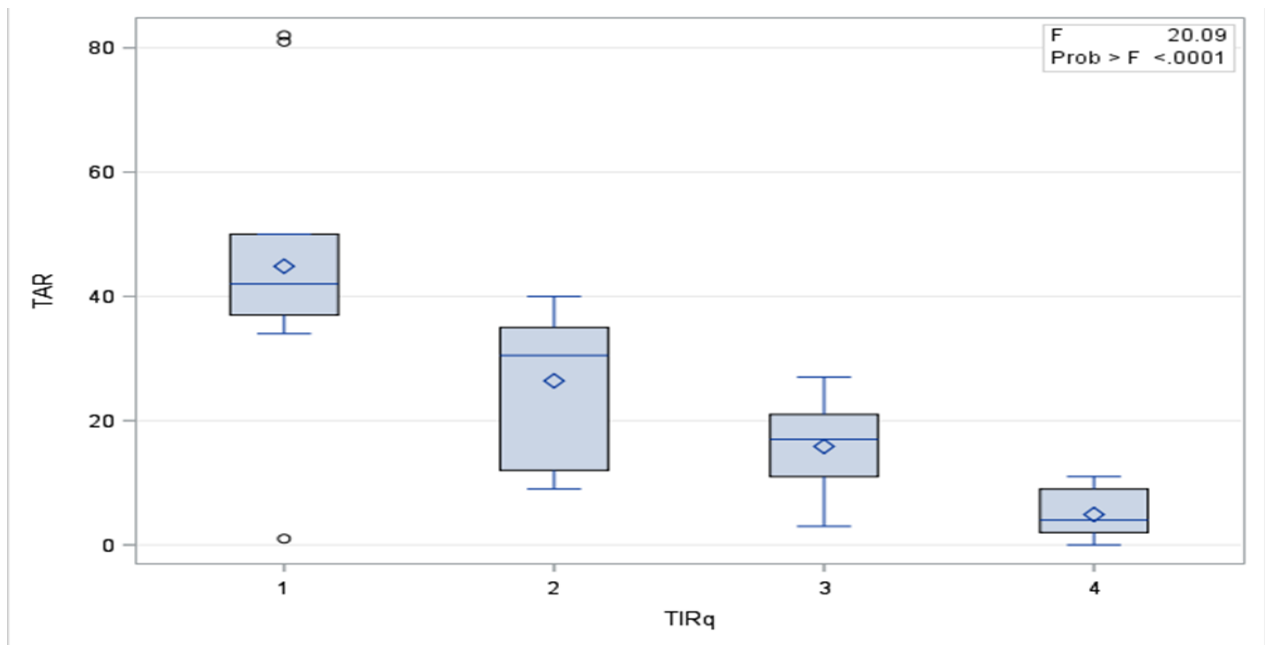
Naposljetku (slika 8.), kod AKO (ACR) također nije pronađena razlika s obzirom na vrijeme mjerenja ($F(1,44)=3,33$, $p>0,05$), tipa ŠB ($F(1,44)=0,08$, $p>0,05$), niti je postojala interakcija vremena mjerenja i tipa ŠB ($F(1,44)=0,16$, $p>0,05$).

Idući je cilj bio usporediti kvartile TIR-a s koncentracijom HbA1c, TAR, TBR, HDL-kolesterola, LDL- kolesterola, TG, AKO i specijalističkim nalazom retinopatije.



Slika 9. Grafički prikaz distribucije HbA1c s obzirom na TIRq

Dalje, provedbom statističkog postupka analize varijance utvrdilo se kako postoji razlika u HbA1c s obzirom na TIR ($F(3,42)=7,68$, $p<0,01$). Kako se utvrdila razlika provedeno je *post-hoc* testiranje uz pomoć *Tukey HSD post hoc testa* gdje se utvrdilo kako postoji razlika između TIRq 1 i TIRq 4 ($p<0,05$) gdje je TIRq 4 imao nižu koncentraciju HbA1c, 2 i 4 ($p<0,05$) gdje je TIRq 4 imao niže koncentracije HbA1c, 3 i 4 ($p<0,05$) gdje je TIRq 4 imao niže koncentracije HbA1c.



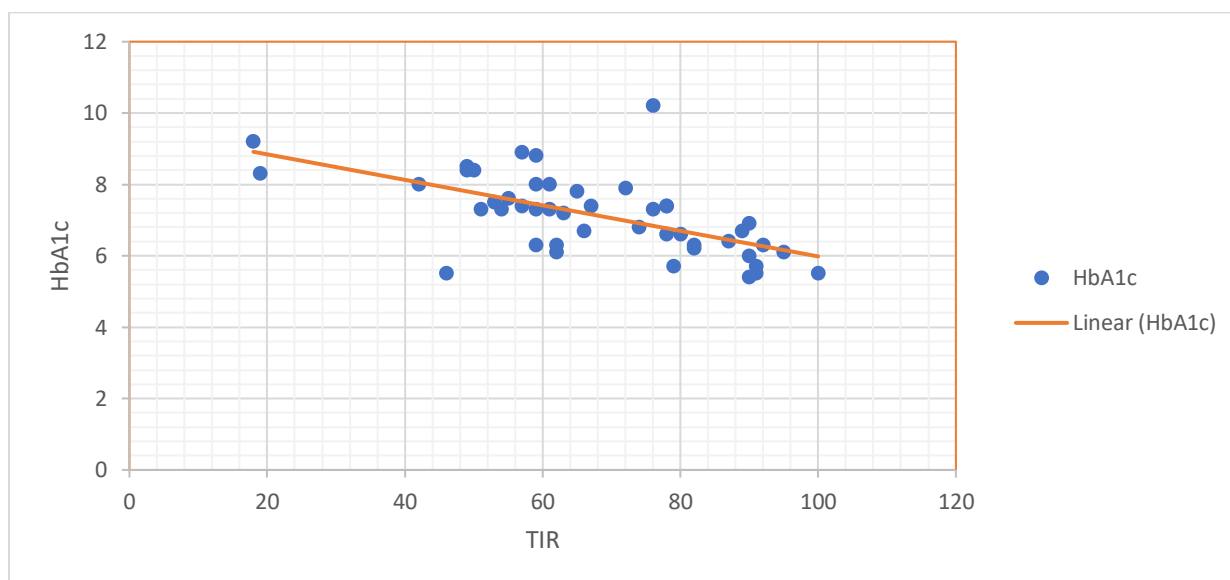
Slika 10. Grafički prikaz distribucije TAR s obzirom na TIRq

Provedbom statističkog postupka analize varijance utvrdilo se kako postoji razlika u TAR s obzirom na TIR ($F(3,42)=20,09$, $p<0,01$). Kako se utvrdila razlika provedeno je *post-hoc* testiranje uz pomoć *Tukey HSD post hoc testa* gdje se utvrdilo kako postoji razlika između 1 i 2 ($p<0,05$), 1 i 3 ($p<0,05$), 1 i 4 ($p<0,05$), 2 i 4 ($p<0,05$). Viši TIRq povezane su s nižim TAR-om što odgovara činjenici da osobe s dužim intervalom u TIR-u imaju manju vjerojatnost nastanka hiperglikemije zbog bolje regulacije ŠB.

Daljnje provedene analize nisu pokazivale statistički značajne razlike:

- Provedeno je testiranje analize varijance kojim je utvrđeno kako ne postoji razlika u TIRq s obzirom na TBR ($F(3,42)=1,76$, $p>0,05$)
- Također, analizom varijance nije ni utvrđena razlika u TIRq s obzirom na HDL- kolesterol ($F(3,42)=0,72$, $p>0,05$).
- Analizom varijance nije utvrđena niti razlika u TIRq s obzirom na LDL- kolesterol ($F(3,42)=0,57$, $p>0,05$).

- Provela se analiza varijance i za utvrđivanje razlike u TIRq s obzirom na TG ali ni tu nije utvrđena nikakva razlika ($F(3,42)=0,80$, $p>0,05$).
- Analizom varijance nije utvrđena razlika u TIRq r s obzirom na AKO ($F(3,42)=1,04$, $p>0,05$).
- U svrhu analiziranja nalaza oftalmološkog pregleda i kvartila TIR-a radi se Fisher egzaktni test. Provedbom Fisher egzaktnog testa utvrdilo se kako ne postoji razlika u frekvenciji dijagnoze retinopatije s obzirom na kvartile TIR- ($p>0,05$), što govori u korist činjenici da jedno tromjesečje veće ili manje glukovarijabilnosti ne dovodi do većih pomaka u oftalmološkom nalazu.



Slika 11. Grafički prikaz korelacije TIR i HbA1c

Provedbom testa korelacije utvrdila se negativna povezanost između TIR i HbA1c ($r= -0,607$, $p<0,01$) (Slika 11.). Prilikom povišenja TIR-a dolazi do pada koncentracije HbA1c kao pokazatelja regulacije ŠB bolesnika.

Daljnje provedene analize nisu pokazivale statistički značajne korelacije:

- Provedbom testa korelacije utvrdila se kako ne postoji povezanosti između nalaza TIR-a i TG ($r= -0,057$ $p>0,05$).

- Provedbom testa korelacije utvrdilo se kako ne postoji povezanosti između nalaza TIR-a i retinopatije ($r = -0,165, p > 0,05$).
- Provedbom testa korelacije utvrdilo se kako ne postoji povezanosti između nalaza TIR-a i HDL- kolesterola ($r = -0,131, p > 0,05$).
- Provedbom testa korelacije utvrdilo se kako ne postoji povezanosti između nalaza TIR-a i LDL- kolesterola ($r = 0,055, p > 0,05$).
- Provedbom testa korelacije utvrdilo se kako ne postoji povezanosti između nalaza TIR-a i AKO ($r = 0,147, p > 0,05$).

Tablica 2. Usporedba razlika ŠB1 i LADA-e u odnosu na TIR

TIPA ŠB	N	Aritmetička sredina(M) TIR-a	STANDARDNA DEVIJACIJA (SD)	MINIMUM	MAXIMUM
ŠB1	12	56.6667	16.1377	18	82
LADA	34	71.5588	18.0087	19	100

Prvotno je zadovoljen preduvjet jednakosti varijance ($F=1,25, p > 0,05$) te se sukladno tome koristio t-test s pomoću kojeg se pronašla statistički značajna razlika ($t(44)=-2,53, p < 0,05$) između tipova ŠB ($M=56,67, SD=16,14$) i LADA ($M=71,56, SD=18,01$) i to tako da bolesnici s dijagnozom LADA-e imaju veći udio vremena proveden u TIR-u (Tablica 4.). Sukladno navedenome se razmatra mogućnost bolje kontrole bolesti kod navedene skupine.

Tablica 3. Usporedba razlika ŠB1 i LADA-e u odnosu na TBR

TIPA ŠB	N	SUMA	OČEKIVANO ISPOD H0	STANDRARDNA DEVIJACIJA	ARITMETIČKA SREDINA TBR-a
ŠB1	12	370.50	282.0	39.875022	30.875000
LADA	34	710.50	799.0	39.875022	20.897059

S obzirom na to da nije zadovoljen preduvjet jednakosti varijance ($F=10,47$, $p<0,01$), korišten je neparametrijski postupak i to Wilcoxonov test zbroja rangova. Pokazano je kako postoji razlika ($z=2,2069$, $p<0,05$) i to tako da bolesnici s dijagnozom ŠB1 imaju duže vrijeme u TBR-om od bolesnika s LADA-om (Tablica 3.). Sukladno tome se zaključuje kako postoji vjerojatnost manje učestalosti nastanka hipoglikemije u osoba s LADA-om prilikom korištenja inzulinske terapije.

Daljnje provedene analize nisu pokazivale statistički značajne razlike između tipova ŠB (ŠB1/LADA):

- Provedbom Fisher egzaktnog testa nije se pronašla razlika u frekvenciji dijagnoze retinopatije s obzirom na tip ŠB ($p>0,05$).
- Ponovno je zadovoljen preduvjet jednakosti varijance ($F=1,52$, $p<0,05$) te se sukladno tome s pomoću postupka t-test utvrdilo da nema statistički značajne razlike između bolesnika s dijagnozom ŠB1 i LADA u odnosu na interval TAR. ($t(44)=0,86$, $p>0,05$) (Tablica 5.).
- Utvrđeno je kako je zadovoljen preduvjet jednakosti varijance ($F=1,87$, $p>0,05$) te se t-testom zaključilo kako ne postoji statistički značajna razlika između bolesnika s dijagnozom ŠB1 i LADA u odnosu na HDL- kolesterol ($t(44)=-0,12$, $p>0,05$).
- Proveo se t test s obzirom na to da je zadovoljen preduvjet jednakosti varijance ($F=1,46$, $p>0,05$), te se utvrdilo kako ne postoji statistički značajna razlika kod dijagnoza ŠB1 i LADA-e u odnosu na koncentraciju LDL- kolesterola ($t(44)=-0,08$, $p>0,05$).

- S obzirom na to da je zadovoljen preduvjet jednakosti varijance ($F=1,46$, $p>0,05$), proveden je t test kojim se utvrdilo kako ne postoji statistički značajna razlika kod dijagnoza ŠB1 i LADA-e u odnosu na koncentraciju TG ($t(44)=1,04$, $p>0,05$).
- Provedbom neparametrijskog Wilcoxonovog testa zbroja rangova (nije zadovoljen preduvjet jednakosti varijance ($F=6,55$, $p<0,05$)), utvrdilo se kako ne postoji statistički značajna razlika kod dijagnoza ŠB1 i LADA-e u odnosu na AKO ($z=0,2505$, $p>0,05$).

6. RASPRAVA

Istraživanjem provedenim u Sveučilišnoj klinici Vuk Vrhovac 2020./2021. godine dobivene su informacije o regulaciji ŠB uz pomoć uređaja za intermitentno praćenje glikemije kroz pojam GV kod bolesnika sa ŠB1 i LADA. Dodatno su dobiveni podaci o tome koliko je od navedenih bolesnika imalo bolju kontrolu parametara povezanih s razvojem komplikacija šećerne bolesti koristeći intermitentno praćenje glikemije tijekom vremena provođenja istraživanja te postojanje razlika u rezultatima ovisno o tipu ŠB. Za kraj je utvrđena povezanosti TIR-a i HbA1c kao pokazatelja regulacije ŠB.

S obzirom na to da sve veći broj radova navodi važnost GV kao pokazatelja kontrole ŠB, jedan od ciljeva ovoga rada bio je prikazati pomaže li intermitentno praćenje glikemije u regulaciji ŠB u bolesnika podijeljenih u skupine s ŠB1 i LADA. Također su praćene vrijednosti u periodu od dvije kontrole (period od tri mjeseca). Dobiveni rezultati TIR-a ne pokazuju statistički značajnu razliku, točnije intermitentno praćenje glikemije u periodu od tri mjeseca ne doprinosi statistički značajnom povećanju TIR-a. Navedeni rezultati prikazuju kako praćenjem glukovarijabilnosti u ovom istraživanju ne dolazi do poboljšanja regulacije bolesti kod svih bolesnika, no regulacija GV na temelju mjerenja TBR-a statistički je bolja kod bolesnika s dijagnozom ŠB1 u odnosu na dijagnozu LADA. Takvim podacima zaključuje se kako je vjerojatnost postojanja pojave hipoglikemije manja kod bolesnika s dijagnozom ŠB1, što spada u jedne od najtežih posljedica liječenja ŠB inzulinom.

Pretražujući literaturu pronalazi se ograničeni broj radova sa sličnim ciljevima istraživanja. U izvješću Battelina i sur. 2019. godine (13) pronalazi se nekoliko istraživanja u kojima primjećujemo povezanosti pojma GV i korištenja intermitentnog praćenje glikemije. U skupini djece s dijagnozom ŠB1 koji koriste uređaj za monitoriranje glikemije koncentracija glukoze na kontrolnim pregledima rjeđe izlazi iz intervala TIR-a i kraći period se koncentracija glukoze nalazi u TBR-u. Sukladno tome imamo nalaz djece s manjim postocima hipoglikemije u periodu promatranja (13). Sljedeći sustavni pregled i metaanaliza Maiorina i sur. (14) analiziraju učinak intermitentnog praćenja glikemije na bolesnike sa ŠB1 i bolesnike s LADA. Na temelju analize 15 istraživanja s uzorkom od 2461 bolesnika i rasponom od 3 mjeseca do 12 mjeseci ukupnoga promatranja, u navedenom se pregledu kod bolesnika opisuje širenje TIR intervala i smanjenje

vremena provedenog u TBR ili TAR (14). Navedeni period praćenja ponovno odstupa od mjerenja u našem istraživanju i opet spominjemo mogućnost veće efikasnosti uređaja u dužem vremenu promatranja (14). Iduće istraživanje Bretona i sur. (15) provedeno je na 26 osoba koje su uz intermitentno praćenje glikemije koristili dodatno i sustav samostalnog doziranja inzulina (engl. decision support system (DSS)) te time dobili znatne rezultate poboljšanja koeficijenta glukovarijabilnosti kao pokazatelja vremena provedenog u TIR intervalu (15). Radi se o naprednom sustavu mjerenja i kontrole koncentracije glukoze. Brži i bolji učinak intermitentnog praćenja glikemije primjećuje se u kombinaciji s DSS-om, nego prilikom korištenja samoga uređaja. (15).

Na temelju analize dostupne literature moguće je primijetiti kako u kraćem vremenu korištenja uređaja za intermitentno praćenje glikemije ne dolazi do statistički značajnih poboljšanja kontrole GV, dok u periodima od pet mjeseci i više rezultati pokazuju značajnije razlike u odnosu na prvu kontrolu (13,14). Nadalje, napominje se kako intermitentnim praćenjem glikemije u našem provedenom istraživanju ne dolazi do pogoršanja kliničke slike i laboratorijskih nalaza kod skupine bolesnika sa ŠB1 i LADA. Ti isti bolesnici su prethodno na intermitentno praćenje glikemije imali nezadovoljavajuće nalaze kontrole ŠB i učestala pogoršanja parametra procjene ŠB. Mišljenja smo kako intermitentno praćenje glikemije u period od tri mjeseca pridonosi sprječavanju napretka daljnje progresije bolesti, u obliku pogoršanja laboratorijskih nalaza i kliničke slike.

Rana i trajna kontrola glikemije presudna je za prevenciju i odgodu kroničnih posljedica ŠB (8,9). U ovome se istraživanju željelo proučiti utjecaj intermitentnog praćenja glikemije na čimbenike rizika razvoja kroničnih komplikacija (HDL- kolesterol, LDL- kolesterol, TG, AKO) i retinopatiju, kao i povezanost TIR-a s čimbenicima rizika i nastankom retinopatije. Na temelju dobivene TIR-a tražilo se postojanje povezanosti s koncentracijama HDL- kolesterola, LDL- kolesterola, TG, AKO. Svi navedeni laboratorijski nalazi ne pokazuju statistički značajnu povezanost s TIR-om te se na temelju dobivenih rezultata ne može procijeniti učinkovitost uređaja u poboljšanju parametara povezanih s razvojem komplikacija šećerne bolesti.

Nakon toga se usporedilo nalaze HDL- kolesterola, LDL- kolesterola, TG, AKO na drugoj kontroli s koncentracijama prve kontrole kod bolesnika sa ŠB1 i LADA. Dobiveni su rezultati bez statistički značajne razlike između prve i druge kontrole, kao i među dijagnozama ŠB1 i LADA.

Prilikom praćenja učinka intermitentnog praćenja glikemije u periodu od tri mjeseca nailazimo na problem. Bolesnici (46 od 46) prilikom prve i druge kontrole nisu imali nove oftalmološke nalaze i nije se moglo doći do zaključaka o učinku intermitentnog praćenja glikemije na prevenciju ili poboljšanje nalaza retinopatije. Iz navedenoga se razloga uspoređivao posljednji dostupni nalaz specijalista oftalmologije s dobivenim TIR-om. Ne nalazi se statistički značajna korelacija TIR-a i retinopatije u našem uzorku bolesnika, no za davanje većih zaključaka o intermitentnom praćenju glikemije na prevenciju i eliminaciju retinopatije potrebno je pričekati minimalno jedan novi nalaz oftalmologa.

Analiziranjem dostupne literature pronalaze se istraživanja koja povezuju postojanja visokih koncentracija HbA1c i nastanka mikrovaskularnih komplikacija (16), no broj radova koji opisuju povezanost glukovarijabilnosti (TIR) i vaskularnih komplikacija puno je manji. Dostupnost radova koji povezuju intermitentno praćenje glikemije i vaskularne komplikacije još je manja (17). Jung (18) navodi kako na temelju dostupnih studija ne uspijevaju dobiti točnu povezanost između postojanja GV i nastanka retinopatije. S druge strane, Lu i sur. (19) pronalaze nekoliko istraživanja u kojima je TIR bio značajno povezan s prevalencijom svih stadija DR, čak i nakon prilagodbe drugih metaboličkih faktora, uključujući HbA1c. Nadalje, iduće istraživanje Lu i sur. (20) godinu dana nakon pokazuje različite odnose DR s GV ovisno o dijagnozi ŠB. U istraživanju se navodi kako je GV snažnije povezana s DR kod ŠB2, nego kod bolesnika s dijagnozom LADA, što sugerira da se trebaju usvojiti različite strategije regulacije GV ovisno o obliku bolesti (20). Idući pregled radova sažima nedavna otkrića na polju varijabilnosti glukoze i moguću povezanost GV- i s retinopatijom, nefropatijom i neuropatijom. U presječnom istraživanju Škrhe i sur. (21.) skupina bolesnika sa ŠB1 te dijabetičnom retinopatijom imala je značajno veću GV u usporedbi s bolesnicima bez retinopatije. S druge strane, ne nalaze se rezultati utjecaja poboljšanja regulacije GV na promjene nalaza retinopatije ili njezine prevencije (21). Sljedeće je istraživanje pratilo odnos GV i rizika za razvoj najčešćih mikrovaskularnih komplikacija (DR i DN). U sljedećem istraživanju Ceriello i sur. (22) navode kako visoke koncentracije glukoze tj. duže vrijeme provedeno u TAR-u pokazuje bolju povezanost s razvitkom DR kod bolesnika sa ŠB1 i ŠB2, u odnosu na one s manjom GV (manji TAR) (22). Od ostalih dostupnih radova pronalaze se pojedinačni radovi o učinku različitih stupnjeva DN na GV izmjerenu uređajem za praćenje glikemije, ali ne i učinak uređaja na promjene nalaza DN (23,24). Na temelju opisanih radova vidi se kako postoji još nedovoljan broj radova koji govore o koristi uređaja za praćenje glikemije na

regulaciju dislipidemije, nefropatije i retinopatije. Također, promatrajući sve pronađene objave, mišljenja smo kako je parametre TAR i TIR potrebno pratiti kroz duži period radi dobivanja točnijih zaključaka o povezanosti istih s mogućim razvojem ili prevencijom nastanka kroničnih komplikacija bolesnika sa ŠB. Trenutno se HbA1c i dalje smatra glavnim pokazateljem regulacije bolesti i mogućeg nastanka kroničnih posljedica. Ovim se radom pokušalo dokazati postoji li povezanost između navedenog parametra i GV kao potencijalnog novog pokazatelja stanja bolesti. Prvotno se tražila povezanost (korelacija) između TIR-a i HbA1c. Nađena je statistički značajna negativna povezanost koja govori u korist činjenici da prilikom postojanja većih TIR-a, dolazi do smanjenja koncentracije HbA1c. Također se koristila usporedba TIR-a u kvartilima i HbA1c. Naime, razlike su zamijećene između distribucije HbA1c kod odnosa određenih skupina TIR kvartila. Prvi kvartil su osobe koje su najmanje vremena provele u TIR-u, a četvrti kvartil su osobe koje su imale najveći udio vremena proveden u TIR-u. Rezultati pokazuju kako skupina četiri pokazuje najveću negativnu korelaciju s koncentracijama HbA1c, što odgovara činjenici da osobe s najboljom kontrolom TIR-a imaju i najmanje koncentracije HbA1c. Postoji trenutno ograničen broj radova s prikazanom povezanosti TIR-a (GV) s HbA1c, no u ovoj raspravi navodi se nekoliko. Kuenen i sur. 2011. (25) govore o postojanju povezanosti GV, kao produkta iščitavanja glukoze tijekom jednog tromjesečja, i koncentracije HbA1c. Navedeni rad pokazuje spomenute rezultate kod osoba s dijagnosticiranim oblikom ŠB1. Osobe s manjom GV (visoki TIR) imaju manju koncentraciju HbA1c. Još snažniji odnos uočava se kod osoba s izuzetno loše reguliranim oblikom ŠB (25). Sartore i sur. 2012. (26) raspravlja o tome kako na spomenutu „veličinu“ HbA1c direktno utječe „peak“ (vršna koncentracija) hiperglikemije u danu. Navodi kako koncentracije HbA1c stoga odražavaju prosjeke i trajne hiperglikemijske fluktuacije, ali su neosjetljive na kratke i brze promjene glukoze koje se događaju tijekom dana (26). Vigersky i McMahon (27) analizirali su 18 studija, uključujući 2577 bolesnika sa ŠB1 i ŠB2, i utvrdili snažnu vezu između TIR-a i HbA1c. Pokazano je da prilikom 10% promjene TIR-a dolazi do promjene od 0,8% HbA1c. U istraživanju se navodi kako TIR i HbA1c nisu učinkoviti za procjenu vremena u hipoglikemiji (TBR), pa se sugerira kako su zbroj vrijednosti (TIR + TBR) linearno povezani s koncentracijom HbA1c. Uz to, TIR bi mogao biti koristan uz korištenje HbA1c za procjenu glikemijske kontrole u djece.

Konačno, gornje rezultate (odnosno odsustvo istih) treba razmatrati u kontekstu tri moguće pogreške:

-veličine uzorka: s obzirom na relativno mali uzorak, moguće je da bi razlike, samo naznačene u ovom istraživanju, pokazale definitivnu statističku značajnost u većem uzorku bolesnika.

-vremena potrebnog da promatrana intervencija rezultira mjerljivim i statistički značajnim promjenama: više radova (16,17) pokazuje da je potrebno duže vrijeme korištenja intermitentnog praćenja glikemije kako bi se uočile značajnije razlike.

-suradljivost (engl. compliance) bolesnika: moguće je da neki bolesnici nisu u cijelosti ili uopće slijedili upute istraživača za primjenu dijetetskih i terapijskih mjera u vremenu provođenja našega istraživanja i time doveli do utjecaja na dobivene rezultate.

7. ZAKLJUČCI

Korištenje uređaja za intermitentno praćenje glikemije u vremenu trajanja od tri mjeseca ne dovodi do povećanja TIR-a, kao pokazatelja GV. Regulacija GV na temelju mjerenja TBR-a statistički je bolja kod bolesnika s dijagnozom ŠB1 u odnosu na dijagnozu LADA. Na temelju toga može se govoriti o manjoj vjerojatnosti pojave hipoglikemije kod bolesnika s tipom ŠB1. Uređaj za intermitentno praćenje glikemije u periodu od tri mjeseca ne pokazuje statistički značajan utjecaj na koncentraciju albumina u urinu i dislipidemiju. Nadalje, TIR pokazuje statistički značajnu negativnu povezanost s koncentracijama HbA1c. Rečeno odgovara činjenici da svi bolesnici s visokim TIR-om (niskom GV) imaju manje koncentracije HbA1c. Na temelju takvih nalaza se zaključuje kako TIR te GV mogu biti u budućnosti dobar pokazatelj regulacije ŠB, zajedno s koncentracijama HbA1c. Za pretpostaviti je da je za uočavanje učinka intermitentnog praćenja glukoze na GV i nastanak komplikacija ŠB potreban duži period praćenje bolesnika od tri mjeseca.

8. ZAHVALE

Za početak želim zahvaliti doc. dr. sc. Spomenki Ljubić dr.med., koja ne samo da je bila mentor ovog diplomskog rada, nego je i poticala moj trud i rad u posljednje tri godine fakulteta. Hvala joj na mentoriranju i na pristupačnosti za sva moja pitanja i nedoumice neovisno o dobi dana i vlastitim obavezama. Velika hvala mojoj mami Maji i bratu Vicku što su me podizali kada je bilo najgore i pratili me u svim sekundama moga odrastanja. Također hvala ostatku moje obitelji i prijateljima koji su mi neizmjereno pomogli posljednjih 6 godina da postanem osoba kakva sam danas. Za kraj hvala svim dobrim profesorima, doktorima medicine i docentima koji su mi dokazali da je moguće voljeti posao koji smo izabrali i pomoći studentima kada je potrebno.

Ovaj diplomski rad posvećujem svome pokojnome ocu Damiru, osobi koja me od najranije dobi naučila vrijednostima i ljepotama života.

9. LITERATURA

1. Wikipedia: the free encyclopedia [Internet]. St. Petersburg (FL): Wikimedia Foundation, Inc. 2001 – Diabetes; [ažurirano 04.07.2021.; pristupljeno 04.07.2021.]. Dostupno na: <https://en.wikipedia.org/wiki/Diabetes>.
2. Naik RG, Palmer JP. Latent autoimmune diabetes in adults. *Type 1 Diabetes Adults Princ Pract*. 2007;54(December):17–32.
3. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation and the pathogenesis of diabetic complications. *Ann Intern Med*. 1984;101(4):527–37. Shah C. Diabetic retinopathy: A comprehensive review. *Indian J Med Sci*. 2008;62(12):500–19.
4. Shah C. Diabetic retinopathy: A comprehensive review. *Indian J Med Sci*. 2008;62(12):500–19.
5. Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: a review of early natural history, pathogenesis, and diagnosis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(2).
6. Ayodele OE, Alebiosu CO, Salako BL. Diabetic nephropathy - A review of the natural history, burden, risk factors and treatment. *J Natl Med Assoc*. 2004;96(11):1445–54.
7. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2008 May;57(5):1349–54.
8. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care*. 2019 Aug 1;42(8):1593–603.
9. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Effect of glucose variability on the long-term risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(10):1901–3.
10. Hirsch IB, Brownlee M. Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *J Diabetes Complications*. 2005;19(3):178–81.
11. Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JBL, DeVries JH. Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev*. 2010;31(2):171–82.

12. Moser O, Eckstein ML, McCarthy O, Deere R, Pitt J, Williams DM, et al. Performance of the Freestyle Libre flash glucose monitoring (flash GM) system in individuals with type 1 diabetes: A secondary outcome analysis of a randomized crossover trial. *Diabetes, Obes Metab.* 2019;21(11):2505–
13. Battelino T, Dovc K, Bode BW. Continuous and Intermittent Glucose Monitoring in 2019. *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(S1):S3–16.
14. Maiorino MI, Signoriello S, Maio A, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L, et al. Effects of continuous glucose monitoring on metrics of glycemic control in diabetes: A Systematic Review with Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care.* 2020;43(5):1146–56.
15. Breton MD, Patek SD, Lv D, Schertz E, Robic J, Pinnata J, et al. Continuous Glucose Monitoring and Insulin Informed Advisory System with Automated Titration and Dosing of Insulin Reduces Glucose Variability in Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(8):531–40.
16. Martens TW, Bergenstal RM, Pearson T, Carlson AL, Scheiner G, Carlos C, et al. Making sense of glucose metrics in diabetes: linkage between postprandial glucose (PPG), time in range (TIR) & hemoglobin A1c (A1C). *Postgrad Med [Internet].* 2021;133(3):253–64. Available from: <https://doi.org/10.1080/00325481.2020.1851946>
17. Hsu CR, Chen YT, Sheu WHH. Glycemic variability and diabetes retinopathy: A missing link. *J Diabetes Complications [Internet].* 2015;29(2):302–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.11.013>
18. Jung HS. Clinical implications of glucose variability: Chronic complications of diabetes. *Endocrinol Metab.* 2015;30(2):167–74
19. Lu J, Lu X, Ma X, Jian Zhou 1, Zhang L, Mo Y, et al. Association of Time in Range , as Assessed by Continuous Glucose Monitoring , With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41(November):2370–7.
20. Lu J, Ma X, Zhang L, Mo Y, Ying L, Lu W, et al. Glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring and the risk of diabetic retinopathy in latent autoimmune diabetes of the adult and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2019;10(3):753–9.
21. Škrha J, Šoupal J, Škrha J, Prázný M. Glucose variability, HbA1c and microvascular complications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17(1):103–10.

22. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2008 May;57(5):1349–54.
23. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(7):1486–90.
24. Sartore G, Chilelli NC, Burlina S, Lapolla A. Association between glucose variability as assessed by continuous glucose monitoring (CGM) and diabetic retinopathy in type 1 and type 2 diabetes. *Acta Diabetol*. 2013;50(3):437–42.
25. Kuenen JC, Borg R, Kuik DJ, Zheng H, Schoenfeld D, Diamant M, et al. Does glucose variability influence the relationship between mean plasma glucose and HbA 1c levels in type 1 and type 2 diabetic patients? *Diabetes Care*. 2011;34(8):1843–7.
26. Sartore G, Chilelli NC, Burlina S, Stefano P Di, Piarulli F, Fedele D, et al. The importance of HbA1c and glucose variability in patients with type 1 and type 2 diabetes: Outcome of continuous glucose monitoring (CGM). *Acta Diabetol*. 2012;49(1 SUPPL.).
27. Vigersky RA, McMahon C. The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes. *Diab Technol Ther*. 2019;21:1–5.

10. ŽIVOTOPIS

Ivona Ćudina

Rođena sam u Splitu datuma 10.01.1997. Tijekom svoga djetinjstva provodila sam veliki dio vremena na sportskom terenu igrajući tenis kojim sam se poluprofesionalno bavila do svoje 16. godine. Srednju školu završila sam u Splitu, smjer opća gimnazija. Godine 2015. upisujem prvu godinu Medicinskog fakulteta u Zagrebu. Aktivno sudjelujem kao demonstrator na nastavi iz kolegija Mikrobiologija i parazitologija te kolegiju Patofiziologije na četvrtoj i na petoj godini fakulteta. Na petoj godini medicinskog fakulteta za ostvareni uspjeh 5.0 dobivam dekanovu nagradu za najboljeg studenta. Od četvrte godine fakulteta vodim Tenisku sekciju Medicinskog fakulteta i dio sam SPORT MEF (sportske akademske) organizacije. U periodu studiranja osvojila sam 4 zlatne medalje, dvije u kategoriji najboljeg teniskog tima i druge kao najbolji pojedinac na akademskim natjecanjima u tenisu. Na šestoj godini fakulteta imam privilegiju biti voditeljicom Studentske sekcije za anesteziologiju i reanimatologiju, u sklopu koje organiziram volontiranja i predavanja. Prisustvovala sam na dva studentska i tri doktorska kongresa u svojstvu aktivnog sudionika. Od početka fakulteta pokazujem zanimanje za akademskim radom te sam na ukupno tri rada i pet sažetaka objavljena kao koautor istih, a na trima sažecima sam u statusu autora. U sklopu pandemije aktivno sam sudjelovala u volontiranjima na KB Sveti Duh i pozivnim centrima organiziranim od strane Medicinskog fakulteta. Imam znanje engleskog jezika (B2) te njemačkog jezika (A2).