

Hiperglikemija u teškoj akutnoj bolesti - rizični čimbenik kasnijeg poremećaja metabolizma glukoze

Vujaklija Brajković, Ana

Doctoral thesis / Disertacija

2012

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:105:458495>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-28**



Repository / Repozitorij:

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





Središnja medicinska knjižnica

Vujaklija Brajković, Ana (2012) *Hiperglikemija u teškoj akutnoj bolesti - rizični čimbenik kasnijeg poremećaja metabolizma glukoze [Hyperglycemia in critical illness - risk factor for later development of glucose metabolism abnormalities]. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.*

<http://medlib.mef.hr/1594>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ana Vujaklija Brajković

**Hiperglikemija u teškoj akutnoj bolesti -
rizični čimbenik kasnijeg poremećaja
metabolizma glukoze**

DISERTACIJA



Zagreb, 2012.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ana Vujaklija Brajković

**Hiperglikemija u teškoj akutnoj bolesti -
rizični čimbenik kasnijeg poremećaja
metabolizma glukoze**

DISERTACIJA

Zagreb, 2012.

Disertacija je izrađena u Zavodu za intenzivnu medicinu Klinike za unutrašnje bolesti
Kliničkog bolničkog centra Zagreb

Voditelj rada: dr. sc. Ivan Gornik, dr. med

SADRŽAJ

POPIS SLIKA.....	III
POPIS TABLICA.....	IV
POPIS KRATICA	V
1 UVOD.....	1
1.1 Šećerna bolest	1
1.1.1 Uloga genetskih čimbenika u razvoju šećerne bolesti tipa 2	2
1.1.2 Uloga čimbenika okoline u razvoju šećerne bolesti tipa 2	5
1.1.2.1 Pretilost i smanjena fizička aktivnost.....	5
1.1.2.2 Pušenje.....	9
1.1.3 Razvoj i komplikacije šećerne bolesti	10
1.1.3.1 Povećana aktivnost poliolskog metaboličkog puta.....	15
1.1.3.2 Povećana unutarstanična proizvodnja kasnih produkata glikozilacije - AGE	16
1.1.3.3 Aktivacija protein kinaze C	17
1.1.3.4 Povećana aktivnost heksozaminskog metaboličkog puta	18
1.2 Hiperglikemija u teškoj akutnoj bolesti	22
1.2.1 Moguće poveznice stresa akutne bolesti, stres hiperglikemije, hipoinzulinemije i lošeg ishoda liječenja bolesnika	24
1.2.1.1 Hiperglikemija i imunološka funkcija	26
1.2.1.2 Hiperglikemija i tromboza.....	26
1.2.1.3 Hiperglikemija i upala.....	27
1.2.1.4 Hiperglikemija i kardiovaskularni sustav	27
1.2.2 Utjecaj kontrole glikemije tijekom teške akutne bolesti na morbiditet i mortalitet	30
1.2.2.1 Pozitivni učinci inzulina	30
1.2.2.2 Randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja intenzivnog liječenja inzulinom akutno bolesnih pacijenata	30
2 CILJ, SVRHA I HIPOTEZA ISTRAŽIVANJA	42
3 ISPITANICI I METODE	44
3.1 Definicije.....	46
3.2 Analiza podataka.....	49
4 REZULTATI	50
4.1 Karakteristike bolesnika na početku istraživanja	50
4.2 Vrijednosti i varijabilnost glikemije tijekom hospitalizacije te inzulinska terapija.....	53
4.3 Procjena utjecaja starosti, spola, metaboličkog statusa i težine bolesti na najvišu vrijednost glukoze	54
4.4 Učestalost poremećaja metabolizma glukoze na kraju praćenja.....	59
5 RASPRAVA	61
6 ZAKLJUČAK	73
7 SAŽETAK	75
8 ABSTRACT	76
9 DODATAK	78
9.1 Histogram.....	78
9.2 QQ grafikon.....	79
9.3 Shapiro Wilk test	79
9.4 Momenti distribucije	79
9.5 Interpretacija koeficijenta kada je neovisna varijabla iskazana kao prirodni logaritam	80
9.6 Regresijska analiza	80
9.7 F test	82
9.8 Koeficijent determinacije	84
9.9 Partialling out efekt.....	85

10	LITERATURA	86
11	ŽIVOTOPIS	101

Popis slika

Slika 1. Kronološki pregled otkrića gena povezanih s razvojem šećerne bolesti tipa 2 i njihov približan utjecaj na razvoj bolesti.....	3
Slika 2. Povezanost učestalosti dijabetesa tipa 2 s indeksom tjelesne mase (BMI) i razinom fizičke aktivnosti.....	5
Slika 3. Mogući mehanizmi aktivacije upale u masnom tkivu	7
Slika 4. Potencijalni celularni mehanizmi za aktivaciju upalnog signaliziranja.....	8
Slika 5. Veza između pušenja, inzulinske rezistencije, akumulacije visceralne masti i dijabetesa tipa 2.....	9
Slika 6. Prikaz učinka kronične hiperglikemije na β -stanice gušterače u dijabetesu	11
Slika 7. Učinak koncentracije glukoze u krvi na stopu replikacije i smrti β -stanica.....	12
Slika 8. Progresija šećerne bolesti tipa 2 prati smanjenje funkcije β stanica.....	13
Slika 9. Hiperglikemijom uzrokovano oštećenje tkiva	15
Slika 10. Poliolski metabolički put i uloga hiperglikemije	16
Slika 11. Povećana proizvodnja AGE	17
Slika 12. Posljedice hiperglikemijom inducirane aktivacije PKC	18
Slika 13. Hiperglikemija povećava aktivnost hekoszaminskog metaboličkog puta.....	19
Slika 14. Prekomjerna proizvodnja superoksida u mitohondriju aktivira četiri glavna metabolička puta odgovorna za oštećenje tkiva hiperglikemijom inhibicijom GAPDH.....	20
Slika 15. Veza između hiperglikemije i lošeg ishoda liječenja bolesnika	25
Slika 16. Ključne metaboličke promjene tijekom akutne ishemije miokarda.....	29
Slika 17. Kaplan–Meier procjena preživljenja	35
Slika 18. Omjer izgleda (i 95% raspon pouzdanosti) za smrt od bilo kojeg uzroka u skupini intenzivne kontrole glikemije u usporedbi s konvencionalnom skupinom, između svih pacijenata i u šest podskupina.....	36
Slika 19. Relativni rizik smrtnosti u bolesnika s epizodama hipoglikemije.....	38
Slika 20. Tijek istraživanja	51
Slika 21. Vrijednosti glikemije za 4 skupine bolesnika	54
Slika 22. Vrijednosti najvišeg GUK-a.....	55
Slika 23. Kernel GUK-a sa superimponiranom normalnom distribucijom	56
Slika 24. QQ grafikon raspodjele vrijednosti GUK-a	56
Slika 25. Prikaz vrijednosti logaritma GUK-a	57
Slika 26. Kernel logaritma GUK-a sa superimponiranom normalnom distribucijom	58
Slika 27. QQ grafikon logaritama GUK-a	58
Slika 28. Utjecaj odabira stupaca na oblik histograma	78

Popis tablica

Tablica 1. Genetske varijante povezane s dijabetesom tipa 2.....	4
Tablica 2. Mehanizam djelovanja hormona stresa i citokina u akutnoj bolesti	23
Tablica 3. Sumarni podatci izabranih randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja intenzivnog liječenja inzulinom akutno bolesnih pacijenata u intenzivnoj jedinici (N>200).....	39
Tablica 4. Karakteristike pacijenata u skupini normoglikemije i hiperglikemije na početku praćenja.....	52
Tablica 5. Sažetak statističkih parametara za GUK.....	55
Tablica 6. Sažetak statističkih svojstava logaritma GUK-a	57
Tablica 7. Rezultati regresije u koju su uključene varijable koje su bile značajne pri razini signifikantnosti 5%.....	59
Tablica 8. Incidencija šećerne bolesti i IFG/IGT na završetku praćenja	60
Tablica 9. Procjena utjecaja neovisnih varijabli na razinu GUK-a.....	81
Tablica 10. Pregled značajnosti neovisnih varijabli u procjeni razine GUK-a	81
Tablica 11. Koeficijenti korelacije između APACHE II, SAPS II i SOFA bodovnog sustava.....	82

Popis kratica

A1C	glukožilirani hemoglobin
8isoPGF2 α	8-izo prostaglandin F2 α
ACE	angiotenzin konvertirajući enzim
ACS	akutni koronarni sindrom
ACTH	kortikotropni hormon
AGE	kasni produkti glikozilacije
AP-1	aktivator proteina 1
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
ARB	blokator angiotenzinskih receptora
AZA	azaserin
BMI	indeks tjelesne mase
CCR	receptori kemokina
CCX	kemoatraktantne molekule
CI	interval pouzdanosti
CoA	koenzim A
CRH	hormon koji stimulira kortikotropin
CRP	C reaktivni protein
DAG	diacilglicerol
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DHAP	dihidroksiacetone fosfat
DIGAMI	Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction
DM	šećerna bolest
DNA	deoksiribonukleinska kiselina
Egr-1	čimbenik ranog odgovora rasta 1
eNOS	endotelna sintetaza dušikovog monoksida
ER	endoplazmatska mrežica
ET-1	endotelin 1
FAD	flavin adenin dinukleotid
GAPDH	gliceraldehid 3-fosfat dehidrogenaza
GCS	Glasgowska ljestvica kome
GFAT	glutamin: fruktoza-6 fosfat amidotransferaza
GlcNAc	N-acetilglukozamin
GRADE	Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation
GSH	glutation u reduciranom stanju
GSSG	glutation disulfid
GUK	glukoza u krvi
HAART	highly active antiretroviral therapy
HES	hidroksietil škrob
HI-5	Hyperglycemia Intensive Insulin Infusion in Infarction
HNF	hepatocitni nuklearni faktor
ICAM-1	intercelularna adhezijska molekula 1
IFG	povećana glikemija natašte
IGT	oštećena tolerancija glukoze
IIT	intenzivna inzulinska terapija
IKK β	I κ B kinaza- β
IL-1R	receptor za IL-1
IL-6	interleukin 6
iNOS	inducibilna izoforma sintetaze dušikovog oksida

IPF-1	inzulin promotorski faktor 1
IQR	interkvartilni raspon
IRS-1	inzulin receptor supstrat-1
JIL	jedinica intenzivnog liječenja
JNK-c	Jun amino-terminalna kinaza
KV	koeficijent varijabilnosti
L-NAME	N-4-Nitro L-arginin metil ester
MAP kinaza	mitogenom aktivirana protein kinaza
MCP-1	monocitni kemoatraktantni protein 1
MMP-2	matriks metaloproteinaza 2
MMP-9	matriks metaloproteinaza 9
MODY	šećerna bolest u mladih osoba (maturity onset of diabetes of young)
mRNA	glasnička ribonukleinska kiselina
NAD	nikotinamid adenin dinukleotid
NADP	nikotinamid adenin dinukleotid fosfat
NEUROD1	neurogeni diferencijacijski faktor 1
NF-κB	nuklearni faktor κB
NGT	normalno podnošenje glukoze
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NICE-SUGAR	Normoglycemia in Intensive Care Evaluation - Survival Using Glucose Algorithm Regulation
OGT	O-GlcNAc transferaza
OR	omjer izgleda
PAI-1	inhibitor aktivatora plazminogena 1
PARP	poli (adenozin difosfat [ADP]-riboza) polimeraza
PDX-1	pankreas-duodenum homeobox faktor-1
PKC	protein kinaza C
pS	fosfoserin
RAGE	receptor za AGE
RBG-4	retinol vežujući protein 4
RNA	ribonukleinska kiselina
ROS	reaktivne molekule kisika (reactive oxygen species)
SAA	serumski amiloid A
SAD	Sjedinjene Američke Države
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SDH	sorbitol dehidrogenaza
SIRS	sindrom sistemskog upalnog odgovora
SMK	slobodne masne kiseline
SOAP	Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
T2DM	tip 2 šećerne bolesti
TCA	triklorooctena kiselina
TF	tkivni faktor
TG	trigliceridi
TGFβ ₁	transformirajući čimbenik rasta β ₁
TLR	receptor za Toll
TNFR	receptor za TNF-α
TNF-α	tumor nekrotizirajući čimbenik α
tPA	tkivni aktivator plazminogena
TZD	tiazolidindioni
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study

VCAM-1	vaskularna stanična adhezijska molekula 1
VEGF	vaskularni endotelni čimbenik rasta
WISEP	The Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis
WFS	Wolframov sindrom

1 Uvod

1.1 Šećerna bolest

Šećerna bolest je kronična metabolička bolest obilježena poremećenim metabolizmom ugljikohidrata koji se očituje povišenom razinom glukoze u krvi. Bolest nastaje zbog apsolutnog ili relativnog manjka inzulina i različitog stupnja inzulinske rezistencije. Etiološki se bolest klasificira u četiri velike skupine: tip 1 šećerne bolesti, tip 2 šećerne bolesti, gestacijska šećerna bolest i posebni tipovi šećerne bolesti. U posebne tipove šećerne bolesti ubrajaju se genetički poremećaji beta stanica i djelovanja inzulina, bolesti egzokrinog dijela gušterače, endokrinopatije te šećerna bolest nastala kao posljedica virusnih infekcija ili uzimanja lijekova. Tip 2 je najčešći tip dijabetesa i odgovoran je za 80% slučajeva dijabetesa u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), Kanadi i Europi. Pet do deset posto bolesnika ima tip 1 dijabetesa, a preostali slučajevi šećerne bolesti nastali su zbog drugih uzroka.

Prema nedavnim procjenama 285 milijuna odraslih osoba je 2010. godine imalo šećernu bolest [1], a predviđa se daljnji rast do čak 500 milijuna do 2030. godine [2, 3]. Incidencija tipa 2 dijabetesa se u posljednjih 30 godina prema *Framingham Heart Study* udvostručila, a najveći porast je zabilježen u osoba koje imaju indeks tjelesne mase (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ [4]. Prema podacima drugih baza podataka, poput *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), prevalencija šećerne bolesti se povećala čak četiri puta tijekom prošla tri desetljeća. Obzirom na značajno povećanje dječije pretilosti, postoji zabrinutost da će prevalencija dijabetesa nastaviti rasti. Procijenjena prevalencija dijabetesa odrasle populacije u SAD-u iznosi 4.4 do 17.9 posto (medijan 8.2 posto) [5]. Prevalencija je puno viša u određenim populacijama, kao što su Pima Indijanci u Americi (28%) te stanovnici pacifičkog otoka Nauru (40-50%). Rizik nastanka dijabetesa (tip 1 ili tip 2) u SAD-u za pojedince rođene 2000. godine iznosi 33% za muškarce i 39 % za žene [6], s tim da žene imaju povišen rizik nastanka dijabetesa cijeli životni vijek. Prevalencija dijabetesa raste s godinama starosti. U osoba mlađih od 60 godina manja je od 10%, u razdoblju između 60 i 69 godina iznosi 10-20%, a u najstarijoj dobnoj skupini je 15-20% [7].

Prevalencija povećane glikemije natašte (IFG) u Hrvatskoj je 11.3%, a šećerne bolesti 6.1% za sve dobne skupine (18-64 godina starosti). U Hrvatskoj prevalencija šećerne bolesti također raste s godinama starosti te iznosi 1.9% u skupini 18 - 29 godina, 2.0% u skupini 30 - 39 godina, 6.9% u skupini 40 - 49 godina i 12.1% u skupini 50 - 65

godina [8]. Navedeni podatci temeljeni su isključivo na mjerenju koncentracije glukoze natašte zbog čega je moguće da je prevalencija šećerne bolesti podcijenjena.

Povećanjem učestalosti šećerne bolesti u populaciji povećava se i broj hospitaliziranih osoba s dijabetesom bilo zbog akutnih (ketoacidoza, hiperosmolarna koma bez ketoze, hipoglikemija) ili kroničnih komplikacija bolesti. Procjenjuje se da je prevalencija dijabetesa u hospitaliziranih odraslih bolesnika 12.4 - 25%, ovisno o temeljitosti i cjelokupnosti identifikacije bolesnika [9]. Troškovi liječenja tih bolesnika su visoki. Na dijabetes se troši oko 14% sredstava za zdravstvo u Americi, a najmanje polovica tog iznosa se troši na zbrinjavanje komplikacija šećerne bolesti poput infarkta miokarda, moždanog udara, bubrežne insuficijencije, retinopatije i ulkusa na stopalima [10].

Tip 2 šećerne bolesti nastaje zbog različitih genetskih i okolinskih utjecaja. Obilježje tipa 2 dijabetesa je kombinacija različitog stupnja inzulinske rezistencije i relativne inzulinske deficijencije. Potraga za mogućim odgovornim genima fokusirala se na gene uključene u razvoj gušterače, sintezu, procesiranje i sekreciju inzulina, odlaganje amiloida u beta stanicama, staničnu inzulinsku rezistenciju i poremećenu regulaciju glukoneogeneze. Najvažniji okolinski rizični faktori u većine bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti su povećanje tjelesne mase i smanjena fizička aktivnost.

1.1.1 Uloga genetskih čimbenika u razvoju šećerne bolesti tipa 2

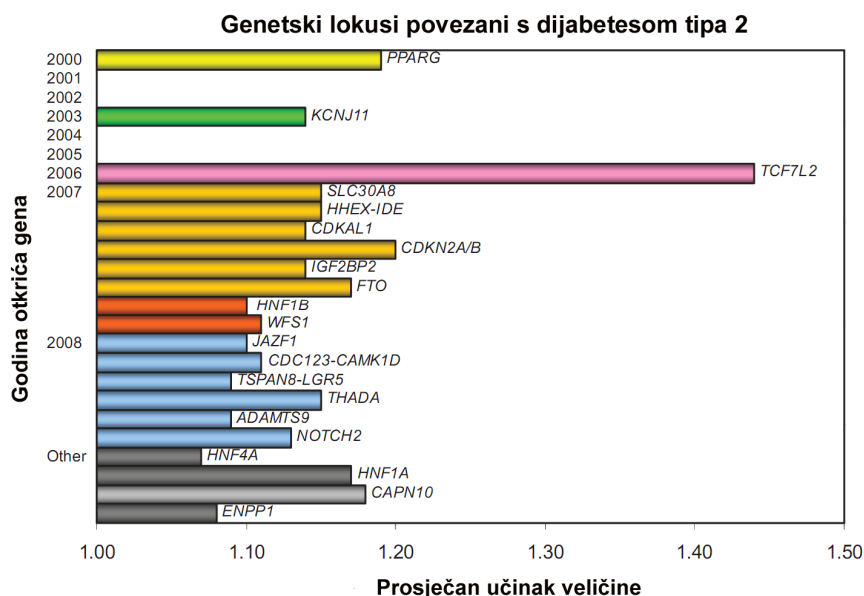
Nasljedna komponenta u tipu 2 šećerne bolesti je značajna. Podatci koji govore u prilog genetskog utjecaja na razvoj dijabetesa tipa 2 su:

- Prevalencija tipa 2 dijabetesa značajno se razlikuje između etničkih skupina koje žive u istom okruženju [11]. Tip 2 dijabetesa je 2 - 6 puta češći u crnaca, nativnih amerikanaca, Pima Indijanaca i meksikanaca u SAD-u nego u bjelaca [12].
- 39 % bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti ima barem jednog roditelja s dijabetesom [13].
- 90 postotna konkordantnost u jednojajčanih blizanaca [14].
- Rođaci u prvom koljenu bolesnika s dijabetesom tipa 2 često imaju poremećen neoksidativni metabolizam glukoze (indikator inzulinske rezistencije) prije nego

razviju šećernu bolest [15]. Mogu imati i disfunkciju beta stanica, koja se vidi u smanjenom otpuštanju inzulina i amilina u odgovoru na stimulaciju glukozom [16].

- Rizik nastanka bolesti tijekom života u rođaka u prvom koljenu bolesnika s dijabetesom tipa 2 je pet do deset puta viši nego u osoba iste dobi i tjelesne mase bez pozitivne obiteljske anamneze šećerne bolesti [11].

Područje istraživanja genetske podloge tipa 2 dijabetesa doživjelo je pravu revoluciju u posljednjem desetljeću, čemu je doprinijelo dovršenje sekvencioniranja ljudske DNA u Projektu humanog genoma. Otkriveno je 17 lokusa koji se nedvojbeno povezuju s nastankom šećerne bolesti tipa 2. Identificirane su mutacije gena odgovorne za monogenske oblike šećerne bolesti poput šećerne bolesti u mladih osoba engl. MODY (*maturity onset of diabetes of young*; MODY1 - mutacija hepatocitnog nuklearnog faktora 4 α (HNF4 α), MODY2 - mutacija glukokinaze gena, MODY3 - mutacija HNF1 α , MODY4 - mutacija inzulina promotorskog faktora 1 (IPF-1), MODY5 - mutacija HNF1 β , MODY6 - mutacija neurogenog diferencijacijskog faktora 1 (NEUROD1)) i Wolframovog sindroma (mutacija WFS1 gena). Otkriveni su brojni polimorfizmi koji imaju umjeren učinak na rizik razvoja dijabetesa (Slika 1).



Slika 1. Kronološki pregled otkrića gena povezanih s razvojem šećerne bolesti tipa 2 i njihov približan utjecaj na razvoj bolesti

Izvor: Florez JC. Clinical review: the genetics of type 2 diabetes: a realistic appraisal in 2008. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 93(12):4633-4642

Gen koji kodira transkripcijski faktor TCF7L2 ima najjači učinak na rizik nastanka dijabetesa. Mutacija dovodi do poremećene sekrecije inzulina putem smanjenog učinka

inkretina i/ili defekta u procesiranju inzulina. Popis gena uključenih u patogenezu šećerne bolesti i njihova funkcija ukratko su prikazani u tablici 1.

Kromosom	Genska regija	Funkcija
1	NOTCH2	Transmembranski receptor uključen u organogenezu gušterače
2	THADA	Tiroidni adenom; povezuje se s PPAR γ
3	ADAMTS9	Izlučivanje metaloproteaza izraženih u mišiću i gušterači
3	IGF2BP2	Vežući protein čimbenika rasta; razvoj gušterače
3	PPAR γ	Transkripcijski faktor uključen u razvoj adipocita
4	WFS1	Transmembranski protein endoplazmatske mrežice
6	CDKAL1	Homologan CDK5RAP1, CDK5 inhibitor; senzor glukotoksičnosti otočića
7	JAZF1	Represor transkripcije; povezan s karcinomom prostate
8	SLC30A8	Transporter cinka u β stanicama; pohrana i lučenje inzulina
9	CDKN2A/B	Inhibitor ciklin ovisne kinaze i tumorski supresor p15; razvoj otočića
10	CDC123-CAMK1D	Stanični ciklus/ protein kinaza
10	TCF7L2	Transkripcijski faktor; transaktivira proglukagon i inzulinske gene
10	HHEX	Transkripcijski faktor uključen u razvoj gušterače
11	KCNJ11	Kalijski kanal; poremećeno lučenje inzulina
12	TSPAN8-LGR5	Glikoprotein stanične membrane uključen u karcinome GI sustava
16	FTO	Mijenja BMI u općoj populaciji
17	HNF1B	Transkripcijski faktor uključen u razvoj gušterače

Tablica 1. Genetske varijante povezane s dijabetesom tipa 2

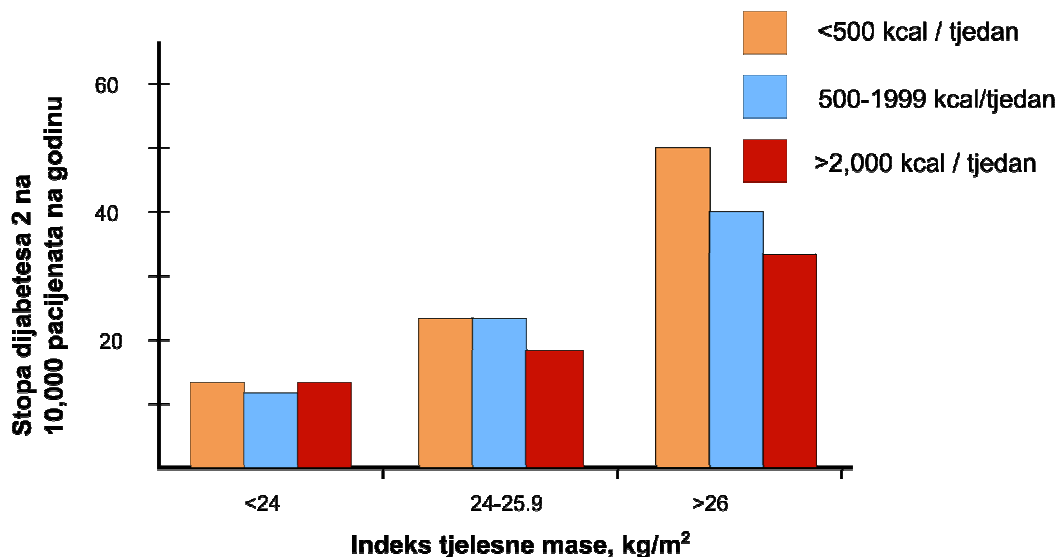
Izvor: Florez JC. *Clinical review: the genetics of type 2 diabetes: a realistic appraisal in 2008.* J Clin Endocrinol Metab. 2008 93(12):4633-4642

Navedena otkrića predstavljaju značajan napredak jer omogućuju identificiranje osoba koje su podložne nastanku bolesti i razvoj novih lijekova koji će omogućiti učinkovitiju kontrolu bolesti. Prisutnost nekog od navedenih lokusa određuje nasljednu sklonost za bolest, ali čimbenici okoline moduliraju njenu fenotipsku ekspresiju. Čak i među skupinama s povišenim genetskim rizikom za dijabetes, čimbenici okoliša imaju glavnu ulogu u razvoju dijabetesa. Primjerice, prevalencija dijabetesa među Pima Indijancima u Meksiku iznosi manje od petine prevalencije šećerne bolesti Pima Indijanaca u SAD-u (6.9 versus 38 posto) [17]. To je posljedica mnogo niže prevalencije pretilosti i više razine fizičke aktivnosti u skupini Pima Indijanaca koji žive u Meksiku.

1.1.2 Uloga čimbenika okoline u razvoju šećerne bolesti tipa 2

1.1.2.1 Pretilost i smanjena fizička aktivnost

Izrazit porast prevalencije šećerne bolesti tipa 2 u zadnjih tridesetak godina najviše se povezuje s povećanjem tjelesne mase i smanjenjem fizičke aktivnosti. Rizik nastanka dijabetesa raste povećanjem indeksa tjelesne mase, a redovita tjelovježba ima protektivnu ulogu (Slika 2) [18].



Slika 2. Povezanost učestalosti dijabetesa tipa 2 s indeksom tjelesne mase (BMI) i razinom fizičke aktivnosti

Izvor: Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1991 325(3):147-152

Pretilost uzrokuje perifernu inzulinsku rezistenciju, a može smanjiti i osjetljivost beta stanica na glukozu. Molekularni mehanizmi koji objašnjavaju povezanost pretilosti i inzulinske rezistencije još uvijek nisu u potpunosti poznati. Mnoge studije su se fokusirale na ulogu upale kao najčešćeg medijatora koji povezuje pretilost s patogenezom i dijabetesa i ateroskleroze [19].

Ideja o ulozi upale u dijabetesu potječe još iz devetnaestog stoljeća. Naime, davne 1876. godine Ebstein je prvi pokazao da visoke doze natrijevog salicilata (5.0 - 7.5 g/d) smanjuju glikozuriju u dijabetičara s „blažim oblikom bolesti“, vjerojatno tipom 2 šećerne bolesti [20, 21]. Ebsteinova saznanja je 1901. godine potvrdio Williamson [22]. Idućih pedesetak godina povoljno djelovanje protuupalnih lijekova u liječenju šećerne bolesti je zaboravljeno. Djelovanje protuupalnog lijeka na smanjenje simptoma šećerne bolesti je ponovno potvrđeno 1957. godine. Visoka doza aspirina dana za liječenje artritisa toliko je poboljšala glikemijski status bolesnika da mu više nije bio

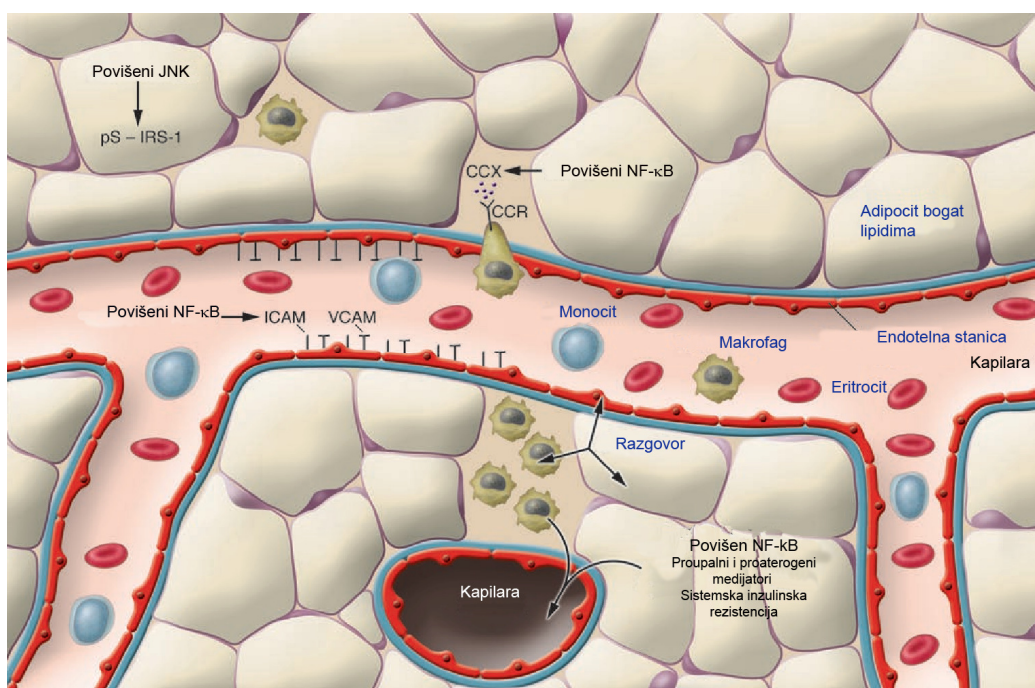
potreban inzulin za kontrolu šećerne bolesti [23]. Vrijednosti glukoze natašte i poslije opterećenja su bile gotovo normalne tijekom uzimanja aspirina, unatoč tome što pacijent nije uzimao inzulin. Nakon smirenja zglobnih tegoba prekinuta je terapija aspirinom, a glikemijski status pacijenta se opet pogoršao. Tek je pedesetak godina kasnije tijekom ispitivanja uloge upale u patogenezi inzulinske rezistencije ponovno istražen hipoglikemijski učinak salicilata te je utvrđeno da je molekularni cilj djelovanja salicilata os I κ B kinaza- β (IKK β)/NF- κ B [24], [25],[26].

Epidemiološki podatci o povezanosti upale i šećerne bolesti tipa 2 ili pretilosti mogu se naći u znanstvenim časopisima iz kasnih 1950-tih i 1960-tih godina. Koncentracija fibrinogena i ostalih reaktanata akutne faze bila je povišena u pretilih osoba i dijabetičara [27], [28, 29]. Nedavna epidemiološka istraživanja su potvrdila i proširila ranija saznanja [30]. Naime, nađeno je da povišena razina fibrinogena, C-reaktivnog proteina (CRP), interleukina 6 (IL-6), inhibitora aktivatora plazminogena 1 (PAI-1) i broja leukocita korelira s incidencijom dijabetesa tipa 2 [31], [32], [33], [34]. Markeri upale i koagulacije se smanjuju intenzivnim promjenama stila života [35].

Dvije skupine znanstvenika predvođene Hotamisligilom [36] i Karasikom [37] prve su pokazale da proupalni citokin tumor nekrotizirajući čimbenik α (TNF- α) može inducirati inzulinsku rezistenciju. Činjenica da tvar proizvedena u masnom tkivu i čija proizvodnja raste povećanjem količine masti može imati lokalne i potencijalno sistemske učinke na metabolizam predstavljala je tada revolucionarno otkriće.

Uskoro je pokazano da se i druge bioaktivne tvari proizvode u masnom tkivu. Adiponektin i leptin se zovu pravim adipokinima jer se proizvode isključivo u adipocitima. Leptin se izlučuje proporcionalno masi adipocita te hipotalamusu pokazuje količinu pohranjene masti. Studije na životinjama i ljudima su pokazale da su deficijencija leptina i rezistencija na leptin povezane s pretilosti i inzulinskom rezistencijom. Adiponektin smanjuje razinu slobodnih masnih kiselina u krvi i povezan je s poboljšanim lipidnim profilom, boljom glikemijskom kontrolom i smanjenom upalom u dijabetičara [38]. Njegov manjak također ima ulogu u razvoju inzulinske rezistencije i dijabetesa tipa 2 [39]. Interleukin 6, TNF- α , rezistin, monocitni kemoatraktantni protein 1 (MCP-1), PAI-1, angiotenzinogen, visfatin, retinol vežući protein 4 (RBP-4), serumski amiloid A (SAA) se proizvode u adipocitima, ali i u aktiviranim makrofagima. Relativna količina tih aktivnih tvari proizvedena u adipocitima ili makrofagima vezanim uz masno tkivo je nepoznata.

Povećano odlaganje masti u adipocitima dovodi do proizvodnje proupalnih citokina, uključujući TNF- α , IL-6, IL-1 β i rezistin, koji sudjeluju u indukciji i održavanju subakutnog upalnog stanja povezanog s pretilosti. MCP-1 ima ključnu ulogu u regrutiranju makrofaga u masno tkivo. I adipociti bogati mašću i regrutirani makrofazi sudjeluju u patogenezi upalom inducirane inzulinske rezistencije (Slika 3). Kako je višak lipida pohranjen u adipocitima, smatra se da adipocit započinje proces, a da ga makrofag amplificira.



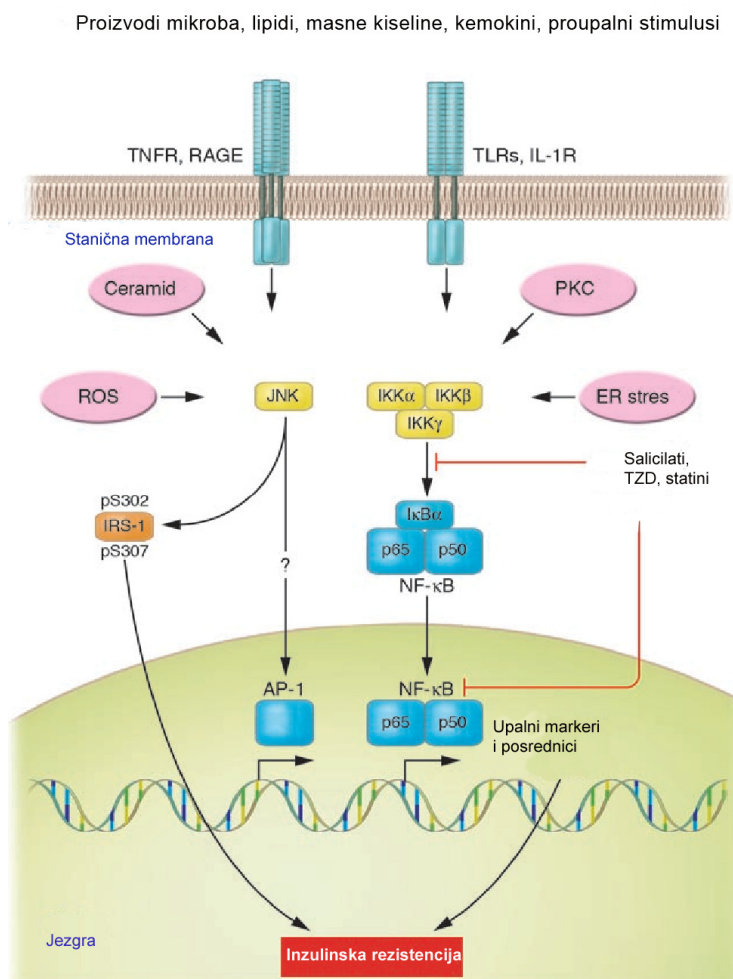
Slika 3. Mogući mehanizmi aktivacije upale u masnom tkivu

JNK-Jun amino-terminalna kinaza; pS-fosforoserin; IRS-1-inzulin receptor supstrat-1; CCX-kemoatraktantne molekule; CCR-receptori kemokina; ICAM-intercelularna adhezijska molekula; VCAM-vaskularna stanična adhezijska molekula; NF- κ B-nuklearni faktor κ B

Izvor: Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. *Inflammation and insulin resistance. J Clin Invest. 2006 116(7):1793-1801.*

Pretilost i prehrana bogata mastima aktivira IKK β /NF- κ B i JNK puteve u adipocitima, hepatocitima i s njima povezanim makrofagima (Slika 4). Stimulusi koji aktiviraju te puteve uključuju ligande za TNF- α , IL-1, Toll ili AGE receptore (TNFR, IL-1R, TLR ili RAGE), intracelularni stres (reaktivne molekule kisika, stres endoplazmatske mrežice), ceramid i različite izoforme protein kinaze C (PKC). Pretilošću inducirana IKK β aktivacija dovodi do translokacije NF- κ B u jezgru čime se potiče ekspresija brojnih gena čiji produkti mogu uzrokovati inzulinsku rezistenciju. JNK je stres kinaza koja normalno fosforilira c-Jun komponentu AP-1 transkripcijskog faktora, ali do danas nije pronađena veza između tog transkripcijskog puta i JNK-om inducirane inzulinske rezistencije. Pretilošću inducirana aktivacija JNK potiče fosforilaciju supstrata

inzulinskog receptora 1 (IRS-1) na mjestu serina [40], čime se inhibira normalni prijenos signala preko inzulinskog receptora putem tirozin kinaze. Salicilati, tiazolidindioni i statini inhibiraju djelovanje IKK β i/ili NF- κ B.



Slika 4. Potencijalni celularni mehanizmi za aktivaciju upalnog signaliziranja

TNFR-receptor za TNF α ; RAGE-receptor za AGE; TLR-receptor za Toll; IL-1R-receptor za IL-1; ROS-reaktivne molekule kisika; PKC-protein kinaza C; ER-endoplazmatska mrežica; TZD-tiazolidindioni; AP-1-aktivator proteina 1; JNK-Jun amino-terminalna kinaza; NF- κ B-nuklearni faktor κ B

Izvor: Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. *Inflammation and insulin resistance. J Clin Invest. 2006 116(7):1793-1801*

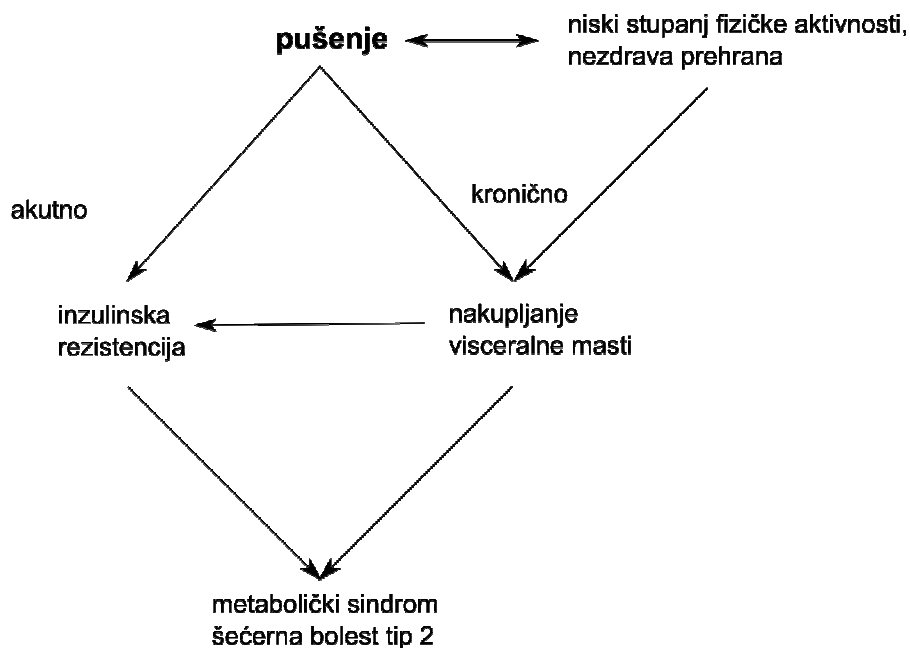
Dugotrajna izloženost slobodnim masnim kiselinama (SMK), osim poticanja inzulinske rezistencije, ima i citostatički i proapoptotički učinak na β -stanice gušterače. Citostatičko djelovanje je vjerojatno posljedica SMK induciranom redukcijom metabolizma glukoze u otočiću. Proapoptotičko djelovanje je većinom posredovano kaspazama, djelomično ovisno o ceramidnom putu i možda regulirano Bcl-2 [41].

Navedeni poremećaji su u velikoj mjeri reverzibilni jer smanjenjem tjelesne mase dolazi do sniženja vrijednosti koncentracije glukoze u krvi prema normalnim vrijednostima.

1.1.2.2 Pušenje

Pušenje cigareta doprinosi nastanku šećerne bolesti što potvrđuju rezultati nedavno objavljene metaanalize 25 prospektivnih kohortnih istraživanja u kojima je ukupan broj sudionika bio 1.2 milijuna. Tijekom trajanja studija (5-30 godina) zabilježeno je 45 844 slučajeva novonastale šećerne bolesti. Pušači su imali veći rizik razvoja dijabetesa tipa 2 od nepušača (RR 1.4, 95% CI 1.3-1.6) [42].

Prema rezultatima *Physicians' Health Study* u SAD-u rizik nastanka šećerne bolesti tipa 2 raste povećanjem broja popušanih cigareta dnevno i tijekom godina [43]. Pasivno pušenje također predstavlja rizični faktor nastanka dijabetesa tipa 2 [44, 45]. Pušenje je povezano s povećanim nakupljanjem visceralne masti, većim omjerom struka i bokova te inzulinskom rezistencijom [46] (Slika 5). Povezanost pušenja i centralne pretilosti može djelomično biti objašnjena niskom tjelesnom aktivnošću i nezdravom prehranom koje se često susreću u pušača.



Slika 5. Veza između pušenja, inzulinske rezistencije, akumulacije visceralne masti i dijabetesa tipa 2

Izvor: Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. Am J Clin Nutr. 2008 87(4):801-809

Učinak prestanka pušenja na rizik nastanka dijabetesa je varijabilan i može ovisiti o individualnim faktorima pacijenta. Prestanak pušenja može smanjiti rizik dijabetesa smanjujući sistemsku upalu. S druge strane, prestanak pušenja je često povezan s povećanjem tjelesne mase, koje će povećati rizik dijabetesa [47]. Povoljan učinak prestanka pušenja očituje se otprilike pet godina poslije prestanka pušenja, a rizik se

izjednačuje s nepušačima tek nakon 20 godina. Prestanak pušenja treba biti praćen dodatnim pozitivnim intervencijama u način života poput mršavljenja i povećanja fizičke aktivnosti ukoliko se želi smanjiti rizik nastanka šećerne bolesti.

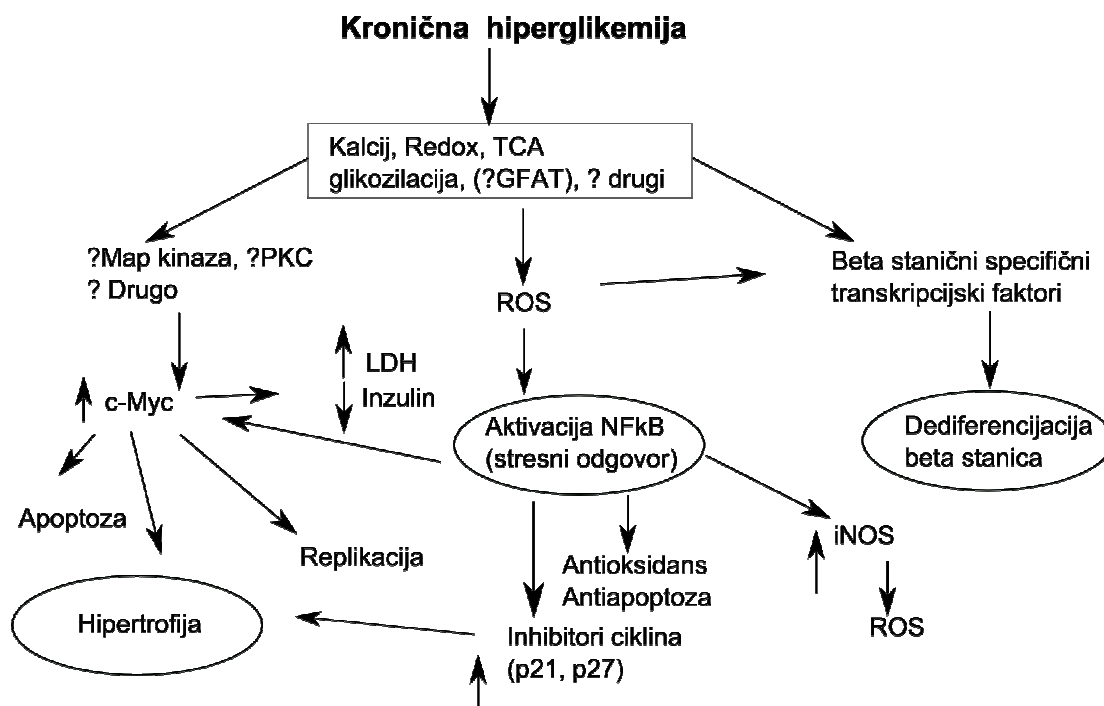
1.1.3 Razvoj i komplikacije šećerne bolesti

Inzulinska rezistencija i poremećeno lučenje inzulina su neovisni prethodnici i prediktori šećerne bolesti u genetski predisponiranih pojedinaca [48]. Rano u prirodnom razvoju dijabetesa tipa 2 povećava se masa β -stanica te proizvodnja i lučenje inzulina. Kada se masa β -stanica više ne može povećati i sekrecija inzulina postane nedostatna dolazi do hiperglikemije.

Produljena izloženost β -stanica čak i blagoj hiperglikemiji je štetna. Hiperglikemija uzrokuje progresivan gubitak ekspresije gena za lučenje inzulina, redukciju ključnih transkripcijskih faktora uključenih u nastanak i diferencijaciju beta stanica (uključujući pankreas-duodenum homeobox faktor-1 (PDX-1)) te istovremeno povećanje ekspresije faktora uključenih u hipertrofiju β -stanica (uključujući cMyc – potentni transkripcijski faktor uključen u rast i apoptozu β -stanica) [49]. Hipertrofirane beta stanice su podložnije apoptozi.

PDX-1 je esencijalan za razvoj gušterače i održavanje funkcije β -stanica. PDX-1 sudjeluje u transkripciji gena koji sudjeluju u regulaciji glukoze i sintezi inzulina, a veže se za promotor inzulina, transportera glukoze 2 i glukokinaze te regulira njihovu ekspresiju.

Posljedice kronične hiperglikemije su dediferencijacija i hipertrofija beta stanica te aktivacija gena stresa (Slika 6).

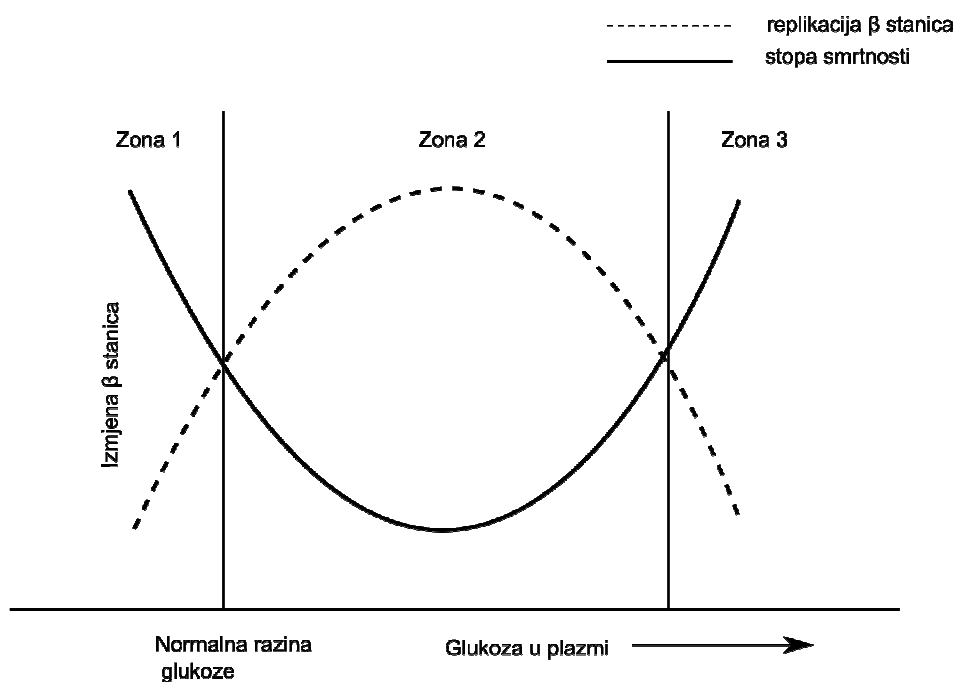


Slika 6. Prikaz učinka kronične hiperglikemije na β -stanice gušterače u dijabetesu

TCA- triklorooctena kiselina; GFAT- glutamin: fruktoza-6 fosfat amidotransferaza; MAP kinaza- mitogenom aktivirana protein kinaza; PKC- protein kinaza C; ROS- reaktivne molekule kisika; NF- κ B-nuklearni faktor κ B; iNOS- inducibilna izoforma sintetaze dušikovog oksida

Izvor: Del Prato S, Wishner WJ, Gromada J, Schluchter BJ. Beta-cell mass plasticity in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2004 6(5):319-331

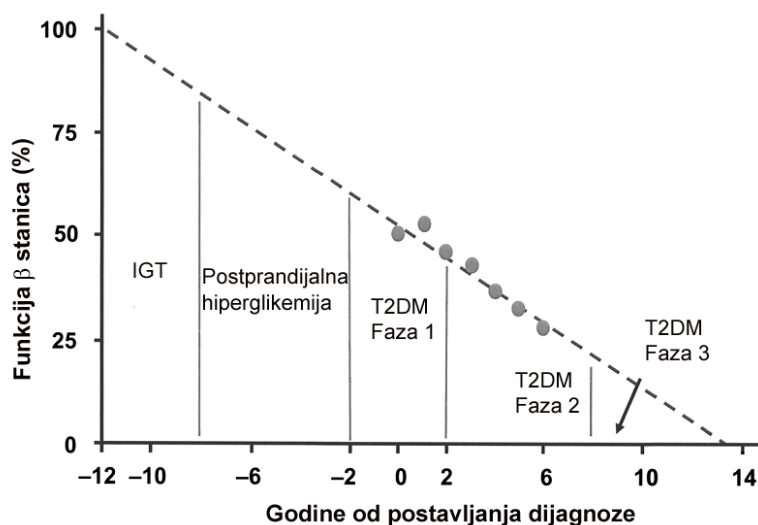
Finegood i Topp su pokazali da glukoza može uzrokovati neravnotežu između replikacije i smrti β -stanica [50]. Kada je koncentracija glukoze ispod normalnih vrijednosti smrt β -stanica je veća od njihove replikacije (zona 1). Porastom koncentracije glukoze raste stopa replikacije stanica, povećava se masa β -stanica i lučenje inzulina kako bi se razina glukoze smanjila prema normalnim vrijednostima (zona 2). Međutim, kako glukoza u krvi raste smrt beta stanica postaje veća od replikacije te se smanjuje masa beta stanica, a glikemija raste (zona 3) (Slika 7).



Slika 7. Učinak koncentracije glukoze u krvi na stopu replikacije i smrti β-stanica

Izvor: Finegood DT, Topp BG. Beta-cell deterioration-prospects for reversal or prevention. *Diabetes Obes Metab.* 2001 3 (Suppl 1):S20-27) (figure 4 iz Del Prato S, Wishner WJ, Gromada J, Schluchter BJ. Beta-cell mass plasticity in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2004 6(5):319-331

Prema podacima *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) u vrijeme postavljanja dijagnoze šećerne bolesti funkcionalno je samo oko 50 % β-stanica (Slika 8) [51], a njihov gubitak je progresivan. Smanjenje funkcije beta stanica počinje čak dvanaest godina prije postavljanja dijagnoze šećerne bolesti, ako se pretpostavi da je gubitak funkcije beta stanica linearan kroz vrijeme.



Slika 8. Progresija šećerne bolesti tipa 2 prati smanjenje funkcije β stanica

IGT- oštećena tolerancija glukoze; T2DM-tip 2 šećerne bolesti

Izvor: Stolar M. *Glycemic control and complications in type 2 diabetes mellitus. Am J Med. 2010 123(3 Suppl)(S3-11. Review)*

Dijabetes karakteriziraju akutne metaboličke i kasne komplikacije na velikim i malim krvnim žilama, živcima te bazalnim membranama različitih tkiva. Morbiditet u dijabetesu je posljedica makrovaskularne (ateroskleroza – koronarna bolest, cerebrovaskularna bolest, periferna arterijska bolest) i mikrovaskularne (retinopatija, nefropatija, neuropatija) bolesti. Kako je postavljanje dijagnoze dijabetesa često odgođeno, u vrijeme postavljanja dijagnoze već su prisutne mikrovaskularne komplikacije, a mnogi bolesnici imaju dokaz jasne ateroskleroze (preboljeli infarkt miokarda, ishemijske promjene na EKG-u ili perifernu vaskularnu bolest).

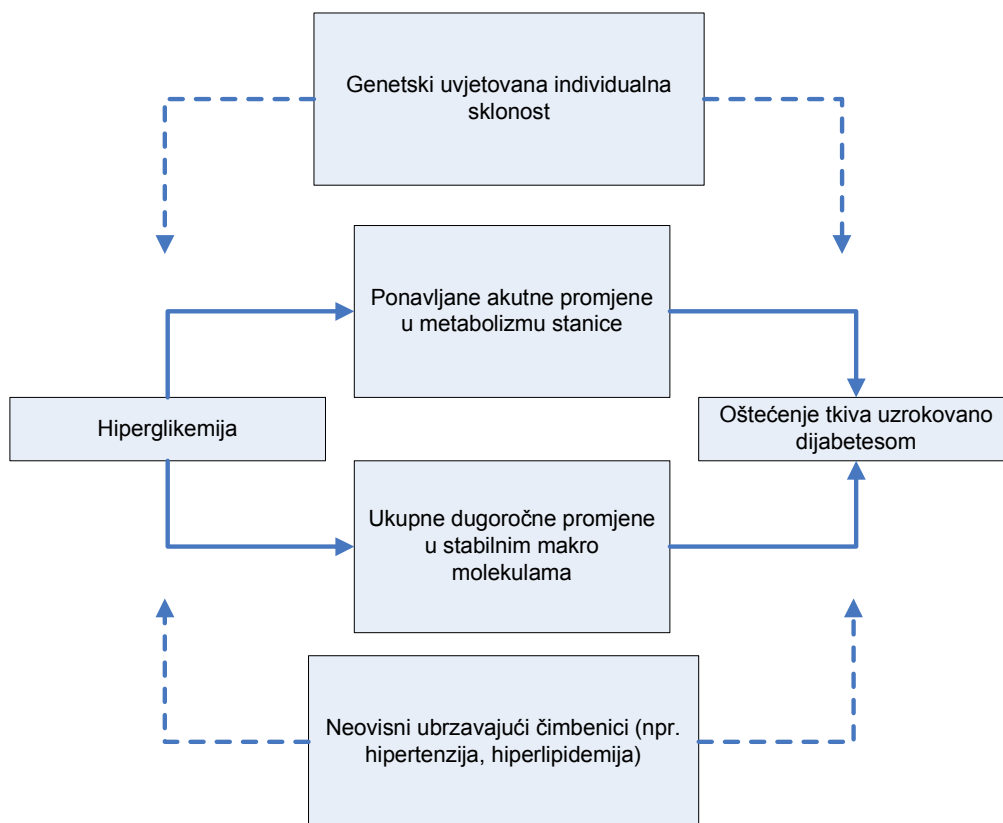
Tijekom povijesti se vjerovalo da mikrovaskularne komplikacije dijabetesa nastaju tek nakon 10 do 15 godina aktivne bolesti. Međutim, sve je jasnije da razvoj komplikacija može početi pri manjim koncentracijama glukoze ili tijekom sporadičnih povišenja glukoze prije nego se trajno postigne dijagnostički prag za dijabetes tipa 2. Prevalencija dijabetičke neuropatije se značajno povisuje progresijom od normalnog podnošenja glukoze (NGT) preko povećane glikemije natašte (IFG) i oštećene tolerancije glukoze (IGT) do šećerne bolesti tipa 2. Sukladno navedenom, istraživanje *Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases/Cooperative Research in the Region of Augsburg (MONICA/KORA) S2 i S3* pronašlo je da 7.4%, 11.3%, 13%, i 28% bolesnika s NGT, IFG, IGT i dijabetesom (92% ih je imalo tip 2 dijabetesa) ima polineuropatiju [52]. Sličan postupan porast prevalencije je zabilježen i s albuminurijom, koja je odraz

nefropatije. Prevalencija mikroalbuminurije iznosila je 8.3% i 9.9% u bolesnika s IFG i IGT, 15.4% u bolesnika s novootkrivenim dijabetesom, a najviša je bila u bolesnika s dugogodišnjom šećernom bolesti oko 26.5% [53].

Slični podatci vrijede i za makrovaskularne komplikacije šećerne bolesti. Naime, metaregresijska analiza nekoliko longitudinalnih studija ustanovila je linearnu povezanost između vrijednosti glukoze natašte i poslije obroka i kardiovaskularne bolesti, s tim da se rizik nastanka kardiovaskularne bolesti protezao i u nedijabetičke vrijednosti glikemije. Rizik je bio nešto veći za glukozu poslije obroka nego glukozu natašte (relativni rizik 1.58 [95% CI 1.19 - 2.10] vs. 1.33 [95% CI 1.06 - 1.67]) [54].

Učestalost komplikacija se povećava vremenom. Progresija komplikacija može biti usporena, ali vjerojatno ne zaustavljena, intervencijama poput agresivnog zbrinjavanja glikemije, laserske terapije retinopatije i primjene inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE) ili blokatora angiotenzinskih receptora (ARB). Kako su mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije moguće i prije nego se zadovolje dijagnostički kriteriji za dijabetes, moguće je započeti antidijabetičko liječenje prije progresije predijabetesa u dijabetes u pacijenata koji imaju znakove glikemijskih komplikacija. U usporedbi s nedijabetičarima, muškarci i žene s dijabetesom imaju skraćen životni vijek (sedam do osam godina)[55].

Prema podacima *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) i UKPDS hiperglikemija je inicijator oštećenja tkiva, a genetička podložnost i neovisni faktori poput hipertenzije i hiperlipidemije modificiraju proces oštećenja ciljnih organa (Slika 9)[56].



Slika 9. Hiperglikemijom uzrokovano oštećenje tkiva

Izvor: Brownlee M. *The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes.* 2005 54(6):1615-1625

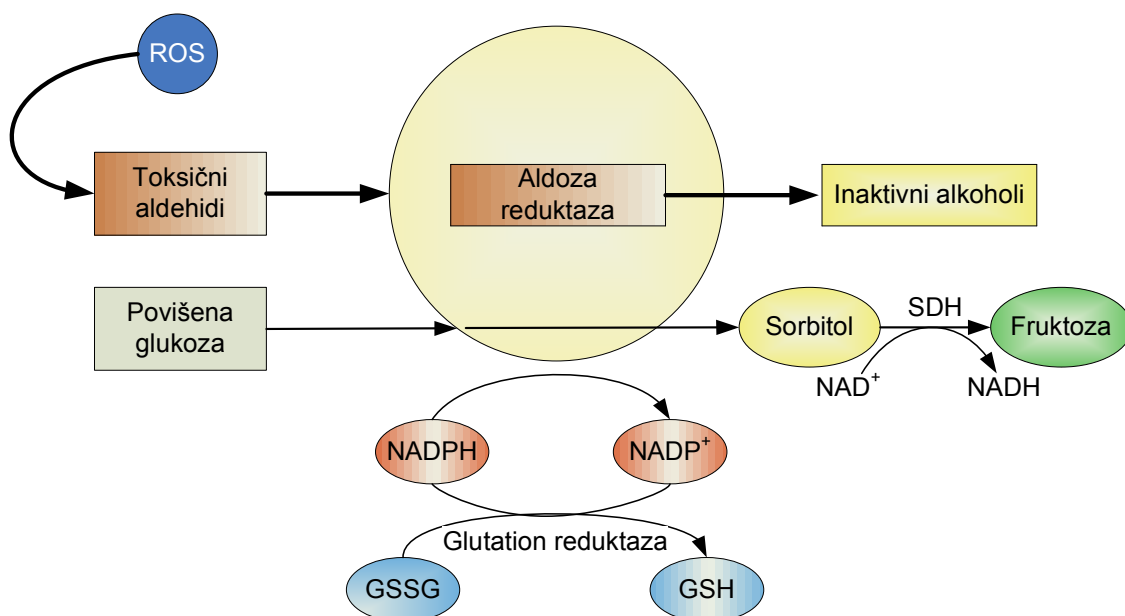
Stanice koje su najviše podložne oštećenju hiperglikemijom su kapilarne endotelne stanice mrežnice, mezangijske stanice bubrežnih glomerula, neuroni i Schwannove stanice perifernih živaca. Te stanice imaju izrazito velik rizik oštećenja jer ne mogu regulirati tj. smanjiti unos glukoze u stanicu tijekom hiperglikemije zbog čega raste razina glukoze unutar stanice. Povišena unutarstanična razina glukoze dovodi do oštećenja stanica na nekoliko načina. Gabbay i suradnici su 1966. godine prvi pokazali da je poliolski metabolički put značajan za razvoj dijabetičke neuropatije. Desetak godina kasnije je ustanovljena važnost kasnih produkata glikozilacije (AGE), a u kasnim 1980-tim aktivacija izoformi PKC. U kasnim 1990-tima je otkrivena uloga heksozaminskog puta u nastanku dijabetičkih komplikacija.

1.1.3.1 Povećana aktivnost poliolskog metaboličkog puta

Poliolski metabolički put (Slika 10) temelji se na djelovanju enzima aldoza-reduktaze. U normalnim okolnostima aldoza-reduktaza reducira toksične aldehide u inaktivne alkohole. Kada razina glukoze u stanici postane previsoka navedeni enzim ju reducira u sorbitol koji dalje može biti oksidiran u fruktozu djelovanjem sorbitol dehidrogenaze (SDH). U procesu reduciranja unutarstanične glukoze u sorbitol konzumira se kofaktor

NADPH, koji je esencijalan kofaktor za regeneraciju važnog unutarstaničnog antioksidansa - reduciranog glutaciona. Smanjujući razinu reduciranog glutaciona poliolni metabolički put povećava podložnost stanice oksidativnom stresu.

Važnost poliolnog metaboličkog puta vidljiva je iz rezultata istraživanja na psima s dijabetesom Engermana i suradnika [57]. Nakon pet godina psi s dijabetesom su imali značajno smanjenje brzine provođenja impulsa motoričkim živcima. Brzina provođenja impulsa živcima je bila očuvana u pasa koji su bili liječeni inhibitorima aldoza reduktaze.



Slika 10. Poliolski metabolički put i uloga hiperglikemije

ROS-reaktivne molekule kisika; SDH-sorbitol dehidrogenaza; NAD-nikotinamid adenin dinukleotid; NADP-nikotinamid adenin dinukleotid fosfat; GSSG-glutation disulfid; GSH-glutation u reduciranom stanju

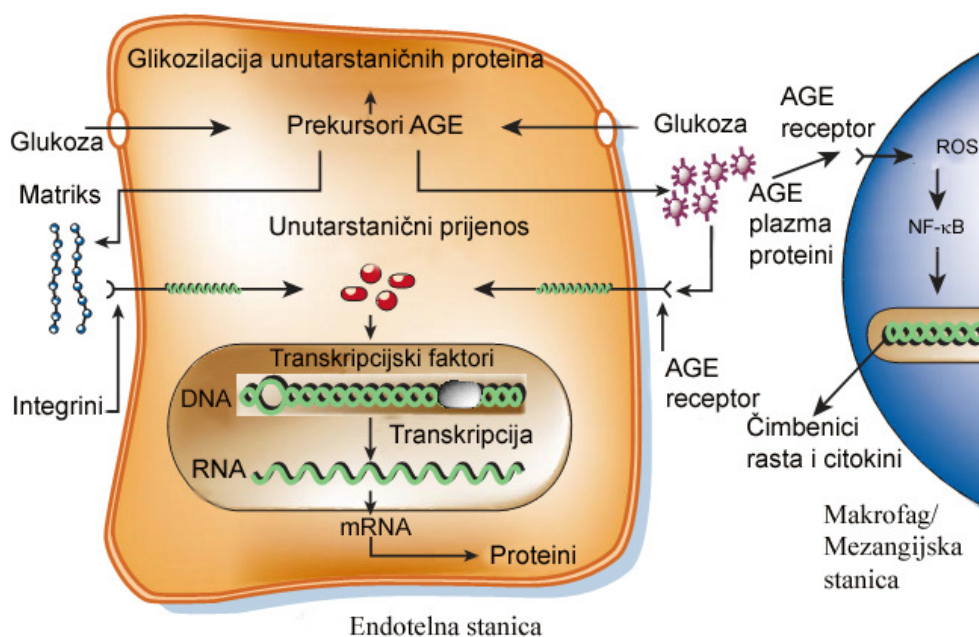
Izvor: Brownlee M. *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature.* 2001 414(6865):813-820.

1.1.3.2 Povećana unutarstanična proizvodnja kasnih produkata glikozilacije - AGE

Unutarstanična proizvodnja AGE prekursora može oštetiti stanicu trima mehanizmima (Slika 11). Prvi mehanizam je modifikacija intracelularnih proteina uključujući i proteine uključene u regulaciju transkripcije gena. Drugi mehanizam se temelji na mogućnosti difuzije AGE prekursora iz stanice i modificiranja molekula izvanstaničnog matriksa. Posljedica je promjena signalizacije između matriksa i stanice što uzrokuje staničnu disfunkciju [58]. Treći mehanizam se temelji na difuziji AGE prekursora iz stanica i njihovo vezanje na cirkulirajuće proteine, poput albumina. Takvi modificirani cirkulirajući

proteini se vežu za AGE receptore. Aktivacijom RAGE započinje proizvodnja proupalnih citokina i čimbenika rasta koji mogu dovesti do promjena na krvožilju.

Inhibicijom nastanka AGE aminogvanidinom može se spriječiti proliferacija endotelnih stanica i značajno smanjiti propadanje pericita čime se sprječava nastanak dijabetičke retinopatije [59].



Slika 11. Povećana proizvodnja AGE

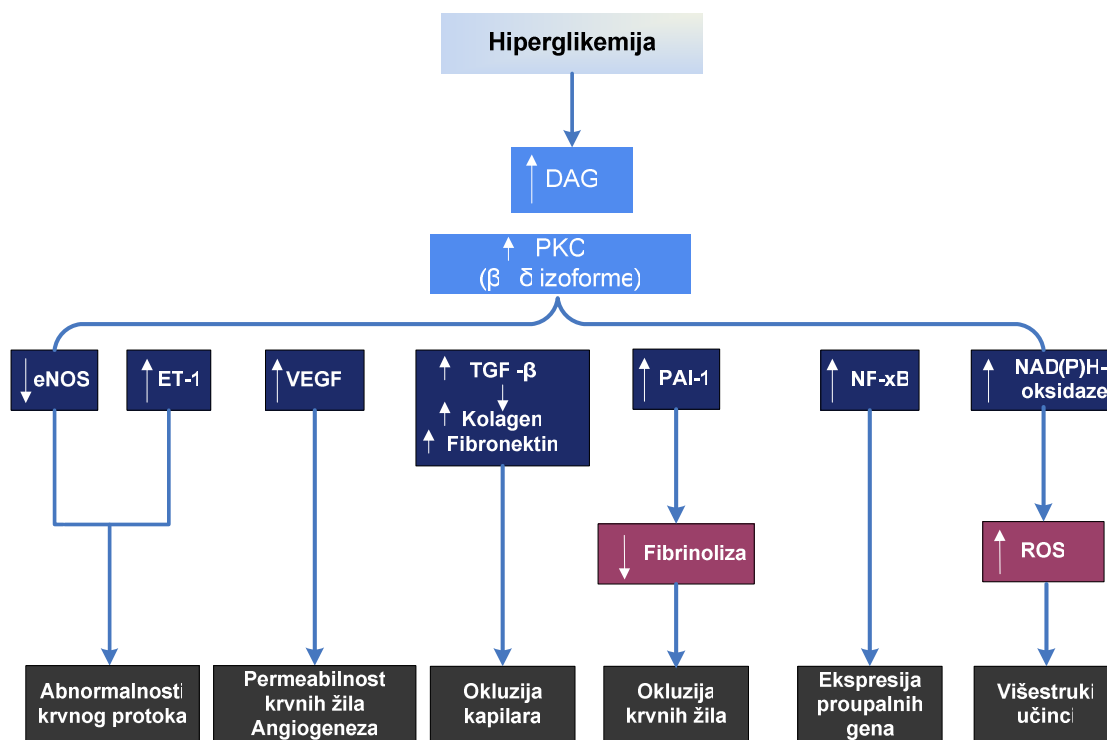
DNA-deoksiribonukleinska kiselina; RNA-ribonukleinska kiselina; mRNA-glasnička ribonukleinska kiselina; AGE-kasni produkti glikozilacije; ROS-reaktivne molekule kisika; NF-κB-nuklearni faktor κB

Izvor: Brownlee M. *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature.* 2001 414(6865):813-820.

1.1.3.3 Aktivacija protein kinaze C

Hiperglikemija unutar stanice povećava sintezu diacilglicerola (DAG) koji aktivira izoforme protein kinaze C, -β, -δ i -α. Aktivirana protein kinaza C ima brojne učinke na ekspresiju gena; suprimirana je ekspresija tzv. dobrih, a povećana loših gena (Slika 12). Aktivacija metaboličkog puta protein kinaze C dovodi do brojnih promjena na krvnim žilama uključujući promjene protoka krvi, povećanu permeabilnost krvnih žila, nastanak novih krvnih žila i sklonost okluziji krvnih žila. Također je povećana ekspresija proupalnih gena i proizvodnja reaktivnih molekula kisika.

Istraživanja provedena na laboratorijskim životinjama su pokazala da se inhibicijom PKC može spriječiti nastanak ranih promjena u mrežnici i bubregu miševa s dijabetesom [60, 61].



Slika 12. Posljedice hiperglikemijom inducirane aktivacije PKC

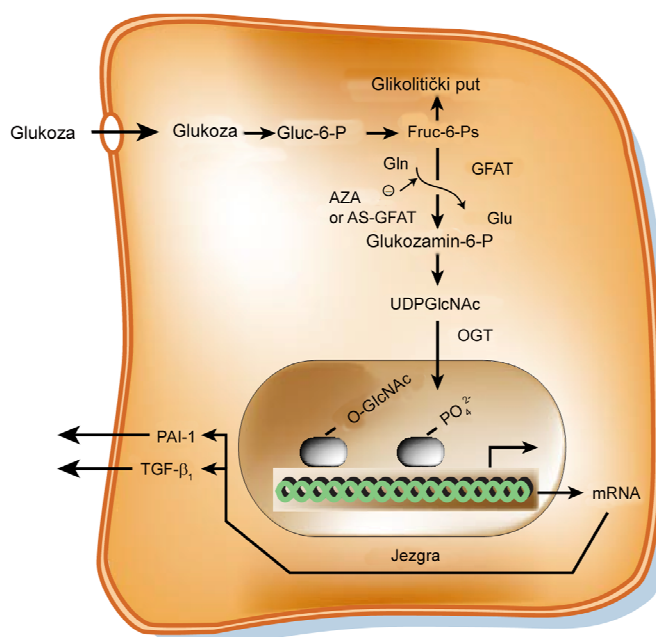
DAG-diacilglicerol; PKC-protein kinaza C; eNOS-endotelna sintetaza dušikovog monoksida; ET-1-endotelin 1; VEGF-vaskularni endotelni čimbenik rasta; TGF- β -transformirajući čimbenik rasta β ; PAI-1-inhibitor aktivatora plazminogena 1; NF- κ B-nuklearni faktor κ B; NAD(P)-nikotinamid adenin dinukleotid (fosfat); ROS-reaktivne molekule kisika

Izvor: Brownlee M. *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications*. Nature. 2001 414(6865):813-820.

1.1.3.4 Povećana aktivnost heksozaminskog metaboličkog puta

Pri povišenoj unutarstaničnoj razini glukoze povećana je aktivnost i heksozaminskog metaboličkog puta (Slika 13). Većina unutarstanične glukoze se metabolizira glikolizom. Međutim dio fruktoza-6-fosfata ulazi u signalni put u kojem ga enzim glutamin: fruktoza-6 fosfat amidotransferaza (GFAT) pretvara u glukozamin-6 fosfat i u konačnici u UDP (uridin difosfat) N-acetilglukozamin. N-acetilglukozamin se veže na serinske i treoninske ostatke transkripcijskih faktora što dovodi do promjena u genskoj ekspresiji. Na slici 13 je prikazana modifikacija transkripcijskog faktora Sp1 koja uzrokuje povećanu ekspresiju transformirajućeg čimbenika rasta β_1 (TGF β_1) i PAI-1, koji imaju nepovoljan učinak na krvne žile.

Heksozaminski metabolički put ima važnu ulogu u hiperglikemijom induciranoj abnormalnosti ekspresije gena glomerularnih stanica [62] i hiperglikemijom inducirane disfunkcije kardiomiocita u staničnoj kulturi [63]. U aterosklerotskim plakovima karotidnih arterija osoba s dijabetesom tipa 2 nađena je povišena modifikacija proteina uslijed pojačane aktivnosti heksozaminskog puta [64].

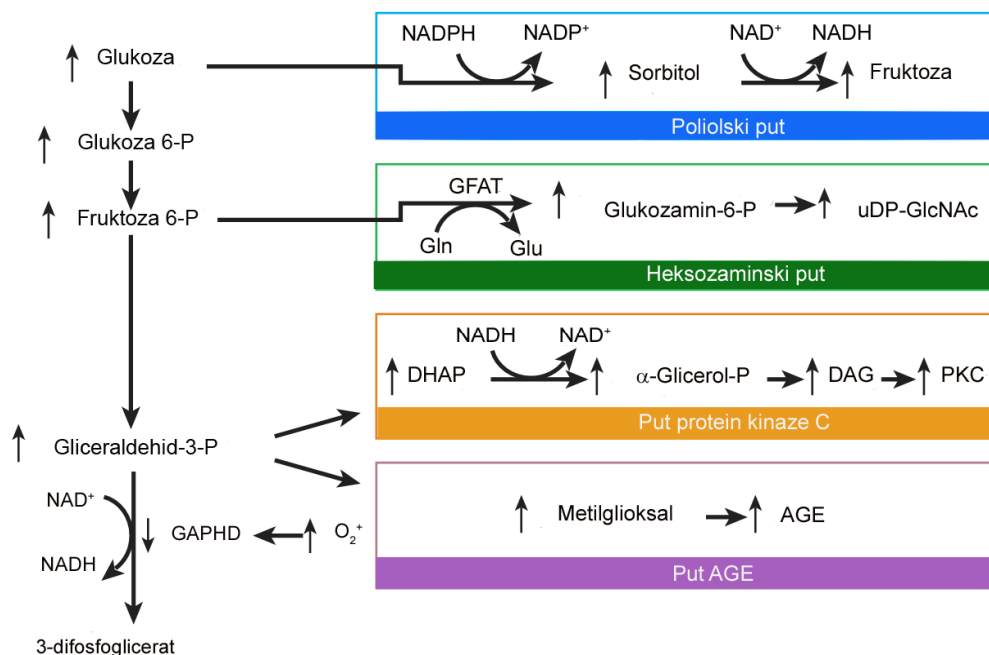


Slika 13. Hiperglikemija povećava aktivnost heksozaminskog metaboličkog puta

GFAT-glutamin: fruktoza-6 fosfat amidotransferaza; PAI-1-inhibitor aktivatora plazminogena 1; TGF- β_1 -transformirajući čimbenik rasta β_1 ; mRNA-glasnička ribonukleinska kiselina

Izvor: Brownlee M. *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature. 2001 414(6865):813-820.*

Poveznica sva četiri navedena mehanizma – povećane aktivnosti poliolskog i heksozaminskog metaboličkog puta, povećane proizvodnje AGE i indukcije aktivacije protein kinaze C jest povećana proizvodnja superoksida (reaktivnih molekula kisika) u mitohondrijskom elektronskom transportnom lancu. Nastankom hiperglikemije u ciljnim stanicama dijabetičkih komplikacija povećava se proizvodnja reaktivnih molekula kisika u mitohondriju. ROS uzrokuje pucanje lanaca nuklearne DNA, a njen popravak se vrši putem poli (adenozin difosfat [ADP]-riboza) polimeraze (PARP). PARP modificira aktivnost gliceralehid 3-fosfat dehidrogenaze (GAPDH) tako da ju smanjuje. Inhibicijom GAPDH onemogućena je pretvorba gliceralehid - 3 fosfata u 1,3 - difosfoglicerat zbog čega se povećava razina intermedijarnih spojeva iznad navedene enzimske reakcije (Slika 14). Gliceralehid – 3 fosfat aktivira dva metabolička puta: proizvodnju AGE i aktivaciju PKC. Povećava se razina fruktoza -6- fosfata koja ulazi u heksozaminski metabolički put te razina glukoze koja povećava protok kroz poliolski metabolički put.



Slika 14. Prekomjerna proizvodnja superoksida u mitohondriju aktivira četiri glavna metabolička puta odgovorna za oštećenje tkiva hiperglikemijom inhibicijom GAPDH

NAD-nikotinamid adenin dinukleotid; NADP-nikotinamid adenin dinukleotid fosfat; GFAT-glutamin: fruktoza-6 fosfat amidotransferaza; DHAP-dihidroksiaceton fosfat; AGE- kasni produkti glikozilacije

Izvor: Brownlee M. *Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications*. Nature. 2001 414(6865):813-820.

Iz svega navedenog je razvidno da je hiperglikemija najvažnija u nastanku dijabetičkih mikrovaskularnih komplikacija. Međutim, hiperglikemija nema ključnu ulogu u nastanku makrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti što je vidljivo i iz podataka UKPDS. Naime, porastom A1C od 5.5 na 9.5% rizik mikrovaskularne bolesti se povećava 10 puta, a makrovaskularne samo 2 puta [65].

Posljedice inzulinske rezistencije imaju veliku ulogu u određivanju rizika kardiovaskularne bolesti, najčešće makrovaskularne komplikacije šećerne bolesti. Inzulinska rezistencija je povezana s povećanim unosom SMK iz adipocita u endotelne stanice arterija u kojima raste oksidacija SMK u mitohondrijima. Oksidacijom SMK nastaju isti elektronski donori (NADH i FADH₂) kao i pri oksidaciji glukoze. Povišena oksidacija SMK uzrokuje prekomjernu proizvodnju reaktivnih molekula kisika u mitohondriju. Kao i slučaju hiperglikemije, SMK-om inducirani porast ROS-a aktivira iste metaboličke puteve koji oštećuju tkiva: AGE, PKC, heksozaminski put. Inhibicija otpuštanja SMK iz adipocita ili inhibicija oksidacije SMK u endotelnim stanicama sprečava povećanu proizvodnju ROS-a i njegove štetne učinke [56].

Prekomjerna proizvodnja superoksida može i izravno inhibirati važne enzime u endotelnim stanicama, poput endotelne sintetaze dušikovog monoksida (eNOS) i prostaciklin sintetaze.

Navedeni podatci podupiru hipotezu da patogeneza mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija počiva na istim mehanizmima.

1.2 Hiperglikemija u teškoj akutnoj bolesti

Hiperglikemija u teškoj akutnoj bolesti je česta, čak uobičajena pojava. Prvi ju je opisao Claude Bernard u devetnaestom stoljeću [66], a dugo se smatrala adaptivnim mehanizmom osiguranja dodatne količine energije organizmu pogođenog teškom bolesti. Opće prihvaćeno stajalište je bilo da je hiperglikemija inducirana stresom u akutno teško bolesnih pacijenata naročito korisna organima koji uvelike ovise o glukozu kao izvoru energije, ali da im za njen unos u stanice nije potreban inzulin (npr. središnji živčani sustav, imunosni sustav, eritrociti).

Hiperglikemija u teškoj akutnoj bolesti može nastati u osoba s ranije poznatom šećernom bolesti ili poremećenim metabolizmom glukoze ili kao prva manifestacija prethodno nedijagnosticirane šećerne bolesti. Međutim često se javlja u bolesnika koji imaju normalan metabolizam glukoze prije i poslije teške akutne bolesti – tzv. stres hiperglikemija [67, 68].

Povišenje koncentracije glukoze tijekom akutne bolesti je posljedica složenih mehanizama koji su dio odgovora organizma na stres i upalnog odgovora. Stres povezan s teškom akutnom bolesti je karakteriziran aktivacijom osi hipotalamus - hipofiza - nadbubrežna žlijezda i otpuštanjem kortizola, hormona koji je glavni medijator stresa, te aktivacijom simpatičkog živčanog sustava. Prisutna je povišena koncentracija noradrenalina, adrenalina, glukagona i hormona rasta. Svi hormoni oslobođeni u stresu imaju hiperglikemijski učinak [69, 70]. Medijatori sistemskog upalnog odgovora, poput IL-1, IL-6 te TNF α , potiču otpuštanje hormona stresa, suprimiraju lučenje inzulina, utječu na prijenos signala nakon vezanja inzulina za receptore [71-75] i dovode do inzulinske rezistencije (djelovanje hormona stresa i proupalnih medijatora prikazano je u tablici 2).

Hormon, citokin	Mehanizam
Glukagon	Povećana glukoneogeneza Povećana glikogenoliza u jetri
Adrenalin	Povećana glukoneogeneza Povećana glikogenoliza u jetri i skeletnom mišiću Povećana lipoliza – povišene slobodne masne kiseline Izravna supresija lučenja inzulina Inzulinska rezistencija – skeletni mišić -> mijenjanjem postreceptorske signalizacije
Noradrenalin	Povećana glukoneogeneza – ali bez izražene hiperglikemije osim uz izrazito visoke koncentracije Povećana lipoliza
Glukokortikoidi	Povećana glukoneogeneza Povećana lipoliza Inzulinska rezistencija – skeletni mišić
Hormon rasta	Povećana glukoneogeneza Povećana lipoliza Inzulinska rezistencija – skeletni mišić
Čimbenik nekroze tumora (TNF α)	Potiće glukoneogenezu Potiće lipolizu Potiće aktivaciju osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda i otpuštanje CRH i ACTH Supresija gena potrebnih za normalno djelovanje inzulina Supresija lučenja inzulina (ovisi o koncentraciji citokina) Inzulinska rezistencija – skeletni mišić -> mijenjanjem postreceptorske signalizacije Inzulinska rezistencija – jetra
IL-1, IL-6	Potiće glukoneogenezu Potiće aktivaciju osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda i otpuštanje CRH i ACTH Supresija lučenja inzulina (ovisi o koncentraciji citokina) Inzulinska rezistencija – skeletni mišić

Tablica 2. Mehanizam djelovanja hormona stresa i citokina u akutnoj bolesti

Posljedice djelovanja hormona stresa i proupalnih citokina očituju se smanjenjem unosa glukoze u masne i mišićne stanice, bez istodobne supresije glukoneogeneze u jetri unatoč povišene koncentracije glukoze u krvi.

Zbog inhibicije beta stanica gušterače citokinima i kateholaminima koncentracija inzulina može biti normalna ili čak snižena [76, 77]. Medicinske intervencije, poput enteralne i parenteralne prehrane, primjene različitih lijekova (kateholamini, glukokortikoidi, takrolimus, ciklosporin, tiazidski diuretici, HAART, fenitoin), infuzija glukoze i hipokalijemije dodatno remete narušenu homeostazu metabolizma glukoze. Povišenju koncentracije glukoze doprinose čak i mirovanje u krevetu te starija životna dob [68].

Tijekom nekoliko zadnjih desetljeća brojna istraživanja su pokazala da je hiperglikemija tijekom teške bolesti povezana s lošijim ishodom liječenja pacijenta. Naime, neovisno o prethodno poznatoj šećernoj bolesti, hiperglikemija se povezuje s povećanim morbiditetom i mortalitetom u raznim bolestima uključujući akutni infarkt miokarda [78-80], cerebrovaskularni incident [81], kongestivno srčano zatajenje [82] i sepsu [83, 84]. Dapače, u nekim studijama povezanost hiperglikemije i nepovoljnog ishoda liječenja bila je izraženija u bolesnika bez ranije poznate dijagnoze šećerne bolesti [78, 82, 84, 85]. Prema nekim istraživanjima čak je i tzv. umjerena hiperglikemija, koncentracija glukoze 7.8 - 11.1 mmol/l pri prijemu, nađena kao neovisni čimbenik smrtnosti nakon akutnog koronarnog sindroma u bolesnika bez ranije postavljene dijagnoze šećerne bolesti [86].

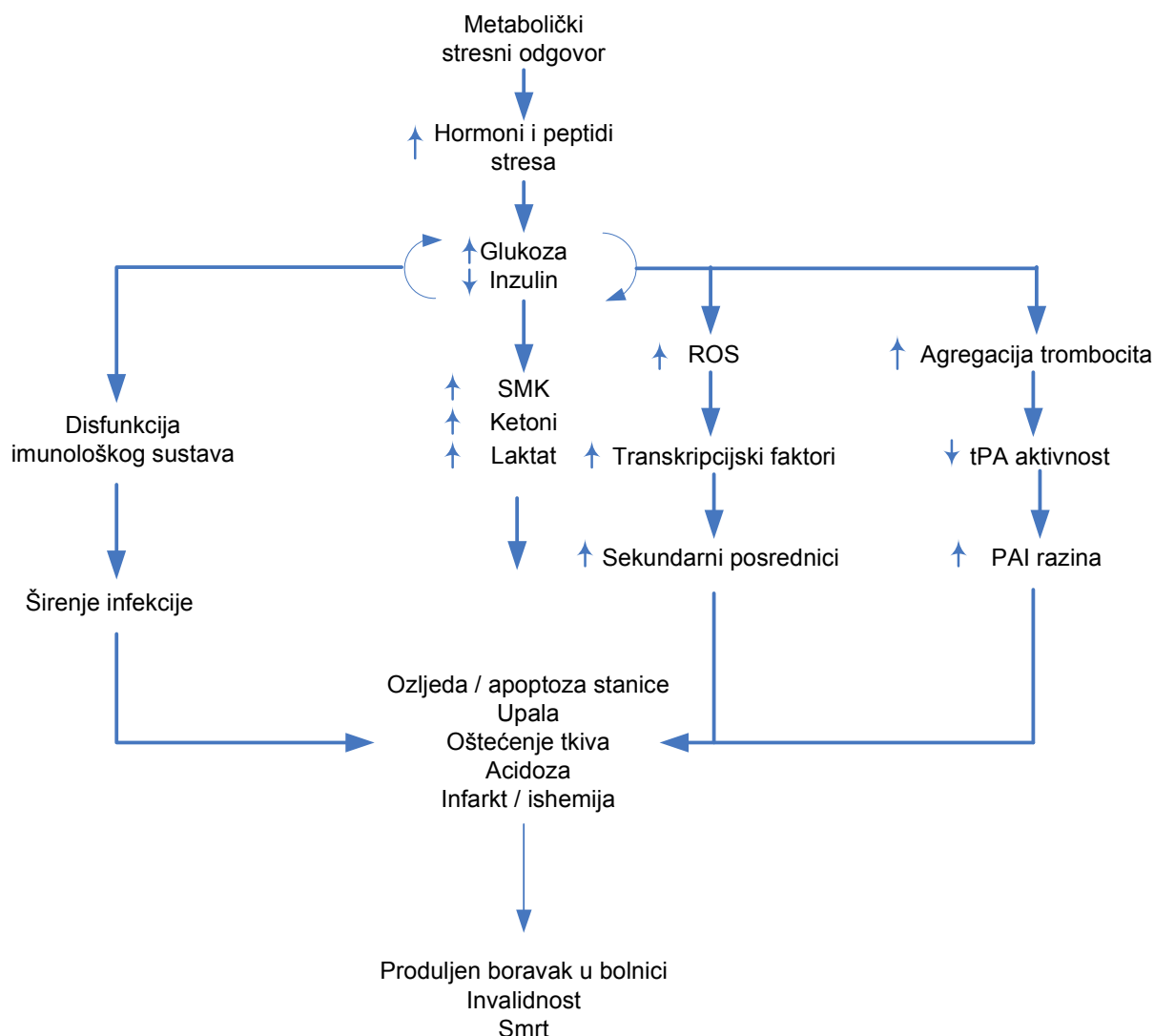
Postoji nekoliko mogućih objašnjenja za činjenicu da je hiperglikemija opasnija za nedijabetičare nego za dijabetičare, premda specifični patofiziološki mehanizmi odgovorni za taj fenomen nisu dobro poznati. Neki hiperglikemični bolesnici bez poznate šećerne bolesti, naročito oni s teškom hiperglikemijom, vjerojatno su već imali dijabetes koji nije niti prikladno prepoznat niti liječen prije hospitalizacije; stoga ti pacijenti mogu predstavljati kohortu s većim rizikom. Nadalje, hiperglikemični pacijenti bez poznate šećerne bolesti se mnogo rjeđe liječe inzulinom nego dijabetičari, čak i kada imaju značajno povišenu koncentraciju glukoze u krvi. S obzirom na moguće povoljne učinke inzulina, ta terapijska razlika može djelomično objasniti razlike u ishodu. Na kraju, moguće je da je viši stupanj stresa (ili težine bolesti) potreban da proizvede sličan stupanj hiperglikemije u bolesnika bez razvijene šećerne bolesti nego u onih s dijagnozom dijabetesa.

1.2.1 Moguće poveznice stresa akutne bolesti, stres hiperglikemije, hipoinzulinemije i lošeg ishoda liječenja bolesnika

Oslobađanje hormona stresa i aktivacija simpatičkog živčanog sustava u teškoj akutnoj bolesti ubrzavaju katabolizam, povećavaju glukoneogenezu i lipolizu. Posljedično dolazi do porasta glukoze u krvi, slobodnih masnih kiselina, ketona i laktata. Porast glukoze oslabljuje sekreciju inzulina mehanizmom glukotoksičnosti [87], što dodatno doprinosi hiperglikemiji.

Circulus vitiosus stresom inducirane hiperglikemije i hipoinzulinemije uzrokuje promjene u funkciji imunološkog sustava i proizvodnji goriva, povećanu agregabilnost trombocita te potiče sintezu medijatora koji uzrokuju daljnju disfunkciju tkiva i organa (Slika 15). Oštećenje tkiva i organa posljedica je kombiniranog djelovanja infekcije,

izravnog štetnog djelovanja SMK, ketona i laktata te oksidativnog stresa i nizvodnih posrednika. Kombinacija hiperglikemije i relativne hipoinzulinemije predstavlja moguće objašnjenje lošeg ishoda liječenja takvih bolesnika.



Slika 15. Veza između hiperglikemije i lošeg ishoda liječenja bolesnika

SMK-slobodne masne kiseline; ROS-reaktivne molekule kisika; tPA-tkivni aktivator plazminogena; PAI-inhibitor aktivatora plazminogena 1

Izvor: Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Circulation 2008;117(12):1610-1619.

1.2.1.1 Hiperglikemija i imunološka funkcija

Povezanost akutne hiperglikemije i infekcije je prepoznata već davno. Disfunkcija fagocita je identificirana kao primarni problem. Studije provedene ili na životinjama bez šećerne bolesti ili na zdravim pojedincima su izvijestile o različitim greškama u funkciji neutrofila i monocita, uključujući adherenciju, kemotaksiju, fagocitozu i ubijanje bakterija [88],[89],[90]. Pokazano je da čak i umjereno povišene vrijednosti glukoze u krvi (GUK > 11.1 mmol/) smanjuju funkciju polimorfonukleara [90].

U zdravih pojedinaca kratkotrajna hiperglikemija tijekom testa oralnog opterećenja glukozom smanjuje broj leukocita, limfocita i svih podtipova limfocita (T, B i NK stanica) [91]. Primjena kontinuirane infuzije inzulina tijekom kardiokirurškog zahvata u nedijabetičkih bolesnika i posljedične bolje kontrole glikemije nakon operacije dovela je do povećanja i broja i funkcije neutrofila u perifernoj krvi [92].

Glikozilacija proteina, aktivacija metaboličkog puta PKC-a te inhibicija glukoza-6-fosfat dehidrogenaze dokazani su kao mogući mehanizmi štetnog djelovanja hiperglikemije na imunološki sustav [90],[93],[94],[95]. Rezultati ranijih istraživanja konzistentno pokazuju da hiperglikemija uzrokuje supresiju imunološkog sustava, a snižavanje koncentracije glukoze poništava disfunkciju imunološke funkcije.

1.2.1.2 Hiperglikemija i tromboza

Akutna hiperglikemija uzrokuje promjene u hemostazi tako da favorizira trombozu [96]. Pokazano je da hiperglikemija povećava agregabilnost trombocita, smanjuje fibrinolitičku aktivnost plazme, snižava razinu aktivatora tkivnog plazminogena te povisuje razinu inhibitora aktivatora plazminogena (PAI-1) [97]. Porast koncentracije IL-6, induciran hiperglikemijom, povezan je s povišenom koncentracijom fibrinogena u plazmi [98]. Nadalje, akutna hiperglikemija tijekom OGTT-a dovodi do povišenja vrijednosti fibrinopeptida A [99], protrombinskih fragmenata (pouzdan marker količine trombina otpuštenog u cirkulaciju) i faktora VII [100]. Dapače, postoji izravna korelacija između koncentracije glukoze natašte i razine faktora VII u plazmi. Porastom koncentracije glukoze u plazmi raste razina faktora VII, a snižavanjem koncentracije glukoze u euglikemične vrijednosti normalizira se razina faktora VII [101].

Iz navedenog je vidljivo da hiperglikemija u stanjima pojačanog stresa dovodi do hiperaktivnosti trombocita i sustava zgrušavanja krvi što može objasniti sklonost trombotičkim događajima tijekom akutne bolesti.

1.2.1.3 Hiperglikemija i upala

Povezanost akutne hiperglikemije i vaskularnih promjena vjerojatno uključuje upalne promjene. Naime, stanična kultura ljudskih mononuklearnih stanica inkubirana u mediju s visokom razinom glukoze (33 mmol/l) tijekom 6 sati proizvodi povećane količine proupalnih citokina IL-6 i TNF- α [98]. Pojačanje upalnog odgovora uzrokovano povišenom koncentracijom glukoze zabilježeno je u masnom tkivu, glatkim mišićnim stanicama krvnih žila i mononuklearnim stanicama [102, 103].

U ljudi, umjereno povišenje glukoze na 15 mmol/l tijekom 5 sati uzrokovalo je povišenje razine proupalnih citokina IL-6, IL-18 i TNF- α [104]. TNF- α , proizveden od strane makrofaga koji se nalaze u srcu, infiltrirajućih leukocita i samih kardiomiocita, doprinosi disfunkciji miokarda i smrti kardiomiocita u ishemijsko-reperfuzijskoj ozljedi, sepsi, kroničnom zatajenju srca i odbacivanju alografta. TNF- α može suprimirati kontraktilnost miokarda i inducirati proizvodnju slobodnih radikala, koji dodatno mogu oštetiti miokard [105]. U ljudi, razina TNF- α je povišena u akutnom infarktu miokarda i korelira s težinom kardijalne disfunkcije [105, 106]. Interleukin-18 je proupalni citokin koji ima aterogena svojstva. Ekspresija IL-18 mRNA je izrazito povišena u nestabilnim aterosklerotskim plakovima, čime je potvrđena uloga IL-18 u destabilizaciji aterosklerotskog plaka koja dovodi do akutnih ishemijskih sindroma [107].

Jedna od najčešće demonstriranih veza između hiperglikemije i markera upale je *in vitro* indukcija proupalnog transkripcijskog faktora NF- κ B povišenom koncentracijom glukoze [108] [109-111]. Akutno opterećenje glukozom dovodi do porasta i drugih proupalnih transkripcijskih čimbenika poput aktivatora proteina 1 (AP-1) i čimbenika ranog odgovora rasta (Egr-1) i gena koji reguliraju ti čimbenici poput gena za matriks metaloproteinaze 2 (MMP-2) i 9 (MMP-9) te tkivnog faktora (TF). Navedeni procesi su važni u rupturi aterosklerotskog plaka i trombozi [112].

1.2.1.4 Hiperglikemija i kardiovaskularni sustav

Akutna hiperglikemija ima brojne štetne učinke na kardiovaskularni sustav. Jedna predložena veza između hiperglikemije i loših kardiovaskularnih ishoda jest učinak akutne hiperglikemije na vaskularni endotel. Uz to što služi kao barijera između krvi i tkiva, vaskularni endotel ima ključnu ulogu u održavanju homeostaze. U zdravom stanju, vaskularni endotel održava vaskulaturu u inaktivnom, relaksiranom, antitrombotskom, antioksidacijskom i antiadhezivnom stanju [113]. Tijekom bolesti vaskularni endotel je izložen disregulaciji, disfunkciji, insuficijenciji i zatajenju. Disfunkcija endotelnih stanica je povezana s povećanom staničnom adhezijom,

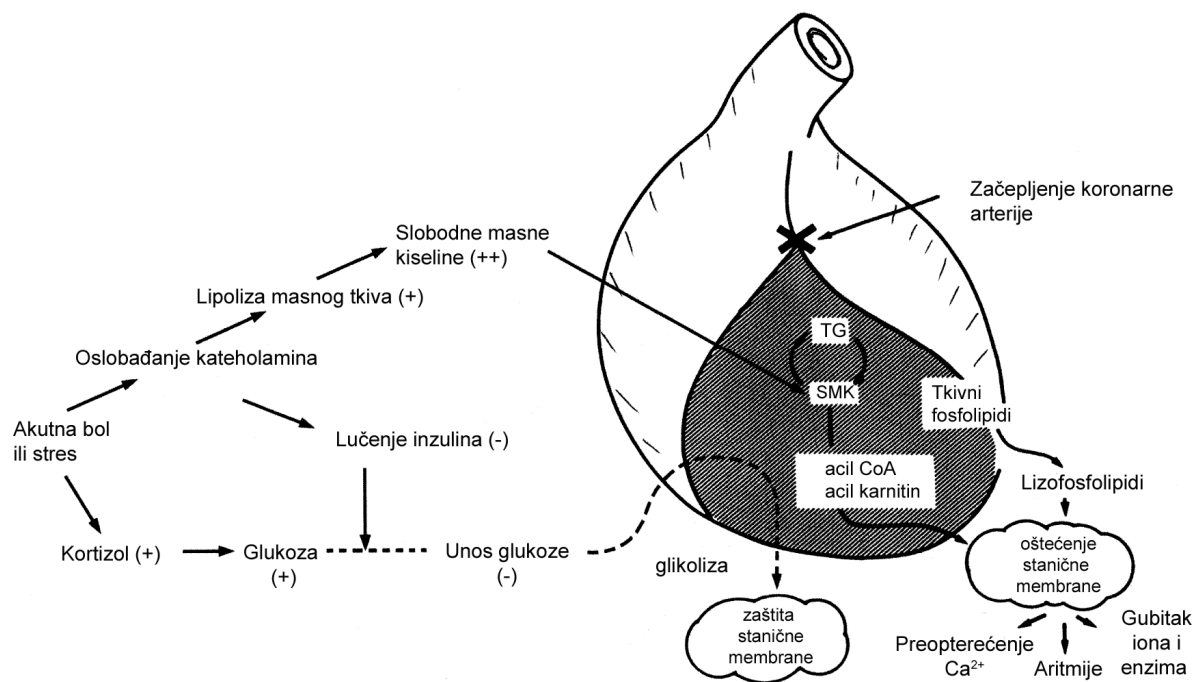
poremećenom angiogenezom, povećanom staničnom permeabilnošću, upalom i trombozom.

Uvriježeno se endotelna funkcija mjeri vazodilatacijom ovisnom o endotelu u području brahijalne arterije. Istraživanja provedena na ljudima koristeći navedenu metodu potvrdila su da akutna hiperglikemija u rasponu od 7.9 do 16.7 mmol/l uzrokuje disfunkciju endotela [114],[115],[116],[117]. Tijekom hiperglikemije zabilježene su promjene u koronarnoj cirkulaciji: smanjuje se kolateralna cirkulacija [118], niža je stopa spontane reperfuzije u bolesnika s infarktom miokarda sa ST elevacijom [119] te je viša incidencija „no reflow“ fenomena nakon uspješne reperfuzije [120].

Hiperglikemija se također povezuje s promjenama krvnog tlaka i elektrofiziološkim promjenama. Naime, na modelu štakora je pokazano da hiperglikemija uzrokuje značajne hemodinamske (povišenje srednjeg arterijskog tlaka) i električne (produljenje QT intervala) promjene, koje se poništavaju korekcijom hiperglikemije [121]. Sličan učinak hiperglikemije je pokazan i na zdravim dobrovoljcima. Marfella i suradnici su pokazali da akutna hiperglikemija (15 mmol/l) uzrokuje značajno povišenje sistoličkog i dijastoličkog tlaka, ubrzanje frekvencije srca te produljuje QT i PR interval [122].

Učinci visoke razine glukoze su bili gotovo u potpunosti spriječeni primjenom glutaciona (antioksidans) i L-arginina (prirodni prekursor dušikovog oksida). U stanju normalne razine glukoze primjena N-4-Nitro-L-arginin metil estera (L-NAME), inhibitora endogene sinteze dušikovog oksida, dovela je do produljenja QT intervala slično kao i povišena razina glukoze. Iz navedenog je zaključeno da povećavajući proizvodnju slobodnih radikala, visoka razina glukoze može smanjiti dostupnost dušikovog oksida ciljnim stanicama inducirajući stanje povišenog vazomotornog tonusa i električnu nestabilnost ventrikula.

Snažna bol i stres bolesnika u akutnom koronarnom sindromu uzrokuje oslobađanje kortizola i snažnu aktivaciju simpatičkog živčanog sustava. Značajno otpuštanje kateholamina potiče lipolizu u masnom tkivu čime raste koncentracija SMK u plazmi i istodobno suprimira djelovanje inzulina čime se smanjuje unos glukoze u miokard (Slika 16). Na taj način SMK postaju glavni energetske supstrat miokarda pogođenog ishemijom. Akutna promjena u ravnoteži opskrbe energetskim supstratima može dovesti do nestabilnosti električnog provođenja kroz miokard što se može očitovati fibrilacijom ventrikula [123].



Slika 16. Ključne metaboličke promjene tijekom akutne ishemije miokarda

TG-trigliceridi; SMK-slobodne masne kiseline; CoA-koenzim A

Prilagođeno prema: Oliver MF. Metabolic causes and prevention of ventricular fibrillation during acute coronary syndromes. *Am J Med.* 2002 112(4):305-311.

1.2.2 Utjecaj kontrole glikemije tijekom teške akutne bolesti na morbiditet i mortalitet

1.2.2.1 Pozitivni učinci inzulina

Mnoge studije govore u prilog povoljnog djelovanja inzulina u akutnoj bolesti. Da li je ta korist posljedica izravnog farmakološkog djelovanja inzulina ili posrednog učinka inzulina na poboljšanje kontrole glikemije, pojačanu glikolizu i suprimiranu lipolizu nije u potpunosti jasno.

Protuupalno djelovanje inzulina pokazano je u staničnim kulturama i u ljudi. Inzulin u staničnim kulturama smanjuje razinu proupalnog transkripcijskog faktora NF- κ B, intercelularne adhezijske molekule 1 (ICAM-1) i monocitnog kemoatraktantnog proteina 1 (MCP-1) [124],[125],[126],[127]. Inzulin također inhibira proizvodnju TNF- α i proupalnog transkripcijskog faktora Egr-1 [128]. U istraživanju na bolesnicima hospitaliziranim u intenzivnoj jedinici nižu razinu CRP-a su imali bolesnici liječeni inzulinom [129]. Sniženje CRP-a je verificirano i u bolesnika koji su tijekom operativnog zahvata aortokoronarnog premoštenja dobivali inzulin uz održavanje normoglikemije [130].

Inzulinska terapija je povezana s poboljšanim fibrinolitičkim profilom u bolesnika s akutnim koronarnim sindromom [131]. Naime, inzulin smanjuje razinu fibrinogena i PAI-1 [132], a smanjuje i agregabilnost trombocita [133]. Inzulin povoljno djeluje i na funkciju endotelnih stanica [134], a stimulacijom otpuštanja dušikovog oksida potiče vazodilataciju [135].

In vitro studije su pokazale da inkubacija stanica u mediju s inzulinom smanjuje oksidativni stres i s njim povezanu apoptozu kardiomiocita [136].

Primjena inzulina tijekom reperfuzije u modelu infarkta srca štakora smanjila je veličinu infarciranog područja za čak 45% u usporedbi s kontrolnom skupinom koja nije dobila inzulin [137]. Navedeni učinak je ostvaren putem Akt i p70s6 kinaze ovisnog signalnog puta i bio je neovisan o koncentraciji glukoze. Istraživanja su pokazala protektivnu ulogu inzulina i u ishemijskom oštećenju mozga, bubrega i pluća [138],[139],[140].

1.2.2.2 Randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja intenzivnog liječenja inzulinom akutno bolesnih pacijenata

Pozitivan učinak inzulinske terapije i sniženja koncentracije glukoze zabilježen je još 1995. godine u bolesnika s dijabetesom koji su dobili infarkt miokarda [141]. DIGAMI 1 (*Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*) studija je

pokazala relativnu redukciju mortaliteta za 29% nakon godinu dana u tzv. intenzivno liječenoj skupini bolesnika (ciljna vrijednost glukoze 7 - 10.9 mmol/l, a postignuta 9.6 mmol/l) (Tablica 3). Smanjenje mortaliteta je naročito bilo izraženo u bolesnika koji su imali nizak kardiovaskularni rizik i koji prije infarkta nisu primali inzulin. Mortalitet nakon tri mjeseca je iznosio 6.5% u intenzivno liječenoj skupini, a 13.5% u kontrolnoj skupini (relativna redukcija mortaliteta 52%), a nakon godinu dana 8.6% u intenzivno liječenoj skupini i 18.0% u kontrolnoj skupini (relativna redukcija mortaliteta 52%).

2001. godina donijela je preokret u tretiranju povišenih vrijednosti glukoze u intenzivnoj jedinici. Tada su belgijski znanstvenici, predvođeni Greet van den Berghe, pokazali da je „striktna“ (eng. „tight“) kontrola glikemije (ciljna vrijednost koncentracije glukoze u krvi 4.4 - 6.1 mmol/l) povezana sa smanjenjem smrtnosti u intenzivnoj jedinici [142]. U istraživanje je bilo uključeno 1548 bolesnika, od kojih je 13% imalo poznatu šećernu bolest. U istraživanju su sudjelovali bolesnici koji su se nakon operativnog zahvata oporavljali u kirurškoj jedinici intenzivnog liječenja. Kardiokirurški zahvat je bila najčešća operacija u navedenoj kohorti. Intenzivna terapija inzulinom smanjila je smrtnost s 8.0% u konvencionalno liječenih bolesnika (primjena inzulina kada je koncentracija glukoze >12 mmol/l i održavanje vrijednosti glikemije 10 - 11.1 mmol/l) na 4.6% ($P < 0.04$) u skupini tzv. intenzivno liječenih bolesnika. Najveću korist od intenzivne inzulinske terapije (IIT) imali su bolesnici čije je zdravstveno stanje zahtijevalo boravak u intenzivnoj jedinici dulji od pet dana: smrtnost konvencionalno liječenih bolesnika iznosila je 20.2%, a intenzivno liječenih 10.6% ($P = 0.005$). Najveće smanjenje smrtnosti je bilo zapaženo u skupini bolesnika s višestrukim zatajanjem organa zbog sepse. Intenzivno liječenje inzulinom smanjilo je ukupnu smrtnost u bolnici za 34%, učestalost infekcija za 46%, nastanak akutnog bubrežnog zatajenja koje zahtijeva nadomjesno liječenje za 41%, srednji broj potrebnih transfuzija koncentrata eritrocita za 50%, polineuropatiju teške akutne bolesti za 44%. Intenzivna inzulinska terapija smanjila je broj bolesnika koji su imali potrebu za produljenom mehaničkom ventilacijom: dvanaest posto bolesnika u konvencionalno liječenoj skupini zahtijevalo je respiratornu potporu dulju od 14 dana, a samo 7.5% bolesnika koji su bili u skupini intenzivnog liječenja inzulinom ($p = 0.003$).

Kako bi ispitali da li intenzivno liječenje inzulinom poboljšava prognozu bolesnika u internističkoj intenzivnoj jedinici za koje se smatra da su teže bolesni i imaju veći rizik smrti od kirurških bolesnika, ista skupina znanstvenika je nekoliko godina kasnije provela slično istraživanje u internističkoj jedinici intenzivnog liječenja [143]. Praćena je kohorta od 1200 bolesnika, od kojih je 203 (17%) imalo od ranije poznatu šećernu

bolest. Prema vrijednostima *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II* (APACHE II) bodovnog sustava bolesnici u internističkoj intenzivnoj jedinici su uistinu bili teže bolesni nego bolesnici u kirurškoj intenzivnoj jedinici; srednja vrijednost APACHE II u internističkoj intenzivnoj jedinici iznosila je 23, a medijana u kirurškoj intenzivnoj jedinici 9. Za razliku od kirurških bolesnika, „striktna“ kontrola glikemije kod internističkih bolesnika nije značajno smanjila smrtnost u bolnici (40% u konvencionalno liječenoj skupini nasuprot 37.3% u intenzivno liječenoj skupini, $P = 0.33$). Kontrola glikemije smanjila je morbiditet (brže odvajanje bolesnika od respiratora, prevencija bubrežne lezije) i skratila duljinu boravka u intenzivnoj jedinici i u bolnici. U navedenom istraživanju mortalitet u intenzivnoj jedinici je ovisio o duljini boravka bolesnika u intenzivnoj jedinici. U populaciji pacijenata hospitaliziranih kraće od tri dana u intenzivnoj jedinici veću smrtnost su imali oni koji su primali intenzivnu terapiju inzulinom nego pacijenti u konvencionalnoj skupini, ali su brojevi bili premali da bi se izveli zaključci o uzročnoj povezanosti. Bolnička smrtnost je smanjena u skupini bolesnika koji su primali IIT i boravili u intenzivnoj jedinici dulje od 3 dana sa 52.5 na 43.0 posto. Može se reći da je 767 (64%) bolesnika imalo korist od intenzivne inzulinske terapije jer su boravili u intenzivnoj jedinici dulje od 3 dana. Koncentracija glukoze je kod svih bolesnika mjerena svaka četiri sata. Češća mjerenja glukoze su obavljena kad god je to nadležna medicinska sestra smatrala opravdanim i kada su postojale velike razlike u vrijednostima glukoze u ranijim mjerenjima. Usprkos čestom određivanju glikemijskog statusa, epizode teške hipoglikemije su ustanovljene u skoro 19% bolesnika u intenzivnoj skupini, a samo u 3% bolesnika liječenih konvencionalnim načinom. Hipoglikemija se najčešće verificirala samo biokemijskim metodama (bez kliničkih znakova). Neovisni čimbenici rizika nastanka hipoglikemije su bili intenzivna inzulinska terapija, hospitalizacija u intenzivnoj jedinici dulja od 3 dana te bubrežno i jetreno zatajenje.

Nakon objave rezultata svog drugog istraživanja, skupina belgijskih znanstvenika učinila je analizu udruženih podataka kirurških i internističkih bolesnika ($n=2,748$). Intenzivna inzulinska terapija je smanjila smrtnost s 23.6 na 20.4% u skupini bolesnika s namjerom liječenja (*intention-to-treat group*) ($n = 2,748$; $P = 0.04$) i s 37.9 na 30.1% u skupini bolesnika s duljim boravkom u intenzivnoj jedinici ($n = 1,389$; $P = 0.002$), s tim da nije bilo značajne razlike u smrtnosti u bolesnika s kraćim boravkom u intenzivnoj jedinici (8.9 vs. 10.4%; $n = 1,359$; $P = 0.4$). Jedino bolesnici s ranije poznatom šećernom bolesti ($n = 407$) nisu imali korist od IIT u smislu smanjenja mortaliteta. Prevencija bubrežne lezije i polineuropatije teške akutne bolesti zahtijevala je da razina glukoze bude isključivo <6.1 mmol/l, a ta je razina ujedno predstavljala najveći rizik

hipoglikemije. Unutar 24 sata od evidentirane epizode hipoglikemije umrla su 3 bolesnika u konvencionalnoj i jedan u skupini IIT ($P = 0.0004$) bez razlika u smrtnosti u bolnici. U preživjelih bolesnika koji su imali epizode hipoglikemije nisu zabilježene trajne neurološke tegobe [144].

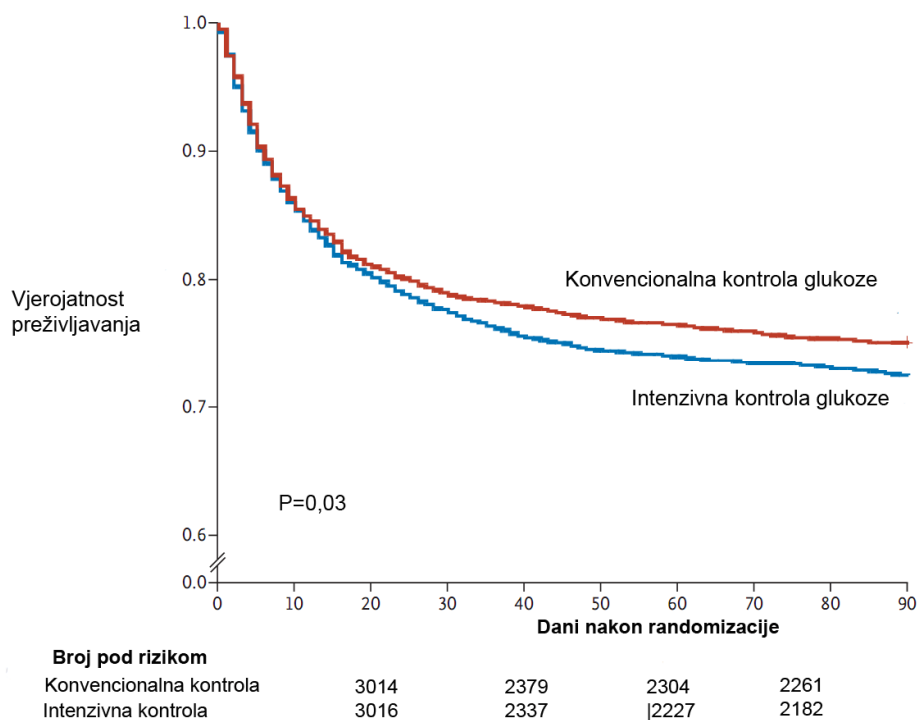
Poslije objave rezultata druge belgijske studije objavljeno je još nekoliko istraživanja koja su ispitivala učinak sniženja koncentracije glukoze inzulinom na preživljenje i morbiditet teško akutno bolesnih pacijenata. Iako su ta istraživanja bila različitog ustroja u usporedbi s istraživanjima u Leuvenu (multicentrična, miješana internističko-kirurška populacija bolesnika) i imala niže postavljene ciljeve glikemije u kontrolnoj skupini, nisu uspjela ponoviti rezultate belgijskih istraživača. Glucontrol i VISEP studije su imale najveći broj ispitanika zbog čega će biti detaljnije opisane, a rezultati ostalih studija sažeto su prikazani u tablici 3.

Glucontrol studija [145] je bila multicentrična studija u kojoj je sudjelovala ukupno 21 intenzivna jedinica. Uključeni su bolesnici u internističkim i kirurškim intenzivnim jedinicama. Bolesnici su bili podijeljeni u dvije skupine ovisno o ciljnim vrijednostima glukoze. Cilj u inzulinom intenzivno liječenoj skupini je postavljen na 4.4 - 6.1 mmol/l, a u konvencionalnoj skupini 7.8 - 10.0 mmol/l. Postignute su vrijednosti od 6.6 mmol/l (IQR 6.0 - 7.2) u intenzivnoj skupini i 8 mmol/l (IQR 7.1 - 9.0) u konvencionalnoj skupini. Iako je kalkulacija veličine uzorka pokazala da je potrebno 1750 bolesnika u svakoj skupini da bi se odredila optimalna razina glukoze kojoj treba težiti u intenzivnoj jedinici, istraživanje je prekinuto nakon 1101 prijema: 445 internistički, 185 hitni kirurški, 336 elektivni kirurški i 85 trauma. Srednja vrijednosti APACHE II bodovnog sustava u danoj populaciji je bila 15. Analizirani su podatci za 542 bolesnika u konvencionalnoj skupini i 536 bolesnika intenzivno liječenih inzulinom. Iako je stopa hipoglikemije bila značajno viša u skupini bolesnika intenzivno liječenih inzulinom (8.7%) nego u kontrolnoj skupini (2.7%, $p < 0.0001$), smrtnost je bila slična 16.7% vs. 15.2%. Iako je zbog ranijeg prekida studija bila premale snage, zaključeno je da dobiveni rezultati nisu pokazali kliničku korist intenzivne inzulinske terapije.

VISEP studija (*The Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis*) [146] je također bila multicentrična studija, koja je obuhvatila bolesnike sa teškom sepsom i septičkim šokom u 18 intenzivnih jedinica akademskih tercijarnih bolnica u Njemačkoj. Istraživanje je trebalo dati odgovor na dva pitanja: ulogu intenzivnog liječenja inzulinom u bolesnika sa sepsom te da li su kristaloidi ili koloidi bolji u volumnoj resuscitaciji. Nakon prve analize sigurnosti, provedene na 488 uključenih bolesnika, prekinuta je intenzivna inzulinska terapija zbog povećanog broja

hipoglikemijskih epizoda. Usporedba između HES-a i Ringer laktata je nastavljena do ukupno 537 bolesnika, kada je ustanovljena značajno viša incidencija bubrežnog zatajenja i trend višeg mortaliteta nakon 90 dana u bolesnika koji su primali HES zbog čega je istraživanje zaustavljeno. Hipertenzija (249 bolesnika, 46.4%), šećerna bolest (163 bolesnika, 30.4%), kronična opstruktivna bolest pluća (82 bolesnika, 14.9%) i srčano zatajenje (80 bolesnika, 14.9%) su bili najčešći komorbiditeti. Pluća (221 bolesnika, 41.2%) i trbuh (207 bolesnika, 38.5%) su bila najčešća sjela infekcije. Srednja vrijednost APACHE II bodovnog sustava u ispitivanoj populaciji je bila 20. Nakon 28 dana nije bilo značajne razlike između dvije skupine u smrtnosti niti u učestalosti zatajenja organa. U konačnici, stopa teške hipoglikemije ($GUK < 2.2$ mmol/l) iznosila je 17% u intenzivno liječenoj skupini bolesnika i 4.1% u konvencionalno liječenoj skupini.

NICE-SUGAR studija (*Normoglycemia in Intensive Care Evaluation - Survival Using Glucose Algorithm Regulation*), posljednja i ujedno najveća (ukupno 6104 ispitanika; 3054 u skupini intenzivne kontrole glukoze i 3050 u skupini konvencionalne kontrole glukoze) u nizu studija koja se bavila pitanjem striktno kontrole glukoze intenzivnom inzulinskom terapijom, završena je 2009. godine. Veličina uzorka je izračunata da detektira 3.8% apsolutnu razliku u mortalitetu (učinak liječenja objavljen u 1. Leuvenskoj studiji) sa snagom 90% i pretpostavkom osnovne smrtnosti od 30%. NICE-SUGAR je bila multicentrična studija kirurških i internističkih intenzivnih jedinica dizajnirana da testira da li striktna kontrola glukoze intenzivnom inzulinskom terapijom (ciljna vrijednost glikemije 4.5 - 6.0 mmol/l) povećava 90-dnevno preživljavanje bolesnika u usporedbi s manje strogom kontrolom glikemije (ciljna vrijednost glikemije 7.8 - 10 mmol/l). Otprilike trećina (37%) uključenih bolesnika bila je hospitalizirana u intenzivnoj jedinici nakon operativnog zahvata, od čega 23% nakon hitnog kirurškog zahvata, a preostali kirurški pacijenti nakon elektivne operacije. Poznatu šećernu bolest je imalo oko 20% bolesnika. Srednja vrijednosti APACHE II je iznosila 21 ± 8 . Nakon 28 dana smrtnost bolesnika u dvije navedene skupine se nije značajno razlikovala; 22.3% u skupini intenzivne kontrole glikemije vs. 20.8% u skupini konvencionalne kontrole ($p=0.17$). Međutim, nakon 90 dana rezultati su bili u potpunoj suprotnosti s rezultatima 1. Leuvenske studije. Naime, u inzulinom intenzivno liječenoj skupini ustanovljen je viši mortalitet (27.5%) nego u konvencionalnoj/ kontrolnoj skupini (24.9%). Slika 17 prikazuje smanjenu vjerojatnost preživljenja nakon 90 dana u skupini intenzivne kontrole glukoze.

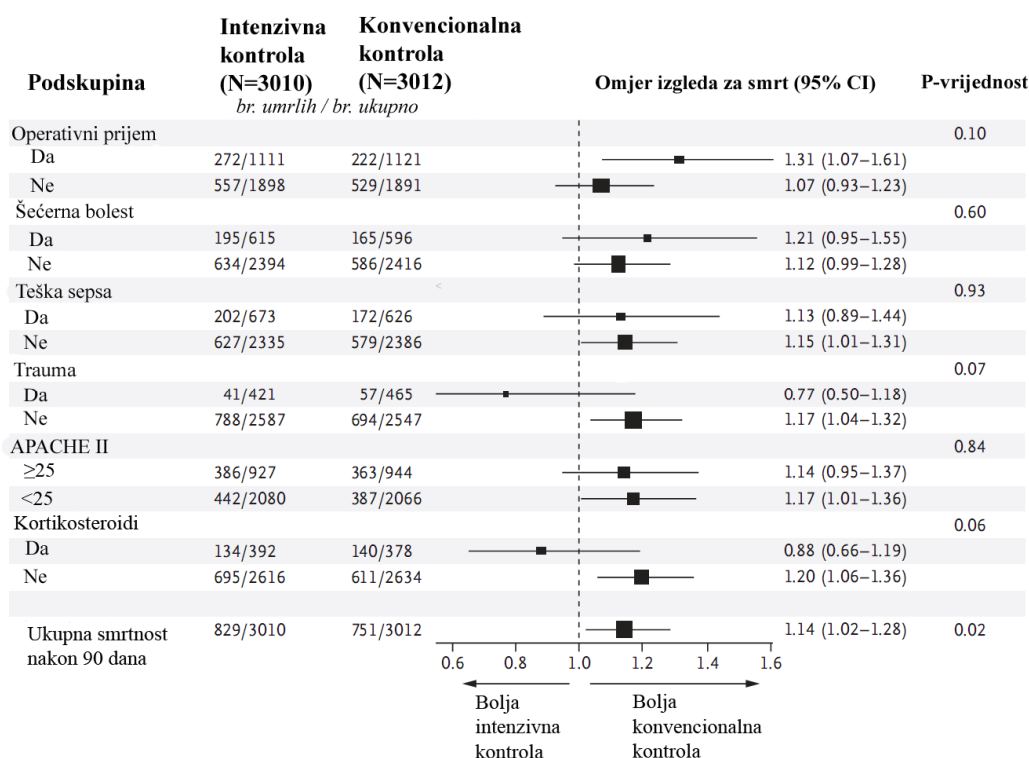


Slika 17. Kaplan–Meier procjena preživljenja

Izvor: Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1283-1297.

S obzirom na 90-dnevnu smrtnost, analiza podskupina nije našla značajnu razliku u učinku liječenja u usporedbi kirurških i nekirurških bolesnika ($P=0.10$), bolesnika sa i bez šećerne bolesti ($P=0.60$), bolesnika sa i bez teške sepse ($P=0.93$) i bolesnika s vrijednostima APACHE II bodovnog sustava većeg i manjeg od 25 ($P=0.84$) (Slika 18). U svim navedenim podskupinama boljom se pokazala konvencionalna kontrola glukoze.

Testovi interakcije su pokazali mogući trend prema grupno specifičnom učinku liječenja u bolesnika s traumom u usporedbi s bolesnicima bez traume ($P=0.07$) i za bolesnike koji su na početku primili kortikosteroide u usporedbi s onima koji nisu dobili kortikosteroide ($P = 0.06$).



Slika 18. Omjer izgleda (i 95% raspon pouzdanosti) za smrt od bilo kojeg uzroka u skupini intenzivne kontrole glikemije u usporedbi s konvencionalnom skupinom, između svih pacijenata i u šest podskupina

Veličina simbola predstavlja relativan broj smrti

Izvor: Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1283-1297

Viša smrtnost u skupini intenzivne kontrole glikemije je većinom bila smrt zbog kardiovaskularnih uzroka, što može značiti da sniženje glukoze inzulinom ima štetne učinke na kardiovaskularni sustav. Teška hipoglikemija je bila češća u inzulinom intenzivno liječenih bolesnika (6.8 vs. 0.5%), međutim niti u jednoj skupini nisu zabilježene dugoročne posljedice hipoglikemije.

Jakosti NICE-SUGAR studije su: velik multicentričan ustroj, robustna statistička analiza, uporaba jednoobraznog i validiranog inzulinskog protokola koji je dosljedno primjenjivan u svim centrima čemu u prilog govori niska učestalost hipoglikemije, širok i vjerojatno reprezentativan spektar akutno teško bolesnih pacijenata i jasno definiran primarni ishod – smrt unutar 90 dana od randomizacije.

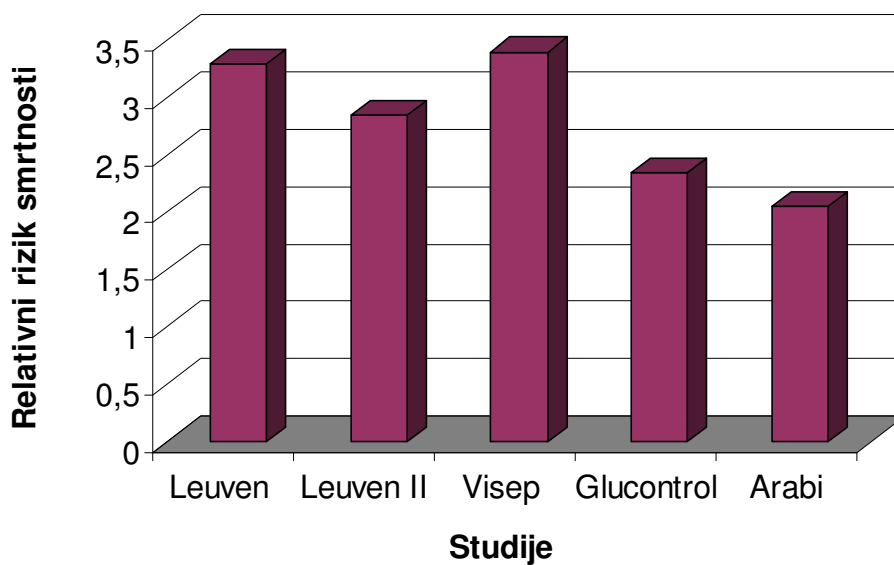
Slabosti studije uključuju njen otvoren ustroj (*open-label design*) i malu neravnotežu između skupina što se tiče uzimanja kortikosteroidne terapije. Dodatno, 10% bolesnika koji su randomizirani u skupinu intenzivne kontrole glukoze su prerano završili liječenje. Kako su ti pacijenti analizirani u uobičajenoj analizi namjere liječenja (*intention-to-treat*), stupanj u kojem su ti pacijenti, koji su prešli iz jedne ispitivane skupine u drugu,

doprinijeli razlici u mortalitetu između dviju skupina nije u potpunosti jasan. Još jedan neobjašnjen i donekle zagonetan aspekt rezultata NICE-SUGAR studije jest manjak značajnih razlika između skupina u duljini boravka u intenzivnoj jedinici ili bolnici ili stopi disfunkcije organa usprkos većeg mortaliteta u inzulinom intenzivno liječenoj skupini bolesnika.

Brojne razlike između istraživanja provedenih u Leuvenu i NICE-SUGAR studije mogu djelomično objasniti njihove suprotne zaključke. Za razliku od NICE-SUGAR studije, koja je bila multinacionalna studija s uključenim intenzivnim jedinicama iz Australije, Novog Zelanda i Kanade, belgijske studije su provedene u jednom centru. Moguće je da su lokalna svojstva populacije pacijenata ili pristup njezi bolesnika u jednom centru imali velik utjecaj na ishod liječenja, koji se ne može ponoviti u drugim centrima. Parentralna hiperalimentacija je bila pravilo u Leuvenu, dok je enteralna prehrana imala predominaciju u NICE-SUGAR studiji. Nadalje, belgijske studije su uspoređivale intenzivnu kontrolu glikemije s tada standardnim liječenjem - snižavanjem samo značajno povišene razine glukoze (> 12 mmol/l). S druge strane, razina glukoze u konvencionalnoj skupini NICE-SUGAR je bila postavljena u samo blago povišenom rasponu - 8 do 10 mmol/l, zbog čega je otprilike dvije trećine bolesnika u toj skupini dobivalo inzulin da bi se postigao zadani cilj glikemije.

Ukratko, rezultati NICE-SUGAR studije ukazuju na činjenicu da dodatno snižavanje glukoze ispod razine od 8 mmol/l ne donosi dodatnu korist za bolesnika, štoviše može biti štetno [147].

U svim istraživanjima striktne kontrole glikemije intenzivnom inzulinskom terapijom zabilježena je veća stopa hipoglikemije. Naime, vrijednosti koncentracije glukoze < 2.2 mmol/l su verificirane u 4% pa čak do 29% bolesnika intenzivno liječenih inzulinom. Detaljnijom analizom skupine bolesnika s hipoglikemijom ustanovljeno je da su imali dva do tri puta višu stopu mortaliteta u usporedbi s nehipoglikemičnim bolesnicima (Slika 19) [148].



Slika 19. Relativni rizik smrtnosti u bolesnika s epizodama hipoglikemije

Izvor: Preiser JC. NICE-SUGAR: the end of a sweet dream? *Crit Care*. 2009;13(3):143

Naziv istraživanja	Broj bolesnika	Vrsta JIL	Ciljna vrijednost glukoze (mmol/L)		Postignuta vrijednost glukoze (mmol/L)		Primarni ishod	Stopa ishoda (%)		OR (95 % CI)	Hipoglikemija N (%)	
			IKG	KKG	IKG	KKG		IKG	KKG		IKG	KKG
DIGAMI, 1995. [141]	620	KOR	7-10.9	US	9.6	11.7	Smrtnost u 1 god	18.6	26.1	0.71	46 (15)	0
Van den Berghe, 2001. [142]	1548	K	4.4-6.1	10-11.1	5.7	8.5	Smrtnost u JIL	4.6	8	0.58 (0.38-0.78)	39 (5)	6 (0.7)
DIGAMI 2, 2005. [149]	1253	KOR	7-10 (skupine A i B)	US (skupina C)	9.1	10	Smrtnost u 2 god	A:23.4; B:21.2	C:17.9	NR [§]	A: 60 (12.7) B: 45 (9.6)	C: 3 (1) (GUK< 3.0 mmol/l)
Van den Berghe, 2006. [143]	1200	I	4.4-6.1	10-11.1	6.2	8.5	Smrtnost u bolnici	37.3	40	0.94 (0.84-1.06)	111(18.7)	19 (3.1)
HI-5, 2006. [150]	250	KOR	4-10	US	8.3	9	Smrtnost u 6 mj	7.9	6.1	NS*	13 (10.3)	2 (1.8)
GluControl, 2007. [145]	1101	K + I	4.4-6.1	7.8-10	6.6	8	Smrtnost u JIL	16.7	15.2	1.1 (0.84-1.44)	44 (8.7)	13 (2.7)
Gandhi, 2007. [151]	399	kirurška sala	4.4-6.1	< 11	6.3	8.7	Složen [#]	44	46	NS*	8 (4)	14 (8) (GUK< 3.3 mmol/l)
VISEP, 2008. [146]	537	K + I	4.4-6.1	10-11.1	6.2	8.4	Smrtnost u 28 dana	24.7	26	NS* P=0.74	42 (17)	12 (4.1)
De La Rosa, 2008. [152]	504	K + I	4.4-6.1	10-11	6.5	8.2	Smrtnost u 28 dana	36.6	32.4	1.1 (0.85-1.42)	21 (8.5)	4 (1.7)
Arabi, 2008[153].	523	K + I	4.4-6.1	10-11.1	6.4±1.0	9.5±1.9	Smrtnost u JIL	13.5	17.1	1.09 (0.7-1.72)	76 (28.6)	8 (3.1)
NICE-SUGAR, 2009. [154]	6104	K + I	4.5-6.0	7.8-10	6.6	8.1	Smrtnost u 90 dana	27.5	24.9	1.14 (1.02-1.28)	206 (6.8)	15 (0.5)

JIL: jedinica intenzivnog liječenja; OR: omjer izgleda; CI: interval pouzdanosti; IKG: intenzivna kontrola glukoze; KKG: konvencionalna kontrola glukoze; KOR: koronarna jedinica; K: kirurška JIL; I: internistička JIL; US: uobičajena skrb; A: infuzija inzulina tijekom hospitalizacije te poslije dugoročna kontrola glukoze inzulinom; B: infuzija inzulina tijekom hospitalizacije te poslije standardna kontrola glikemije; C: rutinska skrb; NR[§]: nije naveden; NS*: skupine se nisu značajno razlikovale; Složen[#]: smrtnost, infekcija sternuma, produljena ventilacija, aritmije, moždani udar, bubrežno zatajenje u 30 dana; hipoglikemija: barem jedna laboratorijski zabilježena epizoda vrijednosti koncentracije glukoze < 2.2 mmol/l ; DIGAMI: Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction; HI-5: Hyperglycemia Intensive Insulin Infusion in Infarction; VISEP: The Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis; NICE-SUGAR: Normoglycemia in Intensive Care Evaluation - Survival Using Glucose Algorithm Regulation

Tablica 3. Sumarni podatci izabranih randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja intenzivnog liječenja inzulinom akutno bolesnih pacijenata u intenzivnoj jedinici (N>200)

Usprkos brojnim prijeporima o ciljnim vrijednostima koncentracije glukoze kojima treba težiti tijekom liječenja bolesnika, istraživači se slažu da je kontrola koncentracije glukoze tijekom teške akutne bolesti povezana s boljim preživljavanjem [142, 155-158]. Važnost kontrole koncentracije glukoze potvrđuje činjenica da je ista uvrštena u *Surviving Sepsis Campaign Guidelines* [159] i preporuke *American Heart Association* (Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism) [160].

Na temelju dotad objavljenih rezultata istraživanja *Surviving Sepsis Campaign Guidelines* iz 2008. godine donijele su nekoliko preporuka vezanih uz tretiranje glikemije u intenzivnoj jedinici:

1. korištenje intravenskog inzulina za kontrolu hiperglikemije u bolesnika s teškom sepsom nakon stabilizacije u intenzivnoj jedinici (1B)
2. korištenje validiranog protokola za prilagođavanje doze inzulina u svrhu postizanja koncentracije glukoze u krvi manjoj od 8.3 mmol/L (2C)
3. osigurati glukozu kao izvor energije i pratiti vrijednosti glukoze u krvi svakih 1 - 2 sata (4 sata kod stabilnih vrijednosti) u bolesnika koji primaju inzulin intravenski (1C)
4. s oprezom interpretirati nisku razinu glukoze dobivenu testiranjem uz bolesnika (*point of care testing*) jer ta tehnika može precijeniti vrijednosti glukoze u arterijskoj krvi ili plazmi (1B) [159].

Za procjenu kvalitete dokaza korišten je GRADE sustav (*Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*) u kojem slova predstavljaju kvalitetu dokaza (slovo A predstavlja visoku kvalitetu dokaza, a D vrlo nisku), a brojke snagu preporuke (1: snažna preporuka, 2: slaba preporuka). Za kliničku praksu je važnija snaga preporuke (1 ili 2).

Iz navedenih preporuka je vidljivo da je snaga preporuke visoka za kontrolu hiperglikemije i redovitu kontrolu koncentracije glukoze tijekom primjene inzulina. Što se tiče preporučene vrijednosti za održavanje koncentracije glukoze, $GUK < 8.3$ mmol/l, snaga preporuke je niska.

Preporuke *American Heart Association* za otkrivanje, praćenje i tretiranje glikemije u bolesnika hospitaliziranih zbog akutnog koronarnog sindroma glase:

1. određivanje koncentracije glukoze treba biti dio inicijalne laboratorijske evaluacije bolesnika sa sumnjom na ili potvrđenim akutnim koronarnim sindromom (ACS) (razina dokaza A)
2. razina glukoze se treba pažljivo pratiti u bolesnika s ACS primljenih u intenzivnu jedinicu (razina dokaza B). Razumno je razmotriti intenzivnu kontrolu glukoze u bolesnika sa značajnom hiperglikemijom ($GUK > 10 \text{ mmol/l}$) bez obzira na raniju anamnezu šećerne bolesti (razina dokaza B). Razumno se čini aproksimacija normoglikemije (sugerirani raspon $5 - 7.8 \text{ mmol/l}$) sve dok je izbjegnuta hipoglikemija (razina dokaza C)
3. intravenska primjena inzulina najučinkovitija je metoda kontrole koncentracije glukoze u bolesnika hospitaliziranih u intenzivnoj jedinici (razina dokaza B)
4. u bolesnika koji nisu hospitalizirani u intenzivnoj jedinici treba težiti postizanju vrijednosti glukoze $< 10 \text{ mmol/l}$ subkutanom primjenom inzulina (razina dokaza C)
5. bolesnike s ACS-om i hiperglikemijom bez prethodno poznate šećerne bolesti treba dodatno obraditi (po mogućnosti prije otpusta iz bolnice) da se odredi težina poremećaja metabolizma. Ta evaluacija može uključiti određivanje glukoze natašte i A1C, te u nekim slučajevima oralni test opterećenja glukozom poslije otpusta iz bolnice (razina dokaza B)
6. prije otpusta treba napraviti optimalni plan kontrole glukoze u bolesnika s od ranije poznatim dijabetesom, novodijagnosticiranim dijabetesom ili znakovima inzulinske rezistencije (razina dokaza C).

I iz ovih preporuka je razvidno da se potiče praćenje i kontrola glikemije u bolesnika s ACS-om, međutim preporuke su manje jakosti kada je u pitanju razina glikemije kojoj se treba težiti.

Iako je jasno da je kontrola glikemije tijekom teške akutne bolesti potrebna i korisna, teško je odrediti vrijednost glikemije kojoj treba težiti da bi korist od liječenja bila veća od potencijalne štete [147, 148]. Prema posljednjim preporukama *American College of Physicians* objavljenih u veljači 2011. godine vrijednosti glikemije kojima bi trebali težiti su između 7.8 i 11.1 mmol/l [161].

2 Cilj, svrha i hipoteza istraživanja

Kronična hiperglikemija odgovorna je za niz komplikacija šećerne bolesti, koje smanjuju kvalitetu života bolesnika, povećavaju broj hospitalizacija i trošak liječenja te u konačnici skraćuju život osoba s dugogodišnjom šećernom bolesti. S druge strane, hiperglikemija u teškim akutnim bolestima važan je prediktor morbiditeta i mortaliteta, a njezina kontrola doprinosi poboljšanju ishoda liječenja bolesnika.

Hiperglikemija u akutnoj bolesti se može ustanoviti u bolesnika s ranije poznatim dijabetesom, postojećim ali nedijagnosticiranim dijabetesom ili pak u osoba koje imaju normalan metabolizam glukoze prije i poslije teške akutne bolesti. U posljednjem slučaju riječ je o stres hiperglikemiji. Prema recentnim spoznajama bolesnici sa stres hiperglikemijom imaju teže očitovanje bolesti i lošiji ishod liječenja od bolesnika s dijabetesom koji imaju hiperglikemiju tijekom akutne bolesti. Međutim, do sada nije istraženo da li postoji povezanost stres hiperglikemije i kasnijeg poremećaja metabolizma glukoze, predijabetesa i dijabetesa.

Hipoteza istraživanja

U akutnoj bolesti se aktiviraju tjelesni obrambeni mehanizmi, os hipotalamus - hipofiza - nadbubrežna žlijezda i simpatički živčani sustav, koji imaju proglikemijski učinak. Usprkos činjenici da se endokrine i metaboličke promjene događaju kod svih akutno bolesnih pacijenata, hiperglikemiju ne razviju svi bolesnici s teškom sepsom, opsežnim infarktomiokarda ili drugom teškom akutnom bolesti, a neki ju razviju i u blažem obliku bolesti. Predispozicija bolesnika (rezerva gušterače i inzulinska rezistencija) ima važnu ulogu u nastanku hiperglikemije. Hipoteza ovog istraživanja jest da hiperglikemija tijekom hospitalizacije otkriva tu predispoziciju te da ti bolesnici imaju povišen rizik nastanka predijabetesa i dijabetesa tipa 2 nakon izlječenja akutne bolesti.

Ciljevi istraživanja

Osnovni cilj

1. Ispitati da li bolesnici s hiperglikemijom tijekom teške akutne bolesti, bez ranije poznatog poremećaja metabolizma glukoze, imaju povišen rizik nastanka predijabetesa i dijabetesa nakon izlječenja.

Ostali ciljevi

1. Ispitati učestalost hiperglikemije u akutno teško bolesnih osoba bez ranije postavljene dijagnoze šećerne bolesti koji su hospitalizirani u internističkoj intenzivnoj jedinici tercijarnog kliničkog centra. Posebnost intenzivnih jedinica u tercijarnim centrima jest prijem bolesnika iz hitne službe, ali i iz drugih bolnica. Takvi bolesnici su uglavnom teže bolesni, imaju veću smrtnost i dulji boravak u intenzivnoj jedinici nego u općim bolnicama [162].
2. Ispitati međuodnos hiperglikemije i težine bolesti.
3. Ispitati da li postoje određeni parametri koji predviđaju vrijednosti glukoze u krvi tj. da li težina bolesti, spol, dob, metabolički status prije hospitalizacije (tjelesna masa, kolesterol, trigliceridi) i prijamna dijagnoza utječu na razinu glukoze u krvi tijekom akutne bolesti.

Svrha i znanstveni doprinos

Glavni znanstveni doprinos ovog istraživanja očituje se u unaprjeđenju znanja o povezanosti hiperglikemije tijekom teške akutne bolesti i poremećaja metabolizma glukoze nakon izlječenja.

Ukoliko se ustanovi da postoje određeni parametri koji predviđaju pojavu stres hiperglikemije i razvoja predijabetesa i dijabetesa u razdoblju nakon izlječenja akutne bolesti potrebno je oblikovati postupnik po kojem će se postupati tijekom liječenja bolesnika u intenzivnoj jedinici te provoditi daljnje kontrole nakon otpusta iz bolnice. Zbog velike prevalencije šećerne bolesti te postojanja velikog broja osoba koje ne znaju da imaju šećernu bolest potrebno je što ranije započeti provođenje mjera primarne i sekundarne prevencije šećerne bolesti.

3 Ispitanici i metode

Prospektivno kohortno istraživanje provedeno je u Zavodu za intenzivnu medicinu Klinike za unutrašnje bolesti KBC Zagreb. U istraživanje su uključeni bolesnici stariji od osamnaest godina.

U istraživanje su bili uključeni bolesnici sa sepsom, akutnim koronarnim sindromom (infarkt miokarda, nestabilna angina pectoris), plućnom embolijom, plućnim edemom, respiratornom insuficijencijom i pneumonijom. Navedene dijagnoze najčešće su prijамne dijagnoze u navedenoj intenzivnoj jedinici. Kako bi se omogućila bolja usporedba rezultata, pacijenti su podijeljeni u tri skupine u odnosu na dijagnoze: 1) akutni koronarni sindrom (akutni infarkt miokarda, angina pectoris), 2) sepsa (sepsa i pneumonija) i 3) ostale dijagnoze (plućna embolija, plućni edem, respiratorna insuficijencija).

Bolesnici s poznatom dijagnozom šećerne bolesti (DM), povećane glikemije natašte (IFG), oštećene tolerancije glukoze (IGT) [163] ili bilo kojeg drugog endokrinološkog poremećaja isključeni su iz istraživanja. Navedeni podatci dobiveni su iz anamnestičkih ili heteroanamnestičkih podataka (poznata šećerna bolest, provođenje djeteta, korištenje oralnih antidijabetika i/ili inzulina).

Iz istraživanja su isključeni bolesnici koji su bili liječeni kortikosteroidnim ili imunosupresivnim lijekovima, bolesnici s pankreatitisom i poznatom proširenom malignom bolesti. Glukokortikoidi, ciklosporin i takrolimus, kao najčešće korišteni imunosupresivi u Zavodu, mogu uzrokovati poremećaj tolerancije glukoze ili uzrokovati jasni dijabetes. Poznato je da pankreatitis zbog oštećenja tkiva gušterače može uzrokovati dijabetes; udio bolesnika s dijabetesom u akutnom pankreatitisu iznosi 2-18%, u kroničnom nekalcificirajućem pankreatitisu 15-30% te čak 60-70% u kroničnom kalkificirajućem pankreatitisu. Također su isključeni pacijenti sa završnim stadijem druge kronične bolesti ili bilo kojeg drugog akutnog ili kroničnog stanja koje bi moglo uzrokovati rani mortalitet i ometi planirani period praćenja bolesnika. Ako je pacijent nekoliko puta bio hospitaliziran u jedinici intenzivnog liječenja zbog istog zdravstvenog poremećaja bio je isključen iz ispitivanja.

Pri prijemu bolesnika u intenzivnu jedinicu zabilježeni su osobni podatci ispitanika (ime i prezime, spol, godina rođenja, kontakt podatci ili sl.) te tjelesna masa i visina radi izračuna indeksa tjelesne mase (BMI). Procjena rizika mortaliteta i morbiditeta akutno teško bolesnog pacijenta izvršena je prema standardnim protokolima koji se primjenjuju

u jedinicama intenzivnog liječenja - APACHE II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II*), SAPS II (*Simplified Acute Physiology Score II*) i SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*). Drugi dan boravka u jedinici intenzivnog liječenja bolesnicima je određen A1C i lipidogram (ukupni kolesterol, HDL kolesterol, trigliceridi) radi procjene metaboličkog statusa prije hospitalizacije. A1C je određivan validiranom [164] standardnom laboratorijskom metodom - imunoturbidimetrijom. Svim bolesnicima uključenima u istraživanje glukoza u krvi je određivana najmanje dva puta dnevno (6 i 18 sati). Dodatna mjerenja koncentracije glukoze provođena su kod bolesnika s promjenljivim vrijednostima glukoze u krvi te u bolesnika koji su dobivali inzulin. Venska krv je analizirana standardnom laboratorijskom metodom određivanja glukoze u krvi ili analizatorom plinova u krvi smještenim u Zavodu za intenzivnu medicinu (IL GEM Premier 3000 Electrolyte Analyzer, Instrumentation Laboratories, Lexington, MA, USA).

Prema vrijednostima koncentracije glukoze bolesnici su podijeljeni u dvije skupine; skupinu s normoglikemijom i skupinu s hiperglikemijom. U ovom istraživanju koncentracija glukoze koja se smatrala granicom normoglikemije i hiperglikemije postavljena je na vrijednost 7.8 mmol/l.

Pacijenti su hranjeni prema važećim propisima u Zavodu za intenzivnu medicinu. Prehrana je započeta unutar 24 sata od prijema: enteralno ili parenteralno. Ciljani kalorijski unos je bio 15 kcal/kg/dan [165-167].

Svi bolesnici liječeni su prema standardnim protokolima liječenja u jedinicama intenzivnog liječenja.

Na dan otpusta iz bolnice svim bolesnicima je određena koncentracija glukoze na tašte. Bolesnici s IFG upućeni su na daljnje savjetovanje dijabetologu te su isključeni iz istraživanja. Svaki pacijent je savjetovan o pozitivnim promjena načina života: prehranbenim navikama, redovitom aerobnom vježbanju, tehnikama mršavljenja kod bolesnika s prekomjernom tjelesnom masom i pretilošću, prestanku pušenja itd. Pacijenti koji su živi otpušteni iz bolnice, a kod otpusta su imali normalne vrijednosti glukoze u krvi uključeni su u praćenje.

Standardni oralni test opterećenja glukozom, izveden prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (određivanje koncentracije glukoze natašte (nakon prekononočnog gladovanja) i 2 sata nakon nakon konzumacije 75 g anhidrirane glukoze rastopljene u 250-300 ml vode) [168], učinjen je četiri do šest tjedana nakon otpusta

bolesnika iz jedinice intenzivnog liječenja u svrhu otkrivanja šećerne bolesti, ali i poremećenog podnošenja glukoze koje predstavlja stanje povećanog rizika za dijabetes i ujedno povećanog kardiovaskularnog rizika. Bolesnicima kojima je ustanovljen poremećaj metabolizma glukoze savjetovan je pregled dijabetologa, a u slučaju normalnih vrijednosti koncentracije glukoze pacijent je naručen na kontrolu za godinu dana kada je ponovljen OGTT.

3.1 Definicije

Poremećaji metabolizma glukoze definirani su prema ADA kriterijima i to kako slijedi: povećana glikemija natašte (IFG) kao vrijednost glikemije 5.6–6.9 mmol/l natašte; oštećena tolerancija glukoze (IGT) kao vrijednost glikemije 7.8–11.1 mmol/l 2 sata nakon opterećenja u OGTT-u; šećerna bolest (DM) kao A1C >6.5% ili koncentracija glukoze natašte >7.0 mmol/l ili vrijednost glikemije >11.1 mmol/l 2 sata nakon opterećenja u OGTT-u ili vrijednost glikemije >11.1 mmol/l u slučajnom uzorku u bolesnika s klasičnim znakovim hiperglikemije ili hiperglikemijske krize [164, 169]. Predijabetes je kategorija koja obuhvaća IFG i IGT.

Indeks tjelesne mase (BMI) služi za okvirnu procjenu tjelesnog sadržaja masti. Računa se kao omjer tjelesne mase (izražene u kilogramima) i kvadrata tjelesne visine (izražene u metrima). National Institute of Health (NIH) i World Health Organization (WHO) klasificiraju osobe prema BMI u nekoliko kategorija:

- Pothranjenost - BMI <18.5 kg/m²
- Normalna tjelesna masa - 18.5 ≤ BMI < 24.9 kg/m²
- Prekomjerna tjelesna masa - 25.0 ≤ BMI < 29.9 kg/m²
- Pretilost - BMI ≥30 kg/m²
- Pretilost I stupnja - 30.0 ≤ BMI <34.9 kg/m²
- Pretilost II stupnja - 35.0 ≤ BMI <39.9 kg/m²
- Pretilost III stupnja - BMI ≥40 kg/m². Taj tip pretilosti se smatra ekstremnom tj. morbidnom pretilošću.

Sindrom sistemskog upalnog odgovora (SIRS), sepsa, teška sepsa i septički šok definirani su prema kriterijima konsenzus konferencije ACCP/SCCM iz 1992. godine i

njenih izmjena i dopuna od strane SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS 2001. godine [170, 171].

SIRS je definiran kao prisutstvo barem jednog od navedenog: $38^{\circ}\text{C} <$ tjelesna temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$; srčana frekvencija $> 90/\text{min}$; hiperventilacija (frekvencija disanja $> 20/\text{min}$ ili $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$), $12,000 \text{ stanica}/\mu\text{l} <$ broj leukocita $< 4,000 \text{ stanica}/\mu\text{l}$ ili normalan broj leukocita s 10 % ili više nezrelih stanica.

Sepsa je klinički sindrom definiran prisutstvom infekcije i dva ili više kriterija SIRS-a, teška sepsa je sepsa s prisutnom disfunkcijom organa, hipoperfuzijom ili hipotenzijom, a septički šok je karakteriziran hipotenzijom uzrokovanom sepsom koja perzistira usprkos adekvatne resuscitacije tekućinom uz znakove hipoperfuzije ili disfunkcije organa.

Akutni koronarni sindrom, definiran prema ACC/AHA kriterijima, odnosi se na skup kliničkih sindroma uzrokovanih naglim nastankom poremećaja krvotoka u koronarnim arterijama s posljedičnom ishemijom odgovarajućeg dijela miokarda. Obuhvaća nestabilnu anginu pectoris, infarkt miokarda bez ST elevacije (NSTEMI) i infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI). Nestabilna angina/NSTEMI definirani su elektrokardiografskim promjenama (spuštena ST spojnica i/ili inverzija T vala) i/ili pozitivnim biomarkerima nekroze miokarda (troponin I, troponin T, CK-MB) uz odgovarajuću kliničku sliku (bol u prsima ili ekvivalent angine). STEMI je definiran kao prisutnost barem dvaju od tri karakteristična pokazatelja: osjećaj nelagode u prsištu, pozitivnim biomarkerima nekroze miokarda, tipičnim promjenama na EKG-u (visoki T val u zoni ishemije, elevacija ST spojnice $> 1\text{mm}$ u 2 ili više odvoda, patološki Q zubac, novonastali blok lijeve grane) [172-174].

Glasgowska ljestvica kome (GCS) je bodovni sustav koji se koristi za vrednovanje razine svijesti. Ovu skalu su prvi puta objavili Graham Teasdale i Bryan J. Jennett 1974. godine [175]. Raspon skale je od 3 do 15, gdje 3 označava najgori odgovor (duboka koma ili smrt), a 15 najbolji (pacijent pri punoj svijesti). Ukupna vrijednost se dobiva zbrajanjem vrijednosti 3 parametra: najboljeg očnog odgovora (1:ne otvara oči; 2:oči otvara na bolni podražaj; 3:oči otvara na glasovnu naredbu; 4:spontano otvara oči), najboljeg govornog odgovora (1:nema glasovnog odgovora; 2:odgovara nerazumljivim zvukovima; 3:odgovara besmislenim riječima; 4:odgovora konfuzno; 5:odgovara orijentirano) te najboljeg motoričkog odgovora (1:nema motoričkog odgovora; 2:odgovara ekstenzijom na bolni podražaj (tzv. decerebracijski odgovor);

3:odgovara fleksijom na bolni podražaj (tzv. dekortikacijski odgovor); 4:odmiče se od bolnog podražaja; 5:lokalizira bolni podražaj; 6:prati naredbe).

APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) je bodovni sustav opisan još 1981. godine koji se koristi za predviđanje mortaliteta akutno teško bolesnih pacijenata. Boduje se dvanaest fizioloških varijabli (temperatura, srednji arterijski tlak, srčana frekvencija, frekvencija disanja, parametri disanja umjetne ventilacije, serumska koncentracija bikarbonata ili arterijski pH, koncentracija natrija, kalija, kreatinina, hematokrit, broj leukocita, procjena stanja svijesti prema Glasgowskoj ljestvici kome), dob i prethodni zdravstveni status (kronične bolesti i imunodeficijencije). Raspon bodova je od 0 do 71, a viši broj bodova označava težu bolest i viši predviđeni mortalitet [176, 177].

SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II) bodovni sustav, kreiran 1993. godine, predstavlja procjenu mortaliteta bolesnika primljenih u jedinicu intenzivnog liječenja [178]. Uključuje 17 varijabli: 12 fizioloških varijabli (tjelesna temperatura, sistolički tlak, frekvencija srca, omjer PaO_2/FiO_2 u ventiliranih bolesnika, diureza, koncentracija bilirubina, ureje, natrija, kalija, bikarbonata, broj leukocita, procjena stanja svijesti prema Glasgowskoj ljestvici kome), vrstu prijema (internistički, hitni kirurški, elektivni kirurški), dob i kronične bolesti (AIDS, hematološku malignu bolest, metastatski karcinom). Raspon bodova je od 0 (predviđen mortalitet 0%) do 163 (predviđen mortalitet 100%).

SOFA (Sequential Organ Failure Assesment) je bodovni sustav, koji za razliku od ranije navedenih sustava koji predviđaju mortalitet, opisuje slijed komplikacija u akutno teško bolesnih pacijenata tj. procjenjuje morbiditet. Koristi se za svakodnevnu evaluaciju šest organskih sustava; dišni sustav (PaO_2/FiO_2), kardiovaskularni sustav (stupanj hipotenzije tj. potreba za vazopresorima), bubrežni sustav (kreatinin ili diureza), središnji živčani sustav (procjena stanja svijesti prema Glasgowskoj ljestvici kome), koagulaciju (broj trombocita) i funkciju jetre (bilirubin). Koristi se skala od 0 (normalna funkcija organa) do 4 (najviše poremećena funkcija organa) za svaki organski sustav. Prednost ovog bodovnog sustava jest njegova jednostavnost što omogućuje redovito i ponavljano računanje kako bi se što bolje opisao i razumio razvoj bolesti u bolesnika te omogućila usporedba bolesnika u kliničkim istraživanjima [179, 180].

3.2 Analiza podataka

Nominalne varijable iskazane su kao apsolutni broj i postotak. Za usporedbu rezultata nominalnih varijabli korišten je hi-kvadrat test.

Analizom distribucije podataka kontinuiranih varijabli ustanovljeno je da ne slijede uvijek normalnu distribuciju zbog čega su prikazane kao medijan s interkvartilnim rasponom, a za njihovu usporedbu korišten je Mann–Whitney–Wilcoxon test. Za testiranje razlike između više od dva nezavisna uzorka numeričkih varijabli korišten je Kruskal–Wallis test. Post hoc analiza učinjena je testom „Multiple comparison test after Kruskal–Wallis“.

Za statističku analizu podataka korišteni su statistički programi MedCalc™ v. 9.2.0.1 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) i Tinn-R v.2.3.7.1. Statistički značajnom smatrana je $P < 0.05$.

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Zagreb i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Svi bolesnici uključeni u istraživanje su detaljno i objektivno informirani o načinu izvođenja i svrsi ispitivanja, nakon čega su svoj pristanak na sudjelovanje u istraživanju potvrdili potpisom tzv. Informiranog pristanka.

4 Rezultati

4.1 Karakteristike bolesnika na početku istraživanja

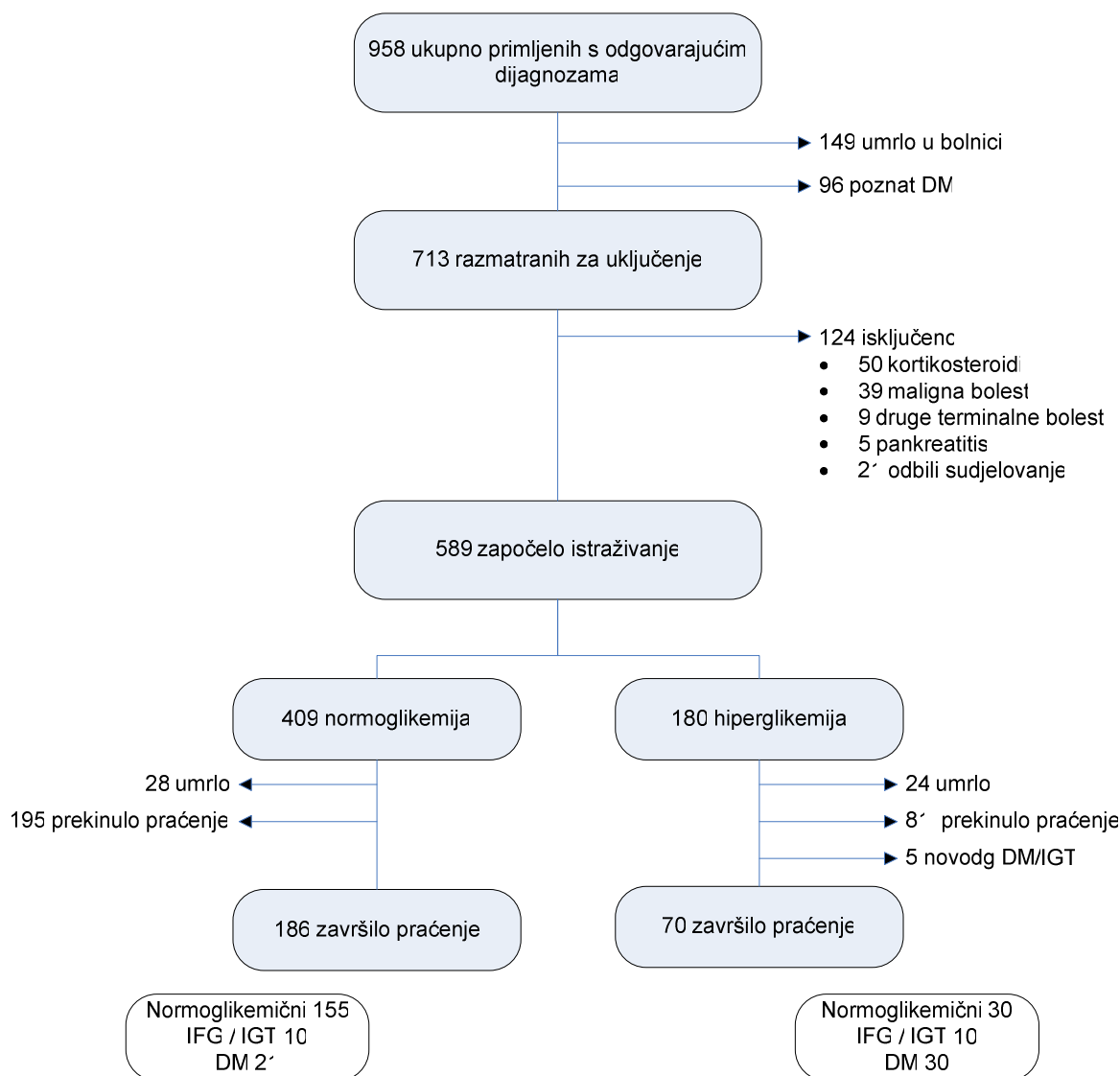
Istraživanje je započeto 2005., a završeno 2010. godine. Od 1229 bolesnika primljenih u Zavod za intenzivnu medicinu njih 958 (78%) je bilo primljeno s izabranim dijagnozama te su razmatrani za uključanje u istraživanje.

Sto četrdeset i devet (12%) bolesnika je umrlo u bolnici, od toga 102 (68.4%) zbog sepse, 22 (14.8%) zbog akutnog koronarnog sindroma, a 25 (16.8%) bolesnika zbog drugih uključnih dijagnoza (plućna embolija, plućni edem, respiratorna insuficijencija). Četvrtina bolesnika koja je umrla zbog sepse imala je u podlozi hematološku bolest. Prosječna vrijednost glikemije u umrlih bolesnika bila je 8.5 mmol/l (raspon 1.2 do 22.6). Čak 53.2% bolesnika imalo je vrijednosti koncentracije glukoze ≥ 7.8 mmol/l, a njih 14.5% < 3.9 mmol/l. Epizode tzv. teške hipoglikemije (GUK <2.2 mmol/l) zabilježene su u 4.8% umrlih bolesnika.

Devedeset i šest (7.8%) bolesnika koji su otpušteni živi iz bolnice imali su od ranije poznatu šećernu bolest zbog čega su isključeni iz praćenja. Prosječna vrijednost glikemije dijabetičara bila je 12.6 mmol/l (raspon 6.8 do 32.4). Vrijednosti koncentracije glukoze ≥ 7.8 mmol/l imalo je 86% bolesnika sa šećernom bolesti.

Slijedeća 124 pacijenta su isključena iz istraživanja zbog proširene maligne bolesti, uzimanja kortikosteroidne ili imunosupresivne terapije, pankreatitisa ili zbog nepristajanja na sudjelovanje u istraživanju.

Ukupni broj bolesnika koji su započeli praćenje iznosio je 589. Skoro trećina bolesnika, njih 180 (30.6%), je u najmanje dva navrata imala vrijednosti glikemije ≥ 7.8 mmol/l na temelju čega je svrstana u skupinu bolesnika s hiperglikemijom, a 409 (69.4%) bolesnika je tijekom cijelog boravka u Zavodu za intenzivnu medicinu imalo koncentracije glukoze ispod navedene razine. Slika 20 prikazuje tijek istraživanja, tj. broj bolesnika razmatranih za uključanje u studiju, kriterije isključivanja bolesnika te konačni broj bolesnika koji je završio praćenje.



Slika 20. Tijek istraživanja

Od broja bolesnika primljenih u Zavod za intenzivnu medicinu Klinike za unutrašnje bolesti KBC Zagreb (uključne dijagnoze: sepsa, akutni koronarni sindrom, plućna embolija, plućni edem, respiratorna insuficijencija) do konačnog broja bolesnika koji su završili ciljano praćenje.

Od 223 (54.5%) bolesnika iz skupine normoglikemije koji nisu završili istraživanje, njih 28 (6.8%) je preminulo u razdoblju od otpusta iz bolnice do kontrole. U skupini bolesnika s hiperglikemijom istraživanje nije završilo 110 (61%) bolesnika, s tim da je njih 24 (13.3%) preminulo, 81 (45%) je prekinulo praćenje, a u 5 (2.7%) bolesnika je postavljena dijagnoza predijabetesa ili šećerne bolesti neposredno nakon hospitalizacije zbog čega su isključeni iz istraživanja. Konačan broj bolesnika koji su praćeni nakon otpusta iz jedinice intenzivnog liječenja iznosio je 256: 186 bolesnika s normoglikemijom i 70 bolesnika s hiperglikemijom.

Akutni koronarni sindrom bio je najčešća prijemna dijagnoza svih bolesnika - 178 (69.4%). Udio bolesnika s ACS-om bio je veći u skupini bolesnika s normoglikemijom 142/186 (76.3%) nego u skupini bolesnika s hiperglikemijom 36/70 (51.4%) (Tablica 4).

	Svi pacijenti (N=256)	Pacijenti s hiperglikemijom (N=70)	Pacijenti bez hiperglikemije (N=186)	Hiperglikemija vs. normoglikemija
Dijagnoze (N,%)				
ACS	178	36 (20.2%)	142 (79.8%)	
Sepsa	39	17 (43.6%)	22 (56.4%)	
Ostalo	39	17 (43.6%)	22 (56.4%)	
Dob (godine)	64 (53 - 73)	70 (60 - 76)	62 (51 - 70)	P = 0.0001
Muški spol (N,%)	162 (63.3%)	34 (20.9%)	128 (79.1%)	P < 0.0001
BMI (kg/m ²)	26.9 (24.7 - 30.6)	29.3 (25.8 - 33.3)	26.5 (24.3 - 28.9)	P = 0.0106
Trigliceridi (mmol/l)	1.51 (1.1 - 2.2)	1.69 (1.1 - 2.5)	1.49 (1.1 - 2)	P = 0.4346
Kolesterol (mmol/l)	5.3 (4.2 - 6.2)	5.4 (3.7 - 6.5)	5.3 (4.4 - 6)	P = 1.0000
HDL kolesterol (mmol/l)	1.15 (1 - 1.4)	1.1 (1 - 1.4)	1.24 (1.1 - 1.4)	P = 0.1916
Glukoza (mmol/l)*	6.3 (5.3 - 8.1)	10.2 (8.9 - 13)	5.7 (5 - 6.4)	P < 0.0001
Varijabilnost glukoze (KV)**	41%	40.8%	18.7%	
ACS	40.1%	42.4%	14.7%	
Sepsa	43.6%	43.3%	21.3%	
Ostalo	39.7%	36.8%	23.8%	
A1C	6.3 (6.1 - 6.5)	6.3 (6.3 - 6.6)	6.3 (6.3 - 6.4)	P = 0.9688
APACHE II	9 (7 - 14)	12 (8 - 17)	8 (4 - 9)	P = 0.0009
SOFA	1 (0 - 3)	2 (1 - 5)	0 (0 - 2)	P = 0.0071
SAPS II	25 (20 - 31)	28 (24 - 37)	20 (13 - 24)	P < 0.0001
Način hranjenja (N,%)				
E	190 (74.2%)	36 (18.9%)	154 (81.1%)	P < 0.0001
E+P	66 (25.8%)	34 (51.5 %)	32 (48.5%)	
Nominalne varijable prikazane su apsolutnim brojem i postotkom, kontinuirane numeričke varijable prikazane su kao medijan s interkvartilnim rasponom. Za usporedbu numeričkih varijabli pacijenata s hiperglikemijom i bez nje korišten je Mann–Whitney–Wilcoxon test. Za usporedbu nominalnih varijabli (način hranjenja) korišten je hi-kvadrat test. *medijan i interkvartilni raspon svih izmjerenih vrijednosti glukoze u krvi svih pacijenata u skupini **KV=koeficijent varijabilnosti (standardna devijacija/srednja vrijednost). E=enteralna prehrana, E+P=enteralna i parenteralna prehrana.				

Tablica 4. Karakteristike pacijenata u skupini normoglikemije i hiperglikemije na početku praćenja

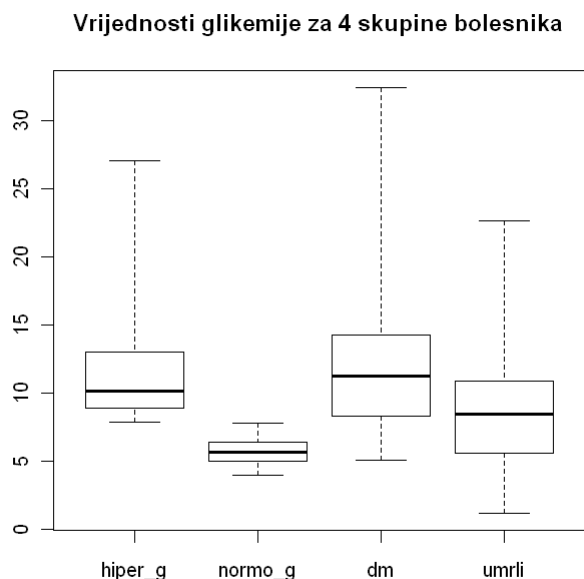
Bolesnici s hiperglikemijom bili su stariji od bolesnika s normoglikemijom 70 (60-76) vs. 62 (51-70) godina. Što se tiče parametara koji opisuju metabolički status bolesnika prije hospitalizacije, bolesnici s hiperglikemijom imali su statistički značajno viši indeks tjelesne mase - 29.3 kg/m². Koncentracija triglicerida i kolesterola također je bila viša u skupini bolesnika s hiperglikemijom, premda ne statistički značajna u usporedbi s vrijednostima bolesnika bez hiperglikemije. Dvije skupine se nisu razlikovale u vrijednostima A1C.

Vrijednosti svih bodovnih sustava za procjenu rizika mortaliteta (APACHE II, SAPS II) i morbiditeta (SOFA) bile su značajno više u skupini bolesnika s hiperglikemijom.

Prehrana bolesnika je započeta unutar 24 sata od prijema u intenzivnu jedinicu. Enteralni način hranjenja je primijenjen kada god je to bilo moguće, bilo samostalno ili u kombinaciji s parenteralnom prehranom. Isključivo enteralnim putem je hranjeno 190 (74.2%) bolesnika; 154 (81.1%) u skupini normoglikemije i 36 (18.9%) u skupini hiperglikemije. Od 66 bolesnika hranjenih kombinacijom enteralne i parenteralne prehrane njih 34 bilo je u skupini s hiperglikemijom, a 32 s normoglikemijom, što je i statistički značajna razlika između dvije skupine bolesnika, $P < 0.0001$. U skupini bolesnika s hiperglikemijom 15 od 17 bolesnika sa sepsom je hranjena kombinacijom enteralne i parenteralne prehrane, a u skupini s normoglikemijom i sepsom 11 od 22 bolesnika. Većina bolesnika s akutnim koronarnim sindromom u obje skupine je hranjena enteralnim putem; 28 od 36 bolesnika u skupini s hiperglikemijom te 131 od 142 u skupini s normoglikemijom. Iako je značajno više bolesnika u skupini s hiperglikemijom bilo hranjeno kombiniranim enteralnim i parenteralnim putem, kalorijski unos nije se značajno razlikovao između te dvije skupine bolesnika.

4.2 Vrijednosti i varijabilnost glikemije tijekom hospitalizacije te inzulinska terapija

Tijekom hospitalizacije bilježene su vrijednosti koncentracije glukoze za sve bolesnike. Slika 21 prikazuje vrijednosti glikemije za četiri skupine bolesnika: 1) bolesnici u skupini s glikemijom ≥ 7.8 mmol/l, 2) bolesnici s glikemijom < 7.8 mmol/l, 3) bolesnici s od ranije poznatom šećernom bolesti i 4) bolesnici umrli tijekom hospitalizacije. Kruskal Wallis testom je ustanovljeno da postoji statistički značajna razlika između navedenih skupina. Post hoc analizom ustanovljeno je da se međusobno značajno razlikuju: skupine 1 i 2, 1 i 4, 2 i 3, 2 i 4, te 3 i 4, $p=0.01$. Vrijednosti glikemije između skupine bolesnika u skupini stres hiperglikemije i šećerne bolesti se ne razlikuju značajno.



Slika 21. Vrijednosti glikemije za 4 skupine bolesnika

Podatci su prikazani kao medijan s interkvartilnim rasponom te najvišim i najnižim izmjerenim vrijednostima. hiper_g: skupina bolesnika s vrijednostima glukoze ≥ 7.8 mmol/l; normo_g: skupina bolesnika s vrijednostima glukoze < 7.8 mmol/l; dm: bolesnici s poznatom šećernom bolesti; umrli: bolesnici umrli tijekom hospitalizacije

Varijabilnost koncentracije glukoze tijekom hospitalizacije bolesnika u intenzivnoj jedinici bila je najviša u skupini bolesnika koji su umrli (56.6%), a najniža u skupini s normalnim vrijednostima glikemije (18.7%). Varijabilnost glikemije u dijabetičara je iznosila 41%.

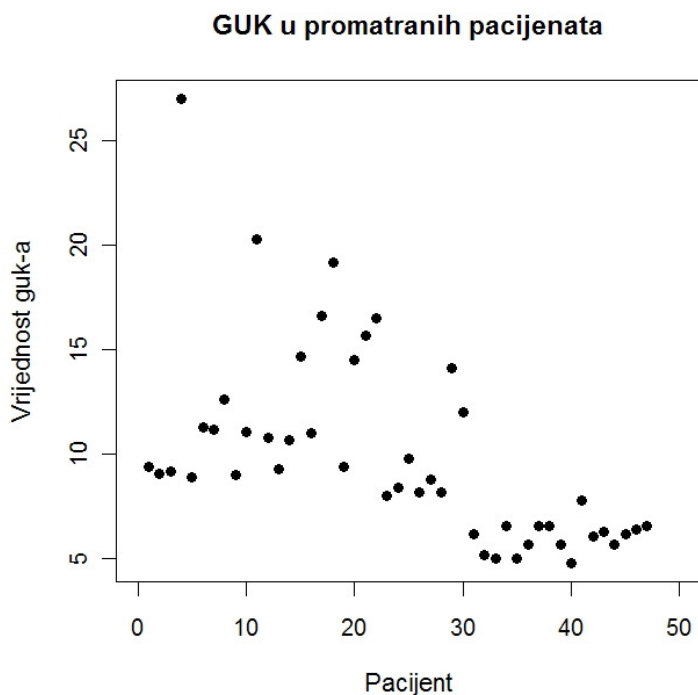
Od 70 bolesnika s hiperglikemijom koji su završili istraživanje njih 20 (28.6 %) je barem u jednom navratu tijekom hospitalizacije u intenzivnoj jedinici dobilo inzulin, ciljna vrijednost glikemije je bila postavljena na 8 - 10 mmol/l. Pri otpustu iz intenzivne jedinice niti jedan bolesnik nije više dobivao inzulin. Niti jedan bolesnik u skupini s glikemijom < 7.8 mmol/l nije dobivao inzulin.

4.3 Procjena utjecaja starosti, spola, metaboličkog statusa i težine bolesti na najvišu vrijednost glukoze

S ciljem procjene utjecaja starosti, spola, metaboličkog statusa i težine bolesti na najvišu izmjerenu koncentraciju glukoze učinjena je linearna regresijska analiza.

U modelu linearne regresije koncentracija glukoze u krvi (GUK) tretirana je kao ovisna varijabla, a ostale navedene varijable kao neovisne. Slika 22 prikazuje najviše

izmjerene vrijednosti GUK-a, a sljedeća tablica sažetak statističkih parametara koji opisuju GUK (Tablica 5).

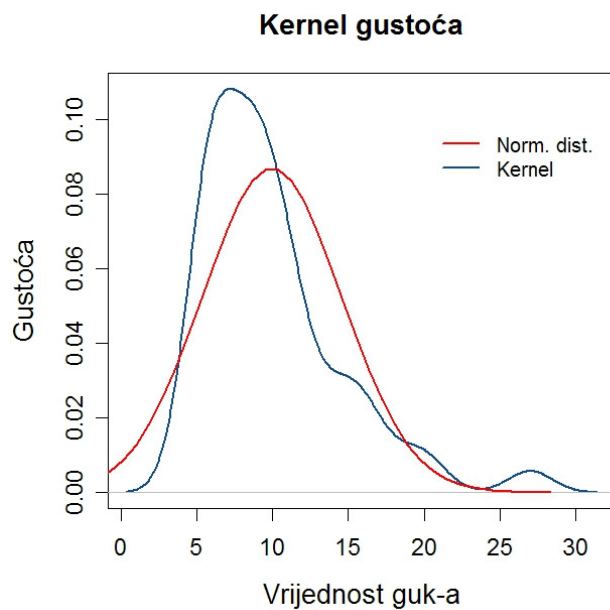


Slika 22. Vrijednosti najvišeg GUK-a

	min	medijan	srednja vrijednost	max	standardna devijacija	koeficijent asimetrije	koeficijent spljoštenosti
GUK	4.8	9	9.95	27	4.6	1.54	5.71

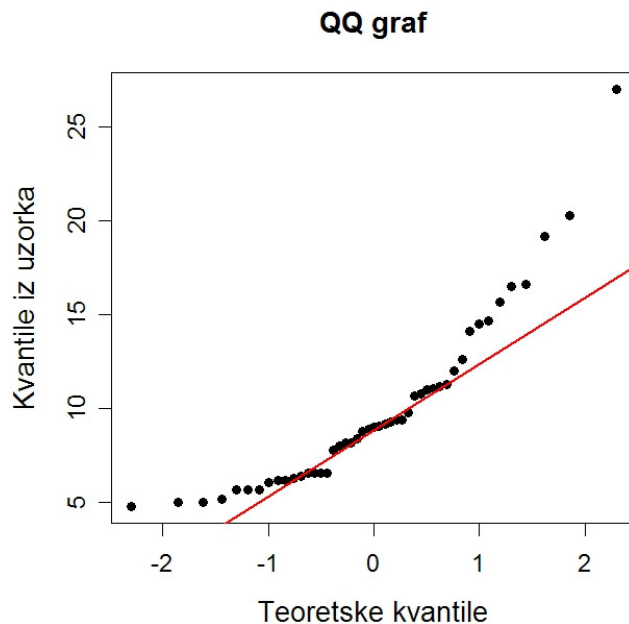
Tablica 5. Sažetak statističkih parametara za GUK

Jedna od ključnih pretpostavki linearne regresije jest normalna distribucija ovisne varijable [181]. Slika 23 pokazuje da je distribucija GUK-a značajno različita od normalne distribucije, što je prikazano koristeći Kernel (više o Kernelu u dodatku na stranici 78).



Slika 23. Kernel GUK-a sa superimponiranom normalnom distribucijom

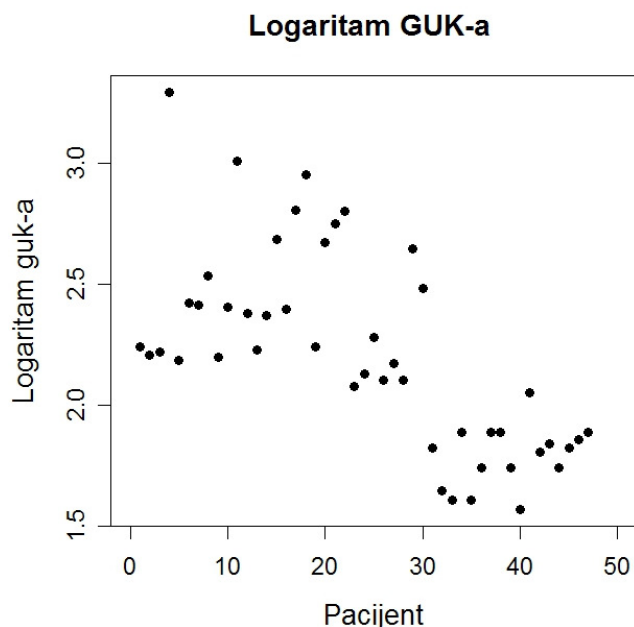
Kao dodatna potvrda ne-normalne distribucije GUK-a učinjen je QQ grafikon, kako je prikazano na slici 24 (više o QQ grafikonu u dodatku na stranici 79).



Slika 24. QQ grafikon raspodjele vrijednosti GUK-a

Konačno, Shapiro Wilk testom [181] je potvrđeno da varijabla GUK-a nije normalno distribuirana ($P = 5.001 \times 10^{-5}$) (više o ovom testu u dodatku na stranici 79).

Kako razina GUK-a nije normalno distribuirana, učinjena je logaritamska transformacija navedene varijable (više o transformaciji u prirodni logaritam u dodatku na stranici 80). Slika 25 prikazuje vrijednosti logaritma GUK-a, a tablica 6 sažetak statističkih parametara koji opisuju logaritam GUK-a.



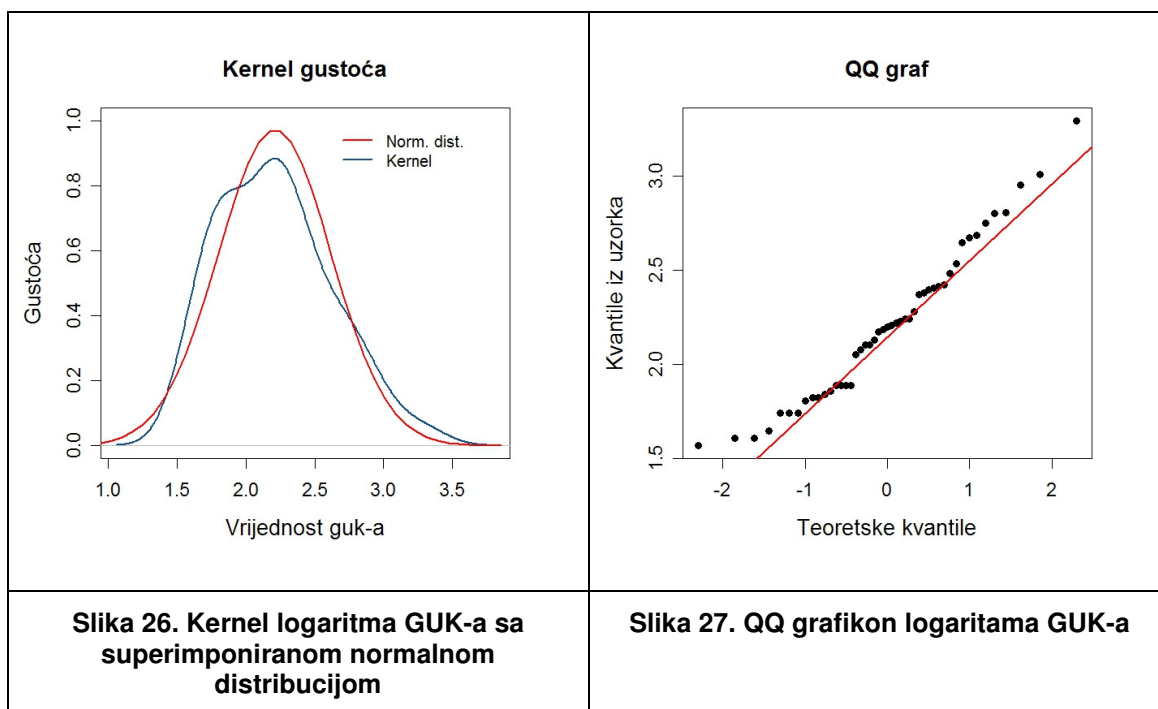
Slika 25. Prikaz vrijednosti logaritma GUK-a

U usporedbi s vrijednostima GUK-a, logaritam GUK-a ima distribucijska svojstva koja su vrlo blizu normalnoj varijabli, mjerene trećim i četvrtim momentom (više o momentima distribucije u dodatku na stranici 78).

	min	medijan	srednja vrijednost	max	standardna devijacija	koeficijent asimetrije	koeficijent spljoštenosti
Ln(GUK)	1.57	2.2	2.21	3.3	0.41	0.504	2.69

Tablica 6. Sažetak statističkih svojstava logaritma GUK-a

Prikazom Kernela vidljivo je da je logaritam GUK-a više distribuiran kao normalna varijabla nego što je to slučaj s razinom GUK-a (Slika 26). Isto je vidljivo i iz QQ grafikona (Slika 27). Da je logaritam GUK-a normalno distribuiran potvrđeno je i putem Shapiro Wilk testa ($P = 0.15$).



Budući da je logaritam GUK-a normalno distribuiran, analizirano je koje varijable objašnjavaju varijaciju u GUK-u. Provedena je regresija gdje je GUK tretiran kao ovisna varijabla, dok su kao neovisne varijable uzete: starost, BMI, kolesterol, trigliceridi, APACHE II, SOFA, SAPS II te binarne varijable spol, ACS i sepsa (dodatak na stranici 78).

Međutim nisu se sve varijable pokazale statistički značajnim tako da je provedena skraćena regresija. U skraćenoj regresiji kao neovisne varijable utvrđene su: binarne varijable spol, ACS, sepsa te varijable kolesterol i APACHE II.

Rezultati pokazuju da žene imaju 20.6% manju razinu glukoze u krvi nego muškarci. Povećanje razine kolesterola u krvi za 1 jedinicu je povezano s povećanjem maksimalne vrijednosti GUK-a za 8.8%. Povećanje APACHE II također povećava razinu glukoze u krvi; povećanje APACHE II za jedan bod povezano je s povećanjem GUK-a za 3.8%. Osobe kod kojih je dijagnosticiran akutni koronarni sindrom imaju manju razinu GUK-a za 28.6% u odnosu na skupinu bolesnika s ostalim dijagnozama (Tablica 7).

	Koeficijent	Standardna pogreška	t vrijednost	P vrijednost	
Konstanta	1.601.912	0.191693	8.357	2.16e-10	***
Spol	-0.205511	0.096841	-2.122	0.0399	*
Kolesterol	0.088012	0.034236	2.571	0.0139	*
APACHE II	0.038169	0.007085	5.387	3.20e-06	***
ACS	-0.286054	0.124464	-2.298	0.0267	*
Sepsa	-0.109132	0.125954	-0.866	0.3913	

R^2 : 0.49

\bar{R}^2 : 0.4278

Tablica 7. Rezultati regresije u koju su uključene varijable koje su bile značajne pri razini signifikantnosti 5%

4.4 Učestalost poremećaja metabolizma glukoze na kraju praćenja

Bolesnici uključeni u istraživanje 2005. godine posljednji su put kontrolirani tijekom 2010. godine, što znači da je najdulji period praćenja bio pet godina, a najkraći godinu dana.

Sukladno ishodu OGTT-a bolesnici su podijeljeni u 3 skupine: ostali normoglikemični (GUK na tašte <5.6 mmol/l i/ili GUK 2 sata nakon testa < 7.8 mmol/l), novodijagnosticirana IFG ili IGT i novodijagnosticirana šećerna bolest (Tablica 8).

Od 70 bolesnika s hiperglikemijom, njih 10 (14.2%) je razvilo IFG/IGT, 30 (42.9%) šećernu bolest, a 30 je imalo normalne vrijednosti koncentracije glukoze. Od 186 bolesnika u skupini normoglikemije 10 bolesnika (5.4%) je razvilo IFG/IGT, 21 (11.3 %) šećernu bolest, a 155 je ostalo normoglikemično. Hi-kvadrat test je pokazao da je to statistički značajna razlika ($p < 0.0001$).

Prema navedenim rezultatima, bolesnici s hiperglikemijom (definiranom kao koncentracija glukoze ≥ 7.8 mmol/l) tijekom akutne teške bolesti imaju relativni rizik nastanka šećerne bolesti tipa 2 4.19 (95% CI 2.61 - 6.73), a nastanka IFG/IGT 4.13 (95% CI 1.84 - 9.24). Relativni rizik nastanka IFG/IGT bio je nešto viši u skupini bolesnika sa sepsom, a niži s ostalim dijagnozama. Relativni rizik nastanka šećerne bolesti bio je podjednak među svim uključnim dijagnozama.

	Pacijenti s hiperglikemijom	Pacijenti bez hiperglikemije	Relativni rizik
Završili praćenje			
ACS	36	142	
Sepsa	17	22	
Ostalo	17	22	
Ukupno	70	186	
Novodijagnosticiran IFG/IGT			
ACS	5	7	4.54 (95% CI 1.59 - 12.91)
Sepsa	4	1	8.0 (95 % CI 1.02 - 62.49)
Ostalo	1	2	1.3 (95 % CI 0.13 - 12.8)
Ukupno	10	10	4.13 (95% CI 1.84 - 9.24)
Novodijagnosticiran DM			
ACS	16	15	4.65 (95 % CI 2.58 - 8.35)
Sepsa	7	2	5.65 (95% CI 1.38 - 23.18)
Ostalo	7	4	3.06 (95 % CI 1.06 - 8.87)
Ukupno	30	21	4.19 (95% CI 2.61 - 6.73)
Ostali normoglikemični			
ACS	15	120	
Sepsa	6	19	
Ostalo	9	24	
Ukupno	30	155	

Tablica 8. Incidencija šećerne bolesti i IFG/IGT na završetku praćenja

5 Rasprava

Istraživanje je provedeno u internističkoj intenzivnoj jedinici kliničke bolnice u koju se upućuju bolesnici iz cijele Hrvatske. U navedenu jedinicu primaju se bolesnici s kardiovaskularnim poremećajima (akutni koronarni sindrom, kardijalna dekompenzacija, hipertenzivna kriza, aritmija, arrest, šok), respiratornim poremećajima (akutna respiratorna insuficijencija, egzacerbacija kronične opstruktivne bolesti pluća), renalnom insuficijencijom (akutnom i kroničnom), hematološkim poremećajima (intoksikacija varfarinom, diseminirana intravaskularna koagulopatija, trombotička trombocitopenična purpura), probavnim poremećajima (pankreatitis, hepatalna insuficijencija) te metaboličkim poremećajima (hipoglikemija i hiperglikemija, poremećaji acidobaznog statusa, intoksikacije lijekovima, alkoholom i drugim tvarima). Posebnost ove jedinice intenzivnog liječenja jest prijem velikog broja bolesnika koji tijekom intenzivne kemoterapije ili nakon transplantacije autologne/alogene koštane srži dobiju sepsu.

Za istraživanje su izabrane najčešće prijамne dijagnoze: akutni koronarni sindrom, sepsa, plućna embolija, plućni edem i respiratorna insuficijencija. Najviše pacijenata uključenih u istraživanje je imalo akutni koronarni sindrom (70%), a ostali pacijenti su podjednako raspoređeni u skupinu sepse i ostalih dijagnoza (plućna embolija, plućni edem i respiratorna insuficijencija). Veći broj bolesnika s akutnim koronarnim sindromom od prosjeka internističkih intenzivnih jedinica općih bolnica u Hrvatskoj [182] vjerojatno je povezan s razvijenom interventnom kardiologijom, koja zbrinjava akutne infarkte miokarda sa ST elevacijom iz Zagreba i određenih općih bolnica drugih gradova. Velik broj hospitaliziranih bolesnika s ACS-om je vjerojatno i odraz porasta broja bolesnika s akutnim infarktom miokarda u gradu Zagrebu [183].

Relativno malen udio uključenih bolesnika sa sepsom (15%) može se objasniti činjenicom da su iz istraživanja isključeni svi bolesnici koji su imali malignu bolest (najčešće hematološke maligne bolesti) ili su prije ili tijekom hospitalizacije primali kortikosteroide. Najčešća prijамna dijagnoza tih bolesnika jest upravo bila sepsa. Iako je u istraživanju udio septičkih bolesnika bio mnogo niži nego udio bolesnika s kardiovaskularnim bolestima, taj postotak je ipak viši od 8.6%, što predstavlja udio septičkih bolesnika u 24 intenzivne jedinice u Hrvatskoj [184]. Inače, udio bolesnika sa sepsom u intenzivnoj jedinici razlikuje se u svijetu. Izrazito niska incidencija sepse zabilježena je u Japanu - samo 2.1% od 21,667 bolesnika koji su bili hospitalizirani u 28 intenzivnih jedinica u razdoblju od 2002. do 2004. godine [185]. Veća učestalost

sepsa zabilježena je u većini zemalja: 20% u osam intenzivnih jedinica u Sjedinjenim Američkim Državama (1993. - 1994. godine) [186], 61.4/1000 pacijent dana u pet intenzivnih jedinica u Brazilu (2001. - 2002. godine) [187] te 37% u 198 intenzivnih jedinica u 24 europske zemlje tijekom 2002. godine [188]. Postoji nekoliko mogućih objašnjenja niske učestalosti sepsa u Japanu: različita definicija sepsa, različiti uključni kriteriji te različit period praćenja bolesnika. Uspoređujući ustroj istraživanja provedenog u Japanu sa *Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients* (SOAP) studijom razvidno je da su u Japanu uključeni pacijenti bili nešto stariji (stariji od 16 godina u usporedbi sa starijima od 15 godina) i period praćenja je bio nešto kraći (najduže 42 dana vs. 60 dana). Također su iz istraživanja u japanskim intenzivnim jedinicama isključeni bolesnici koji su ispunjavali kriterije sepsa pri prijemu u bolnicu. Ako bi se uzele u obzir navedene razlike, vjerojatno bi broj bolesnika sa sepsom u japanskim intenzivnim jedinicama bio veći od 2.1%. S druge strane, japanski istraživači su definirali sepsu kao prisutstvo infekcije i najmanje jednog kriterija SIRS-a, što se razlikuje od SOAP studije (prisutstvo infekcije i najmanje dva kriterija SIRS-a). Premda postoje razlike u ustroju istraživanja, čini se da je incidencija sepsa u japanskim intenzivnim jedinicama ipak značajno niža nego u intenzivnim jedinicama drugih zemalja. Zajednička svojstva bolesnika sa sepsom u usporedbi s bolesnicima bez sepsa jest dulji boravak u intenzivnoj jedinici (prosječno 15 - 18 dana [185, 188]), visoka smrtnost (od 30% bolesnici sa sepsom [184, 188] do 60% bolesnici sa septičkim šokom [187, 189]) te visoki troškovi liječenja (oko 1000 USD po danu) [189, 190].

Prevalencija hiperglikemije stečene u bolnici u ispitivanoj populaciji iznosila je 30.6%. Hiperglikemija je bila češća u skupini bolesnika sa sepsom i ostalim dijagnozama (43%), nego s akutnim koronarnim sindromom (20.2%).

Ranija istraživanja su pokazala da učestalost stres hiperglikemije izrazito varira, a ovisi o skupini bolesnika koje se promatralo (prijamne dijagnoze), težini bolesti te najviše o izabranoj vrijednosti glikemije koja predstavlja prag između normoglikemije i hiperglikemije.

Definicija hiperglikemije stečene u bolnici (*hospital acquired hyperglycemia, critical illness hyperglycemia, stress hyperglycemia*) nije univerzalna [191]. U ovom istraživanju je kao granica normoglikemije i hiperglikemije stečene u bolnici uzeta vrijednost koncentracije glukoze od 7.8 mmol/l izmjerena u najmanje 2 navrata tijekom hospitalizacije. Svrštavanjem bolesnika u skupinu normoglikemije i hiperglikemije temeljem najmanje dva mjerenja koncentracije glukoze vjerojatno je smanjena veličina skupine bolesnika s hiperglikemijom, ali je smanjena i mogućnost pogrešnog

uvršćavanja bolesnika s normoglikemijom u skupinu s hiperglikemijom zbog pogreške pri mjerenju. Što se tiče izabranog praga normoglikemije i hiperglikemije, neke studije su koristile istu vrijednost kao i ovo istraživanje [119, 192-195], a jedno istraživanje je uspoređivalo tri skupine: $GUK < 7.8 \text{ mmol/l}$; $7.8 < GUK < 11.1$; $GUK > 11.1 \text{ mmol/l}$ [196].

Vrijednost glukoze $\geq 7.8 \text{ mmol/l}$ kao granica za hiperglikemiju stečenu u bolnici uzeta je prema preporukama *American Heart Association* [160]. To je također vrijednost pri kojoj se, prema preporuci *American College of Endocrinology*, preporuča započinjanje inzulinske terapije u liječenju bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja [197-199]. Nadalje, prema nedavno objavljenim preporukama *American College of Physicians* vrijednosti glikemije kojima bi trebali težiti u liječenju bolesnika smještenih bilo u kirurškoj bilo u internističkoj jedinici intenzivnog liječenja su upravo u intervalu od 7.8 do 11.1 mmol/l [161].

Kako još uvijek nije postignut konsenzus oko vrijednosti glikemije koja bi se smatrala granicom između normoglikemije i hiperglikemije u stresu, nije poznata niti točna prevalencija hiperglikemije u teškoj akutnoj bolesti, čemu u prilog govore i izrazito široki intervali procjene hiperglikemije između pojedinih istraživanja. Tako je prema preglednom članku Capesa i suradnika udio bolesnika sa stres hiperglikemijom nakon infarkta miokarda iznosio od 3% do čak 71% [78]. Prevalencija hiperglikemije u sepsi je dosta visoka; najčešće se kreće u rasponu od 40 do 50% [68, 84, 200], a u septičkom šoku doseže visokih 90% [195]. Izrazito visoka prevalencija stres hiperglikemije zabilježena je i u pedijatrijskoj populaciji (2 - 18 godina) s respiratornim i kardiovaskularnim zatajenjem, u kojoj je također dosegla 90% [194].

Prosječna vrijednost glukoze u cijeloj ispitivanoj populaciji iznosila je 6.3 mmol/l. Pacijenti s hiperglikemijom imali su prosječnu vrijednost glukoze 10.2 mmol/l, a oni s normoglikemijom 5.7 mmol/l. Linearnom regresijskom analizom učinjena je procjena utjecaja starosti, spola, metaboličkog statusa i težine bolesti na najvišu izmjerenu vrijednost glukoze u krvi. Rezultati su pokazali da spol, razina kolesterola, broj bodova na APACHE II ljestvici i dijagnoza akutnog koronarnog sindroma imaju utjecaj na vrijednosti glukoze. Naime, povišenje koncentracije kolesterola i APACHE II je povezano s povišenjem razine glukoze, a ženski spol i dijagnoza ACS-a s nižom razinom glukoze. Pozitivan utjecaj kolesterola i APACHE II na razinu glukoze je bio očekivan. Međutim, zanimljivo je da je u analizi utjecaja dijagnoza na razinu glukoze dobiveno da osobe s ACS-om imaju čak 28.6% nižu razinu glukoze u odnosu na skupinu ostalih dijagnoza. Moguće je da respiratorna insuficijencija, plućni edem i plućna embolija predstavljaju viši i dugotrajniji stupanj stresa za organizam. Još jedno

moгуće objašnjenje jest da većina bolesnika s akutnim koronarnim sindromom zbog naglonastale i jake boli u prsima brzo potraži liječničku pomoć. U slučaju infarkta miokarda sa ST elevacijom primarna perkutana koronarna intervencija se u većine bolesnika učini u kratkom vremenskom periodu od početka tegoba - preporučeno *door to needle* vrijeme iznosi 90 minuta [174], čime se bolesnik stabilizira tijekom prvog dana hospitalizacije.

Ovo istraživanje je potvrdilo da su težina bolesti i razina glukoze u krvi povezani. Naime, u svim dijagnostičkim skupinama vrijednosti APACHE II, SOFA i SAPS II su bile značajno više u skupini bolesnika s hiperglikemijom u usporedbi s bolesnicima svrstanih u skupinu normoglikemije. Nadalje, linearnom regresijom je pokazano da povećanje APACHE II za jedan bod predviđa povećanje razine GUK-a za 3.8%. SAPS II i SOFA nisu imali statistički značajan utjecaj na razinu glukoze u krvi, što se može objasniti značajnom korelacijom između APACHE II, SAPS II i SOFA bodovnog sustava (koeficijent korelacije 0.8).

Ranije studije, prvenstveno izvedene u bolesnika sa sepsom, su pokazale da razina glikemije ovisi o težini bolesti. Naime, što je bolest teža, iskazano brojem bodova na ljestvicama morbiditeta i/ili mortaliteta ili progresijom sepse do septičkog šoka, više bolesnika ima epizode hiperglikemije, ali i hipoglikemije [84, 195]. Sve je više literaturnih navoda koji podržavaju hipotezu da varijabilnost glikemije može biti toksičnija od trajno visokih koncentracija glukoze tj. hiperglikemije. In vitro istraživanja su pokazala da akutna fluktuacija koncentracije glukoze može inducirati oštećenje endotelnih stanica i apoptozu [201]. Istraživanje Monniera i suradnika pokazalo je da postoji značajna povezanost akutnih fluktuacija vrijednosti glukoze i oksidativnog stresa, što se očitovalo povećanim izlučivanjem 8isoPGF2 α , markera oksidativnog stresa i potencijalnog medijatora disfunkcije organa, u ispitanika s većom fluktuacijom koncentracija glukoze [202]. I nedavna reinterpretacija *Diabetes Control and Complication Trial* govori u prilog povezanosti povišene varijabilnosti glukoze i veće učestalosti retinopatije u skupinama bolesnika sa sličnim razinama A1C [203]. Iz navedenog se može zaključiti da varijabilnost glukoze može biti značajan mehanizam koji povećava oksidativni stres, mikrovaskularne komplikacije, uzrokuje povišenje razine proupalnih citokina što sve zajedno dovodi do lošijeg ishoda liječenja.

Utjecaj varijabilnosti glikemije nedavno je ispitan u internističko – kirurškoj [204, 205] i kirurškoj [206] populaciji bolesnika u intenzivnim jedinicama. Pokazano je da je varijabilnost glukoze značajan i neovisan prediktor smrtnosti u intenzivnoj jedinici [204, 206, 207] i u bolnici [204, 205] te da je čak snažniji prediktor smrtnosti u intenzivnoj

jedinici od srednje koncentracije glukoze [204]. Također, vrijeme boravka u intenzivnoj jedinici dulje je kod pacijenta s većom varijabilnosti glukoze [205].

Studija Waeschle i suradnika značajno doprinosi poimanju važnosti varijabilnosti glikemije u akutno teško bolesnih pacijenata sa sepsom [195]. Pacijenti su bili svrstani u tri skupine prema težini sepse: sepsa, teška sepsa i septički šok. Broj bolesnika s hipoglikemijom i hiperglikemijom ovisio je o težini sepse. Epizode teške hipoglikemije su se povećavale porastom težine bolesti: 2.1% sepsa, 6% teška sepsa, 11.5% septički šok. I broj bolesnika s hiperglikemijom se povećavao s težinom bolesti: 55.3% sepsa, 73.5% teška sepsa, 88.5% septički šok. Autori su dokazali da je varijabilnost glikemije pozitivno povezana s razvojem teške hipoglikemije i stope smrtnosti. Varijabilnost glikemije može biti pozitivno povezana i s težinom sepse, ali je navedena studija bila premale snage da bi to nedvosmisleno dokazala.

U ovom istraživanju je varijabilnost glikemije bila najveća u skupini bolesnika koji su umrli (56.6%), a najmanja u skupini bolesnika s normoglikemijom (18.7%). Varijabilnost glikemije se nije značajno razlikovala između bolesnika s poznatom šećernom bolesti i bolesnika bez šećerne bolesti koji su imali hiperglikemiju tijekom hospitalizacije: 41 vs. 40.8%. Varijabilnost glikemije umrlih pacijenata u ovom istraživanju je bila značajno viša od varijabilnosti glikemije koju su imali umrli pacijenti u kirurškoj intenzivnoj jedinici ($26 \pm 13\%$) [204]. Moguća objašnjenja su da je populacija u internističkoj intenzivnoj jedinici starija, ima više komorbiditeta te da internističke bolesti uzrokuju veći stupanj metaboličkog disbalansa od kirurških stanja. Poznato je da bolesnici s šećernom bolesti tijekom akutne bolesti pokazuju značajne oscilacije glikemije, što prema ranijim istraživanjima nema utjecaj na stopu mortaliteta [204], ali zasigurno pokazuje visok stupanj metaboličkog disbalansa u regulaciji glikemije. Značajno je da su bolesnici bez šećerne bolesti i hiperglikemijom tijekom hospitalizacije imali sličnu varijabilnost glikemije kao i dijabetičari, a nisu se razlikovale niti prosječne vrijednosti glukoze između dvije skupine: 10.2 mmol/l bolesnici s hiperglikemijom i 12.6 mmol/l dijabetičari. Navedeno govori u prilog hipotezi da bolesnici s hiperglikemijom tijekom akutne bolesti imaju određenu predispoziciju poremećaju metabolizma glukoze koja se razotkriva tijekom teške akutne bolesti.

Iako su sepsa, akutni koronarni sindrom, plućna embolija, plućni edem i respiratorna insuficijencija patofiziološki različiti procesi, varijabilnost glikemije u akutnoj bolesti bila je slična u svim navedenim skupinama bolesnika. Bolesnici u skupini s hiperglikemijom imali su varijabilnost oko 40% (ACS 42.4%, sepsa 43.3%, ostale dijagnoze 36.8%), a oni s normoglikemijom oko 20% (ACS 14.7%, sepsa 21.3%, ostale dijagnoze 23.8%).

Bolesnici s hiperglikemijom su imali veći indeks tjelesne mase, te nešto više koncentracije kolesterola i triglicerida. Utvrđena je pozitivna povezanost između koncentracije kolesterola i glukoze u krvi; povećanjem razine kolesterola u krvi za 1 jedinicu povećava se koncentracija glukoze u krvi za 8.8%. Navedeno pokazuje da uobičajeni rizični čimbenici za dijabetes doprinose razvoju hiperglikemije u teškoj akutnoj bolesti. Premda ne možemo tvrditi da statistički značajno viši indeks tjelesne mase u bolesnika s hiperglikemijom ima kliničku važnost, ono predstavlja barem djelomično objašnjenje za povećan rizik nastanka šećerne bolesti tijekom praćenja. U ovom istraživanju bolesnici s hiperglikemijom su bili stariji od bolesnika s normoglikemijom, što je značajno ako se u obzir uzme činjenica da prevalencija dijabetesa raste s godinama starosti.

Najveći doprinos ovog istraživanja provedenog u internističkoj jedinici intenzivnog liječenja jest da bolesnici koji tijekom hospitalizacije imaju povišene vrijednosti koncentracije glukoze, a isključeno je da već imaju šećernu bolest, imaju povećan rizik nastanka šećerne bolesti tipa 2 ili poremećenog podnošenja glukoze u određenom vremenskom periodu poslije navedenog boravka u intenzivnoj jedinici. Relativni rizik iznosio je 4.13 za nastanak predijabetesa i 4.19 za nastanak dijabetesa. Premda su mehanizmi koji dovode do hiperglikemije u tim patofiziološki vrlo različitim stanjima vjerojatno različiti, bolesnici imaju usporediv rizik nastanka IFG, IGT ili DM. Aktivacija simpatičkog živčanog sustava i kateholaminima inhibirano djelovanje inzulina te oslobađanje kortizola i njegov proglukemijski učinak vjerojatno imaju glavnu ulogu u poticanju hiperglikemije u ACS-u. S druge strane, pojačani upalni odgovor vjerojatno je najodgovorniji za nastanak hiperglikemije u sepsi. Vezanjem mikrobnih produkata za Toll-like receptore aktivira se os IKK β /NF- κ B čime se potiče ekspresija brojnih gena čiji produkti imaju proupalno djelovanje i doprinose nastanku inzulinske rezistencije.

Tijekom istraživanja u našoj intenzivnoj jedinici nije provedena „striktna“ kontrola glikemije. Postavljeni poželjni cilj glikemije bio je 8 - 10 mmol/l. Obzirom na navedeni cilj nešto manje od trećine bolesnika s hiperglikemijom dobilo je inzulin za regulaciju glikemije, ponajviše kroz prva dva dana hospitalizacije, a niti jedan bolesnik iz skupine normoglikemije nije dobio inzulin. Moguće je da vrijednosti glikemije na početku hospitalizacije bolje odražavaju bolesnikovo stanje (težinu bolesti, odgovor na stres, endogenu proizvodnju inzulina, nutritivni status, funkciju jetre itd.) nego kasnija mjerenja.

Postavlja se pitanje pouzdanosti metoda prema kojima su bolesnici svrstani u jednu od dvije kategorije glikemije. Naime, prethodno neprepoznat poremećaj metabolizma

glukoze često je prisutan u pacijenata s akutnim infarktom miokarda. Norhammar i suradnici su pomoću oralnog testa opterećenja glukozom verificirali poremećaj metabolizma glukoze u čak 65% ispitanika s akutnim infarktom miokarda bez ranije poznate šećerne bolesti (prethodno nedijagnosticirana šećerna bolest 25%, te poremećeno podnošenje glukoze 40% ispitanika) [208], mnogo viši postotak u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom odgovarajuće dobi i spola u kojoj je 65% ispitanika imalo normalnu regulaciju glukoze [208, 209]. Istraživanje *Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart*, koje je uključilo 4196 bolesnika iz 25 zemalja, otkrilo je poremećaj metabolizma glukoze tzv. predijabetes u 36%, a novootkrivenu šećernu bolest u 22% bolesnika akutno primljenih zbog koronarne bolesti, dok su u bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti ti postoci iznosili 37% i 14% [210]. Poremećaj metabolizma glukoze pacijenata s koronarnom bolešću se u velikoj mjeri može povezati s poremećenom funkcijom beta stanica gušterače [209] što bi moglo ukazivati da je disglukemija neposredno nakon koronarnog incidenta vjerojatno posljedica od ranije postojećeg, ali neprepoznatog poremećaja metabolizma glukoze, a ne posljedica stresa akutne bolesti. Naime, istraživanje Wallandera i suradnika pokazalo je da je abnormalnost glukoze nakon infarkta miokarda posljedica smanjenog ranog lučenja inzulina iz beta stanica gušterače [211]. Velik udio bolesnika s poznatom kardiovaskularnom bolesti koji imaju poremećaj metabolizma glukoze često ima normalnu razinu glukoze na tašte, a povišenu vrijednost glukoze nakon opterećenja [7, 212]. Zbog navedenog se OGTT preporučavao za procjenu glikemijskog statusa u kardiovaskularnih bolesnika [210]. Prema preporukama iz 2008. godine bolesnici s ACS-om i hiperglikemijom bez ranije anamneze šećerne bolesti trebaju se pobliže obraditi (po mogućnosti prije otpusta iz bolnice) da se odredi težina metaboličkog poremećaja. Obrada može uključiti određivanje glukoze natašte, mjerenje A1C ili OGTT nakon otpusta. U ovom istraživanju glikemijski status je procijenjen na temelju mjerenja glukoze u različitim periodima tijekom dana, mjerenjem A1C te OGTT-om. Točnije, svim bolesnicima je glukoza u krvi određivana pri prijemu, najmanje dva puta dnevno (6 i 18 sati), na dan otpusta je određena vrijednost glukoze natašte (nakon najmanje 8 sati ne unošenja kalorija; niti enteralnim niti parenteralnim putem), a OGTT-om postavljena je dijagnoza predijabetesa/ dijabetesa nakon hospitalizacije. Svim bolesnicima određen je A1C kao mjera dugotrajnije glikemije, jer odražava prosječnu razinu glikemije u krvi tijekom proteklih 2 - 3 mjeseca [164]. U obje skupine bolesnika prosječna vrijednost je iznosila 6.3%, što je manje od dijagnostičkog praga za dijabetes. Na taj način je isključeno postojanje nedijagnosticirane šećerne bolesti prije navedene hospitalizacije. Vrijednosti glikemije u 6 sati mogle bi se tumačiti kao vrijednosti na tašte, iako su bolesnici i tijekom noći dobivali infuzijsku terapiju, a one u

18 sati kao nakon obroka. Samo bolesnici koji su najmanje dva puta imali vrijednosti koncentracije glukoze ≥ 7.8 mmol/l uvršteni su u skupinu hiperglikemije, čime je smanjeno pogrešno svrstavanje bolesnika uslijed pogreški pri mjerenju. Naime, mjerenje koncentracije glukoze ovisi o točnosti instrumenta za mjerenje, kontroli glikolize i vremenu uzimanja uzorka [213]. Nedavna analiza učinkovitosti raznih laboratorijskih instrumenata i metoda za mjerenje glukoze otkrila je da 41% instrumenata ima značajan odklon od referentne metode [214]. Moguće su i preanalitičke pogreške koje ovise o postupanju s uzorkom i labilnosti glukoze na sobnoj temperaturi; stajanjem uzorka 1 - 4 sata smanjuje se koncentracija glukoze 0.2-0.6 mmol/l. Nasuprot tome, vrijednosti A1C su relativno stabilne nakon kolekcije uzorka. Koeficijenti varijabilnosti između subjekata i unutar samog subjekta su značajno niži za mjerenje A1C u usporedbi s mjerenjem glukoze [215]. Nadalje, dnevna varijabilnost jedinice za A1C je $< 2\%$, a za glukozu natašte iznosi 12-15%.

Nutricijska potpora se često koristi u jedinici intenzivnog liječenja i može utjecati na homeostazu glukoze. Parenteralni put hranjenja bio je preferiran krajem 60-tih i početkom 70-tih godina prošlog stoljeća. Kako su ga brojna istraživanja povezivala s povećanom stopom nastanka sepse, enteralni put hranjenja u intenzivnoj jedinici dobivao je sve više na važnosti. Danas se preporuča koristiti enteralni put hranjenja kad god je to moguće [216]. Bez obzira na put hranjenja najvažnije je bolesnike opskrbiti dostatnom količinom kalorija, pri čemu treba izbjegavati prekomjerno hranjenje [217]. Iako se režim hranjenja razlikovao između dvije skupine, u smislu da su bolesnici s hiperglikemijom češće hranjeni kombinacijom enteralne i parenteralne prehrane, nije bilo značajne razlike u kalorijskom unosu između dviju skupina. Stoga, način prehrane vjerojatno nije pridonio nastanku hiperglikemije tijekom bolesti.

Vjerojatno postoji kombinacija fizioloških i patofizioloških čimbenika koji predodređuju bolesnika nastanku hiperglikemije tijekom akutne bolesti, u kojoj hiperglikemijski mehanizmi u stresu i upalnom odgovoru otkrivaju poremećaj. Nakon izlječenja akutne bolesti koncentracija glukoze u krvi se normalizira, ali poremećaj koji je uzrokovao ili pridonio nastanku hiperglikemije tijekom hospitalizacije ostaje i u nekih bolesnika nakon određenog vremena uzrokuje jasno očitovanje poremećaja metabolizma glukoze. Metabolički poremećaji koji bolesnika čine podložnim hiperglikemiji su predmet spekulacija, ali gotovo sigurno uključuju od ranije postojeću inzulinsku rezistenciju i disfunkciju beta stanica. Poznato je da je inzulinska rezistencija prisutna u različitom intenzitetu u akutnoj bolesti, internističkoj i kirurškoj [72, 74, 218]. Ranija istraživanja su pokazala povezanost indeksa tjelesne mase i inzulinske rezistencije;

porastom BMI raste i inzulinska rezistencija [219]. Opservacija da je indeks tjelesne mase viši u skupini bolesnika s hiperglikemijom pruža barem djelomično objašnjenje sklonosti bolesnika uključenih u istraživanje nastanku hiperglikemije. Disfunkcija beta stanica i posljedični manjak inzulina povezan je sa srčanim i respiratornim zatajenjem u teško akutno bolesne djece [194]. Moguće je da postoji još poremećaja odgovornih za „sklonost hiperglikemiji“ koji su korijen hiperglikemije stečene u bolnici i dugoročno dovode do razvoja šećerne bolesti.

Očigledna je sličnost između poremećaja metabolizma glukoze u teškoj akutnoj bolesti i tijekom trudnoće. Inzulinska rezistencija i insuficijencija β stanica gušterače doprinose nastanku gestacijskog dijabetesa, koji se očituje u 2 - 6% trudnoća u europskoj populaciji [220]. Inicijacijski čimbenik je vjerojatno inzulinska rezistencija normalne trudnoće, a u pokušaju da prevlada povišenu inzulinsku rezistenciju razvija se relativna insuficijencija β stanica gušterače. Naime, tijekom trudnoće prisutna su dva oblika inzulinske rezistencije. Prvi je fiziološki – uzrokovan hormonskim i metaboličkim promjenama u trudnoći: lučenjem dijabetogenih hormona iz posteljice (hormon rasta, kortizol, placentalni laktogen, progesteron), povećanim odlaganjem masnog tkiva, smanjenom tjelovježbom i povećanim kalorijskim unosom te povišenom razinom TNF α . Prema nekim istraživanjima fiziološka inzulinska rezistencija posljedica je postreceptorskih promjena, koje nestaju otprilike godinu dana nakon poroda u žena s normalnom tolerancijom glukoze [221]. Drugi oblik inzulinske rezistencije je kroničan tj. prisutan je i prije trudnoće, a tijekom trudnoće se dodatno pojačava fiziološkim promjenama trudnoće. Povišenje koncentracije glukoze nastaje kada funkcija gušterače nije dostatna da prevlada inzulinsku rezistenciju naglašenu fiziološkim promjenama u trudnoći. Do nedavno se termin gestacijski dijabetes koristio za žene kojima je poremećaj metabolizma glukoze prvi puta nastao ili zapažen tijekom trudnoće [222]. Međutim, 2010. godine *International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups* (IADPSG) preporučila je promjenu terminologije (*overt or gestational diabetes*) [223]. Prema tim preporukama žene koje na prvom pregledu, po mogućnosti prije 24. tjedna trudnoće, imaju koncentraciju glukoze natašte > 7.0 mmol/l ili A1C > 6.5% ili koncentraciju glukoze > 11.1 mmol/l u slučajnom uzorku imaju šećernu bolest koja nije bila prepoznata prije trudnoće. Gestacijski dijabetes imaju žene čija je koncentracija glukoze natašte veća od 5.1 mmol/l, a manja od 7.0 mmol/l, te koje na OGTT-u imaju bar jedan abnormalan rezultat (1. sat > 10 mmol/l, 2. sat > 8.5 mmol/l) bilo kada u prva 24 tjedna trudnoće. Objašnjenje takvog stajališta je da u današnje vrijeme raste broj mladih žena koje imaju osobne rizične čimbenike, poput pretilosti, za nastanak šećerne bolesti koja je u toj životnoj dobi još uvijek neprepoznata. Iako je

gestacijski dijabetes privremen poremećaj homeostaze glukoze uzrokovan nemogućnošću beta stanica da prevladaju inzulinsku rezistenciju uzrokovanu lučenjem antiinzulinskih hormona iz posteljice, određen broj žena s gestacijskim dijabetesom razvije šećernu bolest nakon trudnoće. Stopa progresije varira od 6% do 92% ovisno o dijagnostičkim kriterijima, rasi i vremenu praćenja (od 6 mjeseci do 28 godina) [220, 224]. Prema nekim istraživanjima postoji gotovo linearno povećanje kumulativne incidencije dijabetesa tijekom prvih 5 - 10 godina nakon trudnoće obilježene gestacijskim dijabetesom nakon čega se doseže plato [221]. U nedavno objavljenom članku [225] kumulativni relativni rizik nastanka šećerne bolesti tipa 2 u žena s gestacijskim dijabetesom je bio 7.43 (95% CI 4.79 - 11.51).

U slučaju gestacijskog dijabetesa trudnoća razotkriva potencijal za bolest tj. razvoj šećerne bolesti tipa 2 i pruža mogućnost za dugoročni zdravstveni nadzor i provođenje preventivnih mjera. Zbog toga se danas poslije trudnoće komplicirane poremećajem metabolizma glukoze preporuča redoviti probir (*screening*), koji se temelji uglavnom na klasičnom oralnom testu opterećenja glukozom (75 g glukoze). Preporuča se provođenje probira u nekoliko intervala: 6 tjedana nakon poroda (OGTT), 1 godina poslije poroda (OGTT), 3 godine poslije poroda (OGTT) te jednom godišnje određivanje koncentracije glukoze natašte. Svim ženama s gestacijskim dijabetesom se preporuča usvajanje preventivnih mjera poput povećane fizičke aktivnosti, zdrave prehrane, održanje normalne tjelesne mase, a ponekad i uzimanje metformina [226]. Zaključno se može reći da su inzulinska rezistencija i poremećeno lučenje inzulina obilježja i gestacijskog dijabetesa i dijabetesa tipa 2. Uzevši u obzir da ta dva poremećaja imaju i neke iste rizične čimbenike (pozitivna obiteljska anamneza šećerne bolesti, pretilost) [227], vjerojatno prvi prethodi drugome. Možda bi mogli reći da je hiperglikemija tijekom teške akutne bolesti, slično gestacijskom dijabetesu, prethodnik šećerne bolesti te je sukladno tome potreban redoviti probir i tih bolesnika te provođenje preventivnih mjera.

Ovo istraživanje je provedeno na bolesnicima s određenim dijagnozama hospitaliziranima u internističkoj jedinici intenzivnog liječenja. Moguće je da se navedeni rezultati ne mogu primijeniti na bolesnike s drugim dijagnozama, npr. hitnim neurološkim stanjima ili na kirurške bolesnike, premda bi mehanizmi koji dovode do hiperglikemije trebali biti isti. Potrebno je slično istraživanje na proširenoj populaciji bolesnika hospitaliziranih u intenzivnim jedinicama, uključivo bolesnike s neurološkim bolestima, bolesnike s traumom i bolesnike nakon hitnih i elektivnih kirurških zahvata, a do tada samo možemo pretpostavljati sličan učinak.

Premda je čak 958 bolesnika primljeno u jedinicu intenzivnog liječenja s izabranim dijagnozama, zbog postojanja šećerne bolesti, maligne bolesti, kortikosteroidne terapije i drugih isključnih kriterija, istraživanje je započeto za 589 bolesnika. U početnoj kohorti 69.4% bolesnika je bilo u skupini normoglikemije i 30.6% u skupini hiperglikemije. Iako su svi bolesnici pristali sudjelovati u istraživanju i odazvati se na kontrolni pregled, njih samo 256 (44%) je završilo istraživanje. Iako značajan broj bolesnika nije završio praćenje, oni koji su ga završili bili su raspoređeni u skupinu normoglikemije i hiperglikemije slično kao i početna kohorta 72 vs. 28%. Stoga smatramo da su dobiveni rezultati realni. S obzirom da je akutni koronarni sindrom bio najčešća prijamna dijagnoza te da su ti pacijenti imali nešto nižu prevalenciju hiperglikemije obzirom na druge dvije skupine bolesnika, moguće je da je prevalencija stres hiperglikemije podcijenjena tj. da je prevalencija stres hiperglikemije veća u internističkim intenzivnim jedinicama drugih bolnica u Hrvatskoj. Bez obzira na prijamnu dijagnozu bolesnici su imali usporediv relativni rizik nastanka šećerne bolesti. Iako je skupina bolesnika sa sepsom bila značajna, bolesnici s ostale tri uključne dijagnoze svrstani su u jednu kategoriju. Možda bi razlike postale očite povećanjem broja bolesnika u skupini sepsa i ostalo.

Još jedno moguće ograničenje studije jest njeno trajanje. Najdulji period praćenja bolesnika je bio pet godina, a najkraći godinu dana što je možda prekratak period za nastanak šećerne bolesti te je rizik nastanka dijabetesa podcijenjen. To razdoblje je vjerojatno prekratki period za očitovanje novonastale šećerne bolesti, a moguće je da su pacijenti pogrešno uvršteni u skupinu stres hiperglikemije, a ne neprepoznate šećerne bolesti. Kako su svi pacijenti imali normalnu koncentraciju glukoze natašte na dan otpusta iz bolnice, normalne vrijednosti A1C tijekom hospitalizacije te normalan OGTT četiri do šest tjedana nakon hospitalizacije, mogućnost da su imali neprepoznatu šećernu bolest prije hospitalizacije je malena.

U razvijenim zemljama trećina bolesnika s dijabetesom uopće ne zna da ga ima, a prosječno zaostajanje između nastanka bolesti i postavljanja dijagnoze je 7 godina. Neprepoznata šećerna bolest je velik javnozdravstveni problem u Hrvatskoj. Naime, prema istraživanju, koje je bilo dio Prvog hrvatskog projekta zdravstva, broj nedijagnosticiranih osoba sa šećernom bolesti na svakih 100 dijagnosticiranih iznosio je 72 [8]. Utvrđeno je da mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije mogu biti prisutne čak i u predijabetesu. Navedeno ide u prilog potrebe da se što ranije i učinkovitije identificira dijabetes i njegovi predhodnici.

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na činjenicu da bolesnici s hiperglikemijom tijekom teške akutne bolesti, koji od ranije, tijekom ili neposredno nakon hospitalizacije nemaju dijagnosticiran poremećaj metabolizma glukoze, se trebaju smatrati bolesnicima koji imaju povećan rizik nastanka šećerne bolesti te se trebaju redovito kontrolirati i na vrijeme početi liječiti. Zbog toga je potrebno te bolesnike pri otpustu iz bolnice savjetovati o zdravim prehrambenim navikama i tjelesnoj aktivnosti (prilagođenoj dobi i mogućnosti svakog bolesnika) u svrhu provođenja mjera primarne prevencije šećerne bolesti. Nadalje, tim bolesnicima je potrebno tijekom daljnje skrbi redovito kontrolirati glukometabolički status.

Brojne prednosti određivanja A1C (standardizirane i pouzdane metode mjerenja, manja biološka varijabilnost, manja preanalitička nestabilnost, odražava razinu glikemije kroz dulji period, jednostavnije za pacijenta jer se uzorak može se uzeti u bilo koje doba dana, relativno malen utjecaj velikih promjena glukoze u akutnim stanjima, greške u mjerenju uzrokovane neglikemijskim čimbenicima, npr. hemoglobinopatijama, su rijetke) utjecale su na preporuku njegova korištenja u probiru i dijagnosticiranju dijabetesa [228]. Iako je u ovoj studiji za praćenje bolesnika korišten standardni oralni test opterećenja šećerom, godišnje određivanje A1C moglo bi biti korisno za monitoriranje pacijenata koji su imali hiperglikemiju tijekom teške akutne bolesti.

6 Zaključak

U populaciji bolesnika koji su zbog akutnog koronarnog sindroma, sepse, plućne embolije, plućnog edema i respiratorne insuficijencije primljeni u internističku intenzivnu jedinicu prevalencija hiperglikemije stečene u bolnici, definirane kao koncentracija glukoze ≥ 7.8 mmol/l izmjerena u najmanje 2 navrata, iznosila je oko 30%. Hiperglikemija je bila češća u skupini bolesnika sa sepsom i ostalim dijagnozama (plućna embolija, plućni edem i respiratorna insuficijencija) (43%), nego s akutnim koronarnim sindromom (20.2%). Najviše pacijenata uključenih u istraživanje imalo je akutni koronarni sindrom (70%), a ostali pacijenti su podjednako raspoređeni u skupinu sepse i ostalih dijagnoza.

Bolesnici starije životne dobi i prekomjerne tjelesne mase češće imaju poremećaj metabolizma glukoze. Bolesnici s hiperglikemijom imaju i težu bolest, što se očituje većim brojem bodova na ljestvicama morbiditeta i mortaliteta koje se koriste u svakodnevnom radu u intenzivnim jedinicama za procjenu bolesnikova statusa pri prijemu i tijekom liječenja (APACHE II, SAPS II, SOFA). Linearnom regresijskom analizom je pokazano da je povišenje koncentracije kolesterola i APACHE II povezano s povišenjem razine glukoze. Povećanje razine kolesterola u krvi za 1 jedinicu je povezano s povećanjem maksimalne vrijednosti glukoze za 8.8%, a povećanje APACHE II za jedan bod je povezano s povećanjem GUK-a za 3.8%.

Bolesnici s hiperglikemijom tijekom hospitalizacije, a bez šećerne bolesti (potvrđeno normalnim vrijednostima A1C i glukoze natašte pri otpustu te OGTT-om četiri do šest tjedana nakon otpusta iz bolnice) pokazuju sličan poremećaj homeostaze glukoze kao i bolesnici s ranije poznatim dijabetesom tipa 2 tijekom teške akutne bolesti. Navedno je razvidno iz srednjih vrijednosti glikemije i varijabilnosti glikemije, koje se nisu značajno razlikovale između te dvije skupine bolesnika.

Ovo istraživanje je pokazalo da bolesnici bez ranije postavljene dijagnoze šećerne bolesti koji imaju vrijednosti glukoze > 7.8 mmol/l tijekom teške akutne bolesti, a normalnu koncentraciju glukoze pri otpustu iz bolnice imaju povećan rizik nastanka predijabetesa i dijabetesa u razdoblju nakon izlječenja. Relativni rizik iznosio je 4.13 za nastanak predijabetesa i 4.19 za nastanak dijabetesa tipa 2. Rezultati su bili slični između sve tri skupine dijagnoza: akutni koronarni sindrom, sepsa i ostalo (plućna embolija, plućni edem, respiratorna insuficijencija).

Ovo istraživanje je provedeno na bolesnicima koji su zbog pet najčešćih dijagnoza hospitalizirani u internističkoj intenzivnoj jedinici. Moguće je da se navedeni rezultati ne mogu primijeniti na bolesnike s drugim dijagnozama, npr. hitnim neurološkim stanjima ili na kirurške bolesnike. Potrebno je slično istraživanje na proširenoj populaciji bolesnika hospitaliziranih u intenzivnim jedinicama, uključivo bolesnike s neurološkim bolestima, bolesnike s traumom i bolesnike nakon hitnih i elektivnih kirurških zahvata. Također, najdulji period praćenja bolesnika je bio pet godina što je možda prekratak period za nastanak šećerne bolesti zbog čega je rizik nastanka dijabetesa podcijenjen te je potrebno provesti vremenski dulje istraživanje.

Čini se da stres i upala tijekom akutne bolesti razotkrivaju sklonost poremećaju metabolizma glukoze koji se vremenom razvija u šećernu bolest. Zbog toga je potrebno te bolesnike pri otpustu iz bolnice savjetovati o zdravim prehrambenim navikama i tjelesnoj aktivnosti (prilagođenoj dobi i mogućnosti svakog bolesnika) u svrhu provođenja mjera primarne prevencije šećerne bolesti. Nadalje, tim bolesnicima je potrebno tijekom daljnje skrbi, bilo kod obiteljskog liječnika ili u bolnici, redovito kontrolirati glukometabolički status kako bi se što ranije verificirao jasan poremećaj metabolizma glukoze i sukladno tome provodile mjere sekundarne prevencije. Metoda koja će se koristiti pri kontroli takvih pacijenata ovisi o lokalnim uvjetima tj. raspoloživim resursima. Zbog svoje jednostavnosti i pouzdanosti godišnje određivanje A1C moglo bi biti korisno za monitoriranje pacijenata koji su imali hiperglikemiju tijekom teške akutne bolesti.

7 Sažetak

Uvod: Hiperglikemija uzrokovana medijatorima stresa i upale česta je u teškoj akutnoj bolesti. Glavni rizični čimbenik za njen nastanak jest težina bolesti, međutim hiperglikemiju ne razviju svi teško bolesni pacijenti, dok ju neki razviju i u blažem obliku bolesti. Hipoteza istraživanja jest da akutna bolest razotkriva latentan poremećaj metabolizma glukoze, koji se normalizira nakon izlječenja, ali ostaje rizik razvoja šećerne bolesti tipa 2.

Ispitanici i metode: U istraživanje su uključeni bolesnici primljeni u Zavod za intenzivnu medicinu Klinike za unutrašnje bolesti KBC Zagreb zbog akutnog koronarnog sindroma (ACS), sepse, plućne embolije, plućnog edema i respiratorne insuficijencije. Bolesnici bez poznate šećerne bolesti su podijeljeni u skupinu hiperglikemije (GUK>7.8 mmol/l izmjeren u najmanje 2 navrata) i normoglikemije. Postojanje ranije neprepoznate šećerne bolesti isključeno je određivanjem glukoziliranog hemoglobina, mjerenjem glukoze natašte na dan otpusta te oralnim testom opterećenja glukozom četiri do šest tjedana nakon otpusta iz bolnice.

Rezultati: Prevalencija hiperglikemije iznosila je 30.6%. Hiperglikemija je bila češća u skupini bolesnika sa sepsom i ostalim dijagnozama (plućna embolija, plućni edem, respiratorna insuficijencija) (43%), nego s akutnim koronarnim sindromom (20.2%). Prosječne vrijednosti koncentracije glukoze su bile 10.2 (8.9 - 13) mmol/l u skupini hiperglikemije i 5.7 (5 - 6.4) mmol/l u skupini normoglikemije. Bolesnici u skupini hiperglikemije su bili stariji, imali su veći indeks tjelesne mase i težu bolest (veći APACHE II, SAPS II, SOFA).

Istraživanje je završeno za 70 bolesnika u skupini hiperglikemije, od kojih je 10 (14.2%) razvilo povećanu glikemiju natašte/ oštećenu toleranciju glukoze (IFG/IGT) i 30 (42.9%) šećernu bolest tipa 2. 186 bolesnika u skupini normoglikemije je završilo praćenje, 10 (5.4%) ih je razvilo IFG/IGT, a 21 (11.3%) šećernu bolest. Relativni rizik nastanka IFG/IGT iznosio je 4.13 (95% CI 1.84 - 9.24), a šećerne bolesti 4.19 (95% CI 2.61 - 6.73).

Zaključak: Bolesnici s hiperglikemijom tijekom teške akutne bolesti, a koji nemaju od ranije poznatu šećernu bolest, imaju povećan rizik nastanka predijabetesa i dijabetesa tipa 2.

8 Abstract

Hyperglycemia in critical illness – risk factor for later development of glucose metabolism abnormalities

2012

Ana Vujaklija Brajković, MD

Introduction: Critical illness is commonly complicated by hyperglycemia caused by mediators of stress and inflammation. Severity of disease is the main risk factor for development of hyperglycemia, but not all severely ill develop hyperglycemia and some do even in mild disease. We hypothesized that acute disease exposes a latent disturbance of glucose metabolism which normalizes after discharge but puts those patients at higher risk for developing pre-diabetes and type 2 diabetes.

Patients and methods: Patients admitted to the intensive care unit of the University Hospital Centre Zagreb due to acute coronary syndrome (ACS), sepsis, pulmonary embolism, pulmonary oedema and respiratory insufficiency were included in the research. Patients with no history of impaired glucose metabolism were divided into hyperglycemia group (glucose ≥ 7.8 mmol/l, measured on at least two occasions) and normoglycemia group. Glycated hemoglobin, fasting glucose on the day of discharge and oral glucose tolerance test within six weeks after discharge were all performed in order to disclose patients with unknown diabetes or pre-diabetes who were excluded from the research.

Results: Hyperglycemia was present in 30.6% of all patients. It was more frequent in patients with sepsis and other diagnoses (pulmonary embolism, pulmonary oedema, respiratory insufficiency) (43%) than with ACS (20.2%). Glucose concentration was 10.2 (8.9 - 13) mmol/l in the hyperglycemia, and 5.7 (5 - 6.4) mmol/l in the normoglycemia group. Patients with hyperglycemia were older, had higher body mass index and were more severely ill (higher APACHE II, SAPS II, SOFA score) than patients in the normoglycemia group.

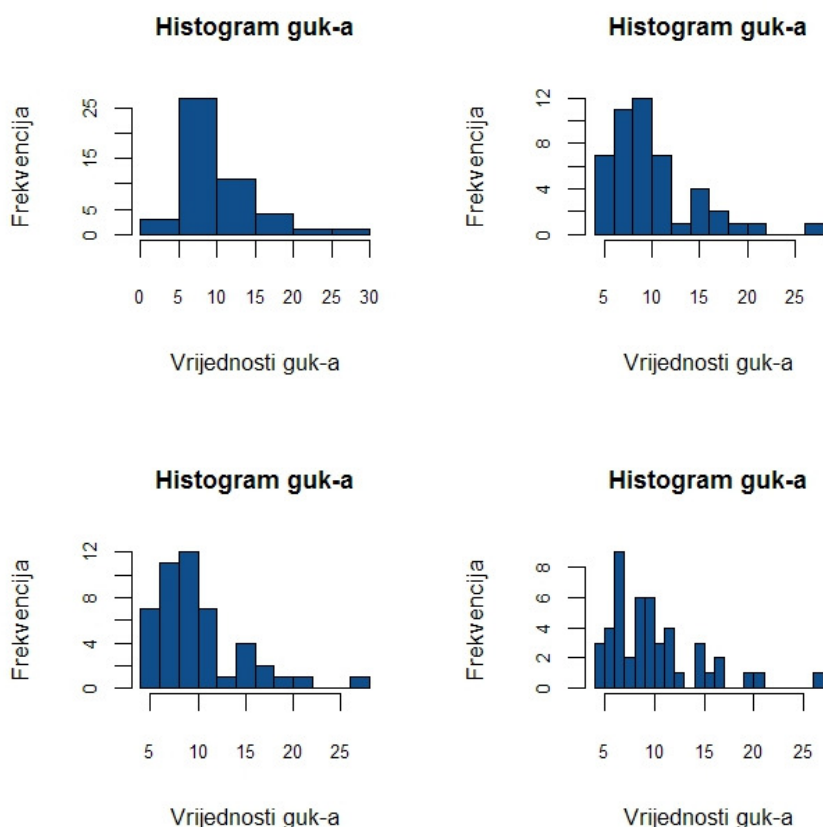
Follow-up was done on 70 patients with hyperglycemia, of which 10 (14.2%) developed impaired fasting glucose/ impaired glucose tolerance (IFG/IGT) and 30 (42.9%) diabetes. 186 patients in the normoglycemia group completed the follow up, of which 10 (5.4%) developed IFG/IGT, and 21 (11.3%) diabetes. Relative risk for developing IFG/IGT was 4.13 (95% CI 1.84 - 9.24), and diabetes 4.19 (95% CI 2.61 - 6.73).

Conclusion: Patients with hyperglycemia during critical illness who were not diagnosed with diabetes before or during the hospitalization should be considered a population at increased risk for developing pre-diabetes and diabetes.

9 Dodatak

9.1 Histogram

Iako je opće prihvaćen u mnogim disciplinama i sve prisutan u medicinskim istraživanjima, histogram predstavlja nepouzdan način prikazivanja distribucije podatka zbog toga jer je njegov oblik ovisan o broju odabranih stupaca. Slika 34 pokazuje histograme GUK-a gdje svaki ima različiti broj stupaca.



Slika 28. Utjecaj odabira stupaca na oblik histograma

Kao što je vidljivo iz prethodne slike, broj stupaca značajno utječe na izgled histograma te shodno i na zaključak o distribuciji varijable. Puno prihvatljivi način prikazivanja distribucije jest putem Kernela. Kernel je neparameterska metoda kojom se procjenjuje oblik distribucije vjerojatnosti neke varijable.

9.2 QQ grafikon

QQ (kvantila na kvantilu) graf jest grafička, neparametrijska metoda za uspoređivanje dviju distribucija vjerojatnosti. Moguće je uspoređivati distribucije vjerojatnosti dvaju uzoraka ili distribuciju vjerojatnosti uzorka u odnosu na neku poznatu distribuciju vjerojatnosti (kao npr. standardna normalna distribucija).

QQ grafikon prikazuje jednu distribuciju na osi X, a drugu na osi Y. Točka (x,y) predstavlja distribucije vjerojatnosti točke na osi Y u odnosu na distribuciju vjerojatnosti točke koja se nalazi na osi X. Ako su dvije distribucije vrlo slične, tada će se sve točke nalaziti na pravcu od 45 stupnjeva. Ako se točke nalaze na liniji koja je pod manjim kutom od 45 stupnjeva, znači da je distribucija na osi X disperziranija. Ako se točke nalaze na liniji koja je pod kutom većim od 45 stupnjeva, distribucija na osi Y je disperziranija. Ako se samo jedan dio točaka nalazi na pravcu koji je položeniji od 45 stupnjeva, znači da distribucija na osi Y ima veću koncentraciju točaka u tom području nego što je to slučaj s distribucijom na osi X. Ako se dio točaka nalazi na pravcu koji je okomitiji od 45 stupnjeva, znači da distribucija na osi Y ima manju koncentraciju točaka na tom dijelu nego što je to slučaj sa distribucijom na osi X.

9.3 Shapiro Wilk test

Nulta hipoteza jest da je varijabla normalno distribuirana, dok je alternativna hipoteza da varijabla nije normalno distribuirana. Ako je p-vrijednost testa manja od odabrane kritične vrijednosti, možemo odbaciti nultu hipotezu i tvrdnju da je varijabla normalno distribuirana. S druge strane ako je dobivena p-vrijednost veća od odabrane kritične vrijednosti, ne može se odbaciti nulta hipoteza da je varijabla normalno distribuirana [181].

9.4 Momenti distribucije

Momenti distribucije predstavljaju matematički način opisivanja distribucije vjerojatnosti. Iako nema ograničenja broju momenata neke distribucije, prva četiri momenta su dovoljna da se opiše neka distribucija. Za varijablu X, koja sadrži vrijednosti x_i , momenti su dani sljedećim izrazima (gdje su korištene definicije za uzorak, a ne za populaciju):

- Prvi moment ili srednja vrijednost: $\hat{\mu}_x = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N x_i$

- Drugi moment ili varijanca: $\hat{\sigma}_x^2 = \frac{1}{T-1} \sum_{i=1}^N (x_i - \hat{\mu}_x)^2$
- Treći moment ili koeficijent simetričnosti (eng. skewness):

$$\hat{S}(x) = \frac{1}{(T-1)\hat{\sigma}_x^3} \sum_{i=1}^N (x_i - \hat{\mu}_x)^3$$

- Četvrti moment ili koeficijent spljoštenosti (eng. kurtosis):

$$\hat{K}(x) = \frac{1}{(T-1)\hat{\sigma}_x^4} \sum_{i=1}^N (x_i - \hat{\mu}_x)^4$$

Za usporedbu distribucija vjerojatnosti najznačajniji su treći i četvrti moment. Kod normalne distribucije vjerojatnosti, koeficijent simetričnosti iznosi 0 što znači da je varijabla simetrična. Ako je koeficijent pozitivan distribucija će biti asimetrična udesno, a ako je negativan bit će asimetrična u lijevo.

Normalna distribucija ima koeficijent spljoštenosti tri. Ako distribucija ima koeficijent veći od tri onda ima visoki vrh, a ako je koeficijent manji od tri vrh je niži od normalne distribucije.

9.5 Interpretacija koeficijenata kada je neovisna varijabla iskazana kao prirodni logaritam

Ako je ovisna varijabla y izražena u prirodnom logaritmu, njena promjena se može tretirati kao postotna promjena [229]:

$$\lguk_i - \lguk_{i-1} \approx (guk_i - guk_{i-1}) / guk_{i-1} \quad (1)$$

Tj:

$$100 \cdot \Delta(\lguk) \approx \% \Delta guk \quad (2)$$

9.6 Regresijska analiza

Kako bi se utvrdilo koje varijable objašnjavaju promjenu u razini GUK-a provedena je sljedeća regresija:

$$\begin{aligned} \lguk = & \beta_0 + \delta_0 \text{žena} + \beta_2 \text{starost} + \beta_3 \text{bmi} + \beta_4 \text{kol} + \beta_5 \text{tag} + \beta_6 \text{apache} \\ & + \beta_7 \text{sofa} + \beta_8 \text{saps} + \delta_1 \text{ACS} + \delta_2 \text{sepsa} \end{aligned}$$

Koeficijenti β predstavljaju linearne koeficijente koji mjere učinak varijabli uz koje stoje na neovisnu varijablu. Koeficijenti δ predstavljaju kvalitativne podatke, tj. *dummy varijable*. δ_0 predstavlja razliku u logaritmu GUK-a kod ženskih osoba u odnosu na muškarce. δ_1 i δ_2 pokazuju promjenu u logaritmu GUK-a u pacijenata dijagnosticiranih s ACS-om tj. sepsom u odnosu na ostale dijagnoze. Rezultati regresije su navedeni u tablici 9.

	Koeficijent	Standardna pogreška	t vrijednost	P vrijednost	
Konstanta	1.573646	0.36026	4.368	0.000102	***
Spol	-0.201935	0.105544	-1.913	0.063691	.
Starost	0.001612	0.004568	0.353	0.72624	
BMI	-0.00205	0.009084	-0.226	0.822742	
Kolesterol	0.083626	0.041808	2	0.05306	.
Trigliceridi	0.034587	0.070442	0.491	0.626413	
APACHE II	0.035287	0.01726	2.044	0.048285	*
SOFA	0.008149	0.040087	0.203	0.840061	
SAPS II	-0.001095	0.00934	-0.117	0.907344	
ACS	-0.291991	0.138464	-2.109	0.041986	*
Sepsa	-0.156053	0.185572	-0.841	0.405939	
R ² :	0.4954				
\bar{R}^2 :	0.3552				

Tablica 9. Procjena utjecaja neovisnih varijabli na razinu GUK-a

Simboli u zadnjem stupcu predstavljaju signifikantnost varijabli tj. p vrijednost, što je prikazano u tablici 10.

P vrijednost	Simbol
0	‘‘‘‘’
0.001	‘‘‘’
0.01	‘‘’
0.05	‘.’

Tablica 10. Pregled značajnosti neovisnih varijabli u procjeni razine GUK-a

Regresija pokazuje da su varijable spol (0 = muški spol, 1 = ženski spol), kolesterol, APACHE II te dijagnoza ACS-a značajni pri razini signifikantnosti od 5%. Zanimljivo je da SAPS II i SOFA nemaju značajan utjecaj na razinu GUK-a. Tome je tako jer postoji značajna korelacija između APACHE II, SAPS II i SOFA-e (Tablica 11). Naime, nakon što je vrednovan utjecaj APACHE II na razinu GUK-a, utjecaj varijabli SAPS II i SOFA-e na razinu GUK-a je zanemariv (tzv. *partialling out effect* – obrazložen u ovom dodatku na stranici 85).

	APACHE II	SOFA	SAPS II
APACHE II	1	0.8003133	0.8520140
SOFA		1	0.7637666
SAPS II			1

Tablica 11. Koeficijenti korelacije između APACHE II, SAPS II i SOFA bodovnog sustava

Budući da varijable starost, BMI, SOFA i SAPS II nisu pojedinačno statistički značajne, provedena je druga, skraćena regresija u kojoj su uključene samo pojedinačno statistički značajne varijable iz prethodne, proširene regresije (Tablica 7).

Budući da pojedinačne varijable starost, BMI, trigliceridi, SOFA i SAPS II nisu pojedinačno statistički značajne (t test je manji od 2), analizirano je da li su možda navedene varijable zajedno statistički značajne. Testiranje hipoteza s više isključenih varijabli se vrši putem F testa (više na stranici 82 ovog dodatka). Za $q=5$ (razlika između stupnjeva slobode proširene i skraćene regresije) i $ss_s=41$ (stupnjevi slobode skraćene regresije) 5% kritična vrijednost iznosi 2.45. Izračunata vrijednost F testa iznosi 0.07 što govori da navedene varijable nemaju utjecaj na razinu GUK-a. Navedeni zaključak je podržan i vrijednošću prilagođenog R^2 testa (više o ovom testu na stranici 84 ovog dodatka) koji je veći za skraćeni model.

9.7 F test

Kako bismo utvrdili da li su varijable *starost*, *BMI*, *tag*, *SOFA* i *SAPS II* zajedno statistički značajne proveden je F test [229]. Izraz (3) predstavlja početni regresijski (ne skraćeni) model u kojem su navedene sve promatrane neovisne varijable, a izraz (4) je skraćeni regresijski model u koji su uključene samo varijable koje su bile značajne pri razini signifikantnosti od 5% u ne skraćenom modelu.

$$lguk = \beta_0 + \delta_0 \text{žena} + \beta_2 \text{starost} + \beta_3 \text{bmi} + \beta_4 \text{kol} + \beta_5 \text{tag} + \beta_6 \text{apache} + \beta_7 \text{sofa} + \beta_8 \text{saps} + \delta_1 \text{ACS} + \delta_2 \text{sepsa} \quad (3)$$

$$lguk = \beta_0 + \delta_0 \text{spol} + \beta_4 \text{kol} + \beta_6 \text{apache} + \delta_1 \text{ACS} + \delta_2 \text{sepsa} \quad (4)$$

Za potrebu F testa postavljena je nulta hipoteza (izraz (5)) u kojoj se subskripti uz koeficijente odnose na koeficijent iz izraza (3). Nulta hipoteza pretpostavlja da ne postoji učinak isključenih neovisnih varijabli na ovisnu varijablu y tj. da su koeficijenti uz neovisne varijable jednaki nuli:

$$H_0 : \beta_2 = 0, \beta_3 = 0, \beta_5 = 0, \beta_7 = 0, \beta_8 = 0 \quad (5)$$

Alternativna višestruka hipoteza jest da navedene varijable utječu na ovisnu varijablu tj. da su njihovi koeficijenti različiti od nule:

$$H_1 : \beta_2 \neq 0, \beta_3 \neq 0, \beta_5 \neq 0, \beta_7 \neq 0, \beta_8 \neq 0 \quad (6)$$

Testiranje hipoteza s više isključenih varijabli se vrši putem F testa koji je dan sljedećim izrazom:

$$F = \frac{(R_{ns}^2 - R_s^2) / q}{(1 - R_{ns}^2) / ss_{ns}} \quad (7)$$

Pri čemu:

- R_{ns}^2 je dobiven iz ne-skraćenog modela danog izrazom (3)
- R_s^2 dobiven iz skraćenog modela danog izrazom (4)
- ss_{ns} predstavlja stupnjeve slobode ne-skraćenog modela
- q predstavlja razliku između stupnjeva slobode skraćenog i ne-skraćenog modela, tj: $q = ss_s - ss_{ns}$

Značajno svojstvo F testa jest da je striktno pozitivan, što proizlazi iz njegove definicije. F test je distribuiran kao F slučajna varijabla sa $(q, n-k-1)$ stupnjeva slobode:

$$F \sim F_{q, n-k-1} \quad (8)$$

Nulta višestruka hipoteza se odbacuje kada je F test dostatno velik, tj. kada je veći od kritične vrijednosti c koja ovisi o q i (n-k-1), gdje n predstavlja broj promatranja, a k broj neovisnih varijabli (ne uključujući konstantu). Ako je $F > c$, nulta višestruka hipoteza se odbacuje, u suprotnom se ne može odbaciti. Za $q=5$ i $ss_0=41$, 5% kritična vrijednost iznosi 2.45. Izračunata vrijednost F testa iznosi 0.07 što nije niti približno dostatno da se odbaci nulta hipoteza, implicirajući da se ne može odbaciti tvrdnja da navedene varijable nemaju utjecaj na razinu GUK-a u krvi. Navedeni zaključak je podržan i vrijednošću prilagođenog R^2 testa koji je veći za ograničeni model.

9.8 Koeficijent determinacije

Putem koeficijenta determinacije tj. R^2 testa se utvrđuje koji dio varijacije u varijabli y se može objasniti putem varijacije u varijabli x. Kod usporedbe dvaju regresijskih modela, model koji bolje objašnjava varijaciju u ovisnoj varijabli ima i veći koeficijent determinacije. R^2 test je dan sljedećim izrazom [230]:

$$R^2 = SSR/SST = 1 - SSE/SST \quad (9)$$

Gdje vrijedi:

- SST - ukupna suma kvadrata
- SSR - regresijska suma kvadrata
- SSE - suma kvadrata pogreške
- $SST = SSR + SSE$, tj:

$$\sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2 = \sum_{i=1}^N (\hat{y}_i - \bar{y})^2 + \sum_{i=1}^N u_i^2$$

Svojstvo R^2 testa jest da je uvijek između 0 i 1. Jedan od glavnih nedostataka testa jest da se dodavanjem neovisnih varijabli povećava njegova vrijednost. Kako bi se prevladao navedeni nedostatak koristi se tzv. prilagođeni koeficijent determinacije dan sljedećim izrazom:

$$\bar{R}^2 = 1 - \frac{SSE / (n - k - 1)}{SST / (n - 1)} \quad (10)$$

Gdje n predstavlja broj promatranja, a k broj neovisnih varijabli (ne uključujući konstantu). Prednost \bar{R}^2 jest da penalizira uvođenje dodatnih neovisnih varijabli. Dok će se obični R^2 uvijek povećati kada dodamo novu neovisnu varijablu, \bar{R}^2 se može smanjiti. Također za razliku od običnog R^2 koji je uvijek pozitivan, \bar{R}^2 može poprimiti i negativne vrijednosti. U načelu \bar{R}^2 će se povećati svaki put kada dodana varijabla ima t statistiku veću od 1 [229].

9.9 Partialling out efekt

U izrazu (11) je dan primjer populacijske višestruke regresije s dvije neovisne varijable:

$$y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + u \quad (11)$$

β_0 predstavlja konstantu (odsječak) tj. vrijednost varijable y kada su sve neovisne varijable jednake nuli, dok β_1 i β_2 predstavljaju utjecaj varijabli x_1 i x_2 na y . Točnije, β_1 predstavlja utjecaj x_1 na y , nakon što je poništen utjecaj x_2 . Konkretno, β_1 možemo prikazati putem sljedeće formule:

$$\beta_1 = \left(\sum_{i=1}^n \hat{r}_{i,1} y_i \right) / \left(\sum_{i=1}^n \hat{r}_{i,1} \right) \quad (12)$$

$\hat{r}_{i,1}$ predstavljaju rezidualne vrijednosti koje se dobiju kada se provede regresija x_1 na x_2 tj., $\hat{r}_{i,1}$ predstavlja dio x_1 koji nije koreliran s x_2 . Stoga, β_1 mjeri vezu između y i x_1 , nakon što je utjecaj x_2 poništen [229].

10 Literatura

1. Nolan CJ, Damm P and Prentki M, Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet*, 2011 378(9786): 169-181.
2. King H, Aubert RE and Herman WH, Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*, 1998. 21: 1414-1431.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R and King H, Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004. 27: 1047-1053.
4. Fox CS, Pencina MJ, Meigs JB, et al., Trends in the incidence of type 2 diabetes mellitus from the 1970s to the 1990s: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2006 113(25): 2914-2918.
5. Cory S, Ussery-Hall A, Griffin-Blake S, et al., Prevalence of selected risk behaviors and chronic diseases and conditions-steps communities, United States, 2006-2007. *MMWR Surveill Summ*, 2010 69(8): 1-37.
6. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Sorensen SW and Williamson DF, Lifetime risk for diabetes mellitus in the United States. *JAMA*, 2003 290(14): 1884-1890.
7. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al., Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2007 28(1): 88-136.
8. Metelko Z, Pavlič-Renar I, Poljičanin T, Szivovitz L and Turek S, Prevalence of diabetes mellitus in Croatia. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008. 81(2): 263-267.
9. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al., Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*, 2004 27(2): 553-591.
10. Harris, M.E., Diabetes in America. National Institutes of Health Publication, 1995. 95: 1468.
11. Bennett PH, Epidemiology of diabetes mellitus. In: Ellenberg and Rifkin's *Diabetes Mellitus*, Rifkin H, Porte D Jr (Eds),, 1990. Elsevier(New York): 363.
12. Carter JS, Pugh JA and Monterrosa A, Non-insulin-dependent diabetes mellitus in minorities in the United States. *Ann Intern Med*, 1996 125(3): 221-232.
13. Klein BE, Klein R, Moss SE and Cruickshanks KJ, Parental history of diabetes in a population-based study. *Diabetes Care*, 1996 19(8): 827-830.
14. Barnett AH, Eff C, Leslie RD and Pyke DA, Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia*, 1981 20(2): 87-93.
15. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, et al., Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1989. 321(6): 337-343.
16. Knowles NG, Landchild MA, Fujimoto WY and Kahn SE, Insulin and amylin release are both diminished in first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002 25(2): 292-297.

17. Schulz LO, Bennett PH, Ravussin E, et al., Effects of traditional and western environments on prevalence of type 2 diabetes in Pima Indians in Mexico and the U.S. *Diabetes Care*, 2006 29(8): 1866-1871.
18. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW and Paffenbarger RS Jr, Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1991 325(3): 147-152.
19. Shoelson SE, Lee J and Goldfine AB, Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*, 2006 116(7): 1793-1801.
20. Ebstein W, Zur therapie des Diabetes mellitus, insbesondere über die Anwendung des salicylsauren Natron bei demselben. *Berliner Klinische Wochenschrift*, 1876. 13: 337-340.
21. Shoelson S, Invited comment on W. Ebstein: On the therapy of diabetes mellitus, in particular on the application of sodium salicylate. *J Mol Med*, 2002 80(10): 618.
22. Williamson RT, On the Treatment of Glycosuria and Diabetes Mellitus with Sodium Salicylate. *Br Med J*, 1901 1(2100): 760-762.
23. Reid J, Macdougall AI and Andrews MM, Aspirin and diabetes mellitus. *Br Med J*, 1957 2(5053): 1071-1074.
24. Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, et al., Reversal of obesity- and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta. *Science*, 2001 293(5535): 1673-1677.
25. Hundal RS, Petersen KF, Mayerson AB, et al., Mechanism by which high-dose aspirin improves glucose metabolism in type 2 diabetes. *J Clin Invest*, 2002 109(10): 1321-1326.
26. Shoelson SE, Lee J and Yuan M, Inflammation and the IKK beta/I kappa B/NF-kappa B axis in obesity- and diet-induced insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003 27 (Suppl 3): S49-52.
27. Fearnley GR, Vincent CT and Chakrabarti R, Reduction of blood fibrinolytic activity in diabetes mellitus by insulin. *Lancet*, 1959 2(7111): 1067.
28. Ogston D and McAndrew GM, Fibrinolysis in obesity *Lancet*, 1964 2(7371): 1205-1207.
29. Grace CS and Goldrick RB, Fibrinolysis and body bulid. Interrelationships between blood fibrinolysis, body composition and parameters of lipid and carbohydrate metabolism. *J Atheroscler Res*, 1968 8(4): 705-719.
30. Tataranni PA and Ortega E, A burning question: does an adipokine-induced activation of the immune system mediate the effect of overnutrition on type 2 diabetes? *Diabetes*, 2005 54(4): 917-927.
31. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al., Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*, 2003 52(7): 1799-1805.
32. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE and Ridker PM, C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 2001 286(3): 327-334.
33. Vozarova B, Weyer C, Lindsay RS, et al., High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes*, 2002 51(2): 455-461.

34. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP and Haffner SM, Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*, 2002 51(4): 1131-1137.
35. Haffner S, Temprosa M, Crandall J, et al., Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes*, 2005 54(5): 1566-1572.
36. Hotamisligil GS, Shargill NS and Spiegelman BM, Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1993 259(5091): 87-91.
37. Feinstein R, Kanety H, Papa MZ, Lunenfeld B and Karasik A, Tumor necrosis factor- α suppresses insulin-induced tyrosine phosphorylation of insulin receptor and its substrates. *J Biol Chem*, 1993 268(35): 26055-26058.
38. Mantzoros CS, Li T, Manson JE, Meigs JB and Hu FB, Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile, and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005 90(8): 4542-4548.
39. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, et al., Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*, 2006 116(7): 1784-1792.
40. Aguirre V, Uchida T, Yenush L, Davis R and White MF, The c-Jun NH(2)-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser(307). *J Biol Chem*, 2000 275(12): 9047-9054.
41. Lupi R, Dotta F, Marselli L, et al., Prolonged exposure to free fatty acids has cytostatic and pro-apoptotic effects on human pancreatic islets: evidence that beta-cell death is caspase mediated, partially dependent on ceramide pathway, and Bcl-2 regulated. *Diabetes*, 2002 51(5): 1437-1442.
42. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD and Cornuz J, Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2007 298(22): 2654-2664.
43. Manson JE, Ajani UA, Liu S, Nathan DM and Hennekens CH, A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. *Am J Med*, 2000 109(7): 538-542.
44. Kowall B, Rathmann W, Strassburger K, et al., Association of passive and active smoking with incident type 2 diabetes mellitus in the elderly population: the KORA S4/F4 cohort study. *Eur J Epidemiol*, 2010 25(6): 393-402.
45. Houston TK, Person SD, Pletcher MJ, et al., Active and passive smoking and development of glucose intolerance among young adults in a prospective cohort: CARDIA study. *BMJ*, 2006 332(7549): 1064-1069.
46. Chioloro A, Faeh D, Paccaud F and Cornuz J, Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr*, 2008 87(4): 801-809.
47. Yeh HC, Duncan BB, Schmidt MI, Wang NY and Brancati FL, Smoking, smoking cessation, and risk for type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med*, 2010 152(1): 10-17.

48. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP and Stern MP, Decreased insulin secretion and increased insulin resistance are independently related to the 7-year risk of NIDDM in Mexican-Americans. *Diabetes*, 1995 44(12): 1386-1391.
49. Del Prato S, Wishner WJ, Gromada J and Schluchter BJ, Beta-cell mass plasticity in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*, 2004 6(5): 319-331.
50. Finegood DT and Topp BG, Beta-cell deterioration--prospects for reversal or prevention. *Diabetes Obes Metab*, 2001 3 (Suppl 1): S20-27.
51. Stolar M, Glycemic control and complications in type 2 diabetes mellitus. *Am J Med*, 2010 123(3 Suppl)(S3-11. Review).
52. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C and Mielck A; KORA Study Group, Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Diabetes Care*, 2008 31(3): 464-469.
53. Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ, et al., Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Am J Kidney Dis*, 2004 44(5): 792-798.
54. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y and Yusuf S, The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care*, 1999 22(2): 233-240.
55. Franco OH, Steyerberg EW, Hu FB, Mackenbach J and Nusselder W, Associations of diabetes mellitus with total life expectancy and life expectancy with and without cardiovascular disease. *Arch Intern Med*, 2007 167(11): 1145-1151.
56. Brownlee M, The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*, 2005 54(6): 1615-1625.
57. Engerman RL, Kern TS and Larson ME, Nerve conduction and aldose reductase inhibition during 5 years of diabetes or galactosaemia in dogs. *Diabetologia*, 1994 37(2): 141-144.
58. Charonis AS, Reger LA, Dege JE, et al., Laminin alterations after in vitro nonenzymatic glycosylation. *Diabetes*, 1990 39(7): 807-814.
59. Hammes HP, Martin S, Federlin K, Geisen K and Brownlee M, Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991 88(24): 11555-11558.
60. Ishii H, Jirousek MR, Koya D, et al., Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science*, 1996 272(5262): 728-731.
61. Koya D, Haneda M, Nakagawa H, et al., Amelioration of accelerated diabetic mesangial expansion by treatment with a PKC beta inhibitor in diabetic db/db mice, a rodent model for type 2 diabetes. *FASEB J*, 2000 14(3): 439-447.
62. Kolm-Litty V, Sauer U, Nerlich A, Lehmann R and Schleicher ED, High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J Clin Invest*, 1998 101(1): 160-169.
63. Clark RJ, McDonough PM, Swanson E, et al., Diabetes and the accompanying hyperglycemia impairs cardiomyocyte calcium cycling through increased nuclear O-GlcNAcylation. *J Biol Chem*, 2003 278(45): 44230-44237.

64. Federici M, Menghini R, Mauriello A, et al., Insulin-dependent activation of endothelial nitric oxide synthase is impaired by O-linked glycosylation modification of signaling proteins in human coronary endothelial cells. *Circulation*, 2002 106(4): 466-472.
65. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998 352(9131): 837-853.
66. Bernard C, *Lecons sur le diabete at la glycogenase animale*. Paris: Bailliere, 1877.
67. Falciglia M, Causes and consequences of hyperglycemia in critical illness. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007 10(4): 498-503. Review.
68. Nylen ES and Muller B, Endocrine changes in critical illness. *J Intensive Care Med*, 2004 19(2): 67-82. Review.
69. Van den Berghe G, Neuroendocrine pathobiology of chronic critical illness. *Crit Care Clin*, 2002. 18(3): 509-528.
70. Langouche L and Van den Berghe G, The dynamic neuroendocrine response to critical illness. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2006. 35(4): 777-791. ix.
71. McCowen KC, Malhotra A and Bistrian BR, Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin*, 2001. 17(1): 107-124.
72. Grimble RF, Inflammatory status and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2002. 5(5): 551-559.
73. Marette A, Mediators of cytokine-induced insulin resistance in obesity and other inflammatory settings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2002. 5(4): 377-383.
74. Marik PE and Raghavan M, Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med*, 2004. 30(5): 748-756.
75. Aljada A, Ghanim H, Assian E and Dandona P, Tumor necrosis factor-alpha inhibits insulin-induced increase in endothelial nitric oxide synthase and reduces insulin receptor content and phosphorylation in human aortic endothelial cells. *Metabolism* 2002. 51(4): 487-491.
76. Mizock BA, Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2001. 15(4): 533-551.
77. Dahn MS, Jacobs LA, Smith S, et al., The relationship of insulin production to glucose metabolism in severe sepsis. *Arch Surg*, 1985. 120(2): 166-172.
78. Capes SE, Hunt D, Malmberg K and Gerstein HC, Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*, 2000 355(9206): 773-778. Review.
79. Bhadriraju S, Ray KK, DeFranco AC, et al., Association between blood glucose and long-term mortality in patients with acute coronary syndromes in the OPUS-TIMI 16 trial. *Am J Cardiol*, 2006 97(11): 1573-1577.
80. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, et al., Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J*, 2005 150(4): 814-820.
81. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P and Gerstein HC, Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*, 2001 32(10): 2426-2432. Review.

82. Newton JD and Squire IB, Glucose and haemoglobin in the assessment of prognosis after first hospitalisation for heart failure. *Heart* 2006 92(10): 1441-1446.
83. Vandijck DM, Oeyen SG, Buyle EM, et al., Hyperglycaemia upon onset of ICU-acquired bloodstream infection is associated with adverse outcome in a mixed ICU population. *Anaesth Intensive Care*, 2008 36(1): 25-29.
84. Leonidou L, Michalaki M, Leonardou A, et al., Stress-induced hyperglycemia in patients with severe sepsis: a compromising factor for survival. *Am J Med Sci*, 2008. 336(6): 467-471.
85. Woo J, Lam CW, Kay R, et al., The influence of hyperglycemia and diabetes mellitus on immediate and 3-month morbidity and mortality after acute stroke. *Arch Neurol*, 1990 47(11): 1174-1177.
86. Cubbon RM, Rajwani A, Abbas A, et al., Hyperglycaemia, in relation to sex, and mortality after acute coronary syndrome. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007 14(5): 666-671.
87. Leahy JL, Bonner-Weir S and Weir GC, Beta-cell dysfunction induced by chronic hyperglycemia. Current ideas on mechanism of impaired glucose-induced insulin secretion. *Diabetes Care*, 1992 15(3): 442-455.
88. van Oss CJ and Border JR, Influence of intermittent hyperglycemic glucose levels on the phagocytosis of microorganisms by human granulocytes in vitro. *Immunol Commun*, 1978. 7(6): 669-676.
89. Kwoun MO, Ling PR, Lydon E, et al., Immunologic effects of acute hyperglycemia in nondiabetic rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1997 21(2): 91-95.
90. Nielson CP and Hindson DA, Inhibition of polymorphonuclear leukocyte respiratory burst by elevated glucose concentrations in vitro. *Diabetes*, 1989 38(8): 1031-1035.
91. von Känel R, Mills PJ and Dimsdale JE, Short-term hyperglycemia induces lymphopenia and lymphocyte subset redistribution. *Life Sci*, 2001 69(3): 255-262.
92. Rassias AJ, Givan AL, Marrin CA, et al., Insulin increases neutrophil count and phagocytic capacity after cardiac surgery. *Anesth Analg*, 2002 94(5): 1113-1119.
93. Oldenborg PA and Sehlin J, Hyperglycemia in vitro attenuates insulin-stimulated chemokinesis in normal human neutrophils. Role of protein kinase C activation. *J Leukoc Biol*, 1999 65(5): 635-640.
94. Perner A, Nielsen SE and Rask-Madsen J, High glucose impairs superoxide production from isolated blood neutrophils. *Intensive Care Med*, 2003 29(4): 642-645.
95. Black CT, Hennessey PJ and Andrassy RJ, Short-term hyperglycemia depresses immunity through nonenzymatic glycosylation of circulating immunoglobulin. *J Trauma*, 1990 30(7): 830-832.
96. Sakamoto T, Ogawa H, Kawano H, et al., Rapid change of platelet aggregability in acute hyperglycemia. Detection by a novel laser-light scattering method. *Thromb Haemost*, 2000 83(3): 475-479.
97. Pandolfi A, Giaccari A, Cilli C, et al., Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase

- plasminogen activator inhibitor type 1 in the rat. *Acta Diabetol*, 2001. 38(2): 71-76.
98. Morohoshi M, Fujisawa K, Uchimura I and Numano F, Glucose-dependent interleukin 6 and tumor necrosis factor production by human peripheral blood monocytes in vitro. *Diabetes*, 1996 45(7): 954-959.
 99. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, et al., Hyperglycemia may determine fibrinopeptide A plasma level increase in humans. *Metabolism*, 1989 38(12): 1162-1163.
 100. Ceriello A, Giacomello R, Stel G, et al., Hyperglycemia-induced thrombin formation in diabetes. The possible role of oxidative stress. *Diabetes*, 1995 44(8): 924-928.
 101. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Dello Russo P and Torella R, Blood glucose may condition factor VII levels in diabetic and normal subjects. *Diabetologia*, 1988 31(12): 889-891.
 102. Meldrum DR and Donnahoo KK, Role of TNF in mediating renal insufficiency following cardiac surgery: evidence of a postbypass cardiorenal syndrome. *J Surg Res*, 1999 85(2): 185-199.
 103. Hattori Y, Hattori S, Sato N and Kasai K, High-glucose-induced nuclear factor kappaB activation in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res*, 2000 46(1): 188-197.
 104. Esposito K, Nappo F, Marfella R, et al., Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation*, 2002 106(16): 2067-2072.
 105. Das UN, Free radicals, cytokines and nitric oxide in cardiac failure and myocardial infarction. *Mol Cell Biochem*, 2000 215(1-2): 145-152.
 106. Li D, Zhao L, Liu M, et al., Kinetics of tumor necrosis factor alpha in plasma and the cardioprotective effect of a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha in acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 1999 137(6): 1145-1152.
 107. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, et al., Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation*, 2001 104(14): 1598-1603.
 108. Yerneni KK, Bai W, Khan BV, Medford RM and Natarajan R, Hyperglycemia-induced activation of nuclear transcription factor kappaB in vascular smooth muscle cells. *Diabetes*, 1999 48(4): 855-864.
 109. Morigi M, Angioletti S, Imberti B, et al., Leukocyte-endothelial interaction is augmented by high glucose concentrations and hyperglycemia in a NF-kB-dependent fashion. *J Clin Invest*, 1998 101(9): 1905-1915.
 110. Schiekofer S, Andrassy M, Chen J, et al., Acute hyperglycemia causes intracellular formation of CML and activation of ras, p42/44 MAPK, and nuclear factor kappaB in PBMCs. *Diabetes*, 2003 52(3): 621-633.
 111. Aljada A, Friedman J, Ghanim H, et al., Glucose ingestion induces an increase in intranuclear nuclear factor kappaB, a fall in cellular inhibitor kappaB, and an increase in tumor necrosis factor alpha messenger RNA by mononuclear cells in healthy human subjects. *Metabolism*, 2006 55(9): 1177-1185.
 112. Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, et al., Glucose intake induces an increase in activator protein 1 and early growth response 1 binding activities, in the expression of tissue factor and matrix metalloproteinase in mononuclear cells,

- and in plasma tissue factor and matrix metalloproteinase concentrations. *Am J Clin Nutr*, 2004 80(1): 51-57.
113. Marfella R, Quagliari L, Nappo F, Ceriello A and Giugliano D, Acute hyperglycemia induces an oxidative stress in healthy subjects. *J Clin Invest*, 2001 108(4): 635-636.
 114. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, et al., Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation*, 1998 97(17): 1695-1701.
 115. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al., Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol*, 1999 34(1): 146-154.
 116. Title LM, Cummings PM, Giddens K and Nassar BA, Oral glucose loading acutely attenuates endothelium-dependent vasodilation in healthy adults without diabetes: an effect prevented by vitamins C and E. *J Am Coll Cardiol*, 2000 36(7): 2185-2191.
 117. Giugliano D, Marfella R, Coppola L, et al., Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine. Evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. *Circulation*, 1997 95(7): 1783-1790.
 118. Kersten JR, Toller WG, Tessmer JP, Pagel PS and Warltier DC, Hyperglycemia reduces coronary collateral blood flow through a nitric oxide-mediated mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2001 281(5): H2097-2104.
 119. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, et al., Hyperglycemia is an important predictor of impaired coronary flow before reperfusion therapy in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2005 45(7): 999-1002.
 120. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, et al., Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2003 41(1): 1-7.
 121. D'Amico M, Marfella R, Nappo F, et al., High glucose induces ventricular instability and increases vasomotor tone in rats. *Diabetologia*, 2001 44(4): 464-470.
 122. Marfella R, Nappo F, De Angelis L, et al., The effect of acute hyperglycaemia on QTc duration in healthy man. *Diabetologia*, 2000 43(5): 571-575.
 123. Oliver MF, Metabolic causes and prevention of ventricular fibrillation during acute coronary syndromes. *Am J Med*, 2002 112(4): 305-311.
 124. Aljada A and Dandona P, Effect of insulin on human aortic endothelial nitric oxide synthase. *Metabolism*, 2000 49(2): 147-150.
 125. Aljada A, Saadeh R, Assian E, Ghanim H and Dandona P, Insulin inhibits the expression of intercellular adhesion molecule-1 by human aortic endothelial cells through stimulation of nitric oxide. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000 85(7): 2572-2575.
 126. Aljada A, Ghanim H, Saadeh R and Dandona P, Insulin inhibits NFkappaB and MCP-1 expression in human aortic endothelial cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001 86(1): 450-453.
 127. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, et al., Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an antiinflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metab*, 2001 86(7): 3257-3265.

128. Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Kapur N and Dandona P, Insulin inhibits the pro-inflammatory transcription factor early growth response gene-1 (Egr)-1 expression in mononuclear cells (MNC) and reduces plasma tissue factor (TF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002 87(3): 1419-1422.
129. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS and Van den Berghe G, Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003 88(3): 1082-1088.
130. Visser L, Zuurbier CJ, Hoek FJ, et al., Glucose, insulin and potassium applied as perioperative hyperinsulinaemic normoglycaemic clamp: effects on inflammatory response during coronary artery surgery. *Br J Anaesth*, 2005 95(4): 448-457.
131. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, et al., Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*, 2004 109(7): 849-854.
132. Melidonis A, Stefanidis A, Tournis S, et al., The role of strict metabolic control by insulin infusion on fibrinolytic profile during an acute coronary event in diabetic patients. *Clin Cardiol*, 2000 23(3): 160-164.
133. Westerbacka J, Yki-Järvinen H, Turpeinen A, et al., Inhibition of platelet-collagen interaction: an in vivo action of insulin abolished by insulin resistance in obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002 22(1): 167-172.
134. Cardillo C, Nambi SS, Kilcoyne CM, et al., Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm. *Circulation*, 1999 100(8): 820-825.
135. Chaudhuri A, Kanjwal Y, Mohanty P, et al., Insulin-induced vasodilatation of internal carotid artery. *Metabolism*, 1999 48(11): 1470-1473.
136. Aikawa R, Nawano M, Gu Y, et al., Insulin prevents cardiomyocytes from oxidative stress-induced apoptosis through activation of PI3 kinase/Akt. *Circulation*, 2000 102(23): 2873-2879.
137. Jonassen AK, Sack MN, Mjøs OD and Yellon DM, Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase cell-survival signaling. *Circ Res*, 2001 89(12): 1191-1198.
138. Wiener CM and Sylvester JT, Effects of insulin, glucose analogues, and pyruvate on vascular responses to anoxia in isolated ferret lungs. *J Appl Physiol*, 1993 74(5): 2426-2431.
139. Hamilton MG, Tranmer BI and Auer RN, Insulin reduction of cerebral infarction due to transient focal ischemia. *J Neurosurg*, 1995 82(2): 262-268.
140. Melin J, Hellberg O, Larsson E, Zezina L and Fellström BC, Protective effect of insulin on ischemic renal injury in diabetes mellitus. *Kidney Int*, 2002 61(4): 1383-1392.
141. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, et al., Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*, 1995 26(1): 57-65.
142. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al., Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*, 2001 345(19): 1359-1367.

143. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al., Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*, 2006 354(5): 449-461.
144. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, et al., Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes*, 2006 55(11): 3151-3159.
145. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al., A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med*, 2009 35(10): 1738-1748.
146. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al., Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*, 2008 10(358): 125-139.
147. Inzucchi SE and Siegel MD, Glucose control in the ICU--how tight is too tight? *N Engl J Med*, 2009. 360(13): 1346-1349.
148. Preiser JC, NICE-SUGAR: the end of a sweet dream? *Crit Care*, 2009. 13(3): 143.
149. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, et al., Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*, 2005 26(7): 650-661.
150. Cheung NW, Wong VW and McLean M, The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care*, 2006 29(4): 765-770.
151. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al., Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2007 146(4): 233-243.
152. De La Rosa Gdel C, Donado JH, Restrepo AH, et al., Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care*, 2008. 12(5): R120.
153. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, et al., Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med*, 2008 36(12): 3190-3197.
154. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al., Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*, 2009. 360(13): 1283-1297.
155. Benfield T, Jensen JS and Nordestgaard BG, Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome *Diabetologia*, 2007. 50(3): 549-554.
156. Christiansen C, Toft P, Jorgensen HS, Andersen SK and Tonnesen E, Hyperglycaemia and mortality in critically ill patients. A prospective study. *Intensive Care Med*, 2004. 30(8): 1685-1688.
157. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H and Ryden L, Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: longterm results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999. 99(20): 2626-2632.
158. Finney SJ, Zekveld C, Elia A and Evans TW, Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA*, 2003 290(15): 2041-2047.

159. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al., Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*, 2008. 36(1): 296-327.
160. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al., Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 2008 117(12): 1610-1619.
161. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, Snow V and f.t.C.G.C.o.t.A.C.o.P. Shekelle P, Use of Intensive Insulin Therapy for the Management of Glycemic Control in Hospitalized Patients: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians *Ann Intern Med*, 2011. 154 (4): 260-267
162. Seferian EG, Afessa B, Gajic O, Keegan MT and Hubmayr RD; Mayo Epidemiology and Translational Research in Intensive Care, Comparison of community and referral intensive care unit patients in a tertiary medical center: evidence for referral bias in the critically ill. *Crit Care Med*, 2008 36(10): 2779-2786.
163. Odbor za dijabetes Republike Hrvatske, Novi dijagnostički kriteriji i klasifikacija šećerne bolesti. *Liječ Vjesn*, 2000. 122: 99-102.
164. American Diabetes Association, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2010 33: S62-S69.
165. Cerra FB, Benitez MR, Blackburn GL, et al., Applied nutrition in ICU patients. A consensus statement of the American College of Chest Physicians. *Chest*, 1997 111(3): 769-778.
166. Krishnan JA, Parce PB, Martinez A, Diette GB and Brower RG, Caloric intake in medical ICU patients: consistency of care with guidelines and relationship to clinical outcomes. *Chest*, 2003 124(1): 297-305.
167. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE, et al., ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care. *Clin Nutr*, 2006 25(2): 210-223.
168. Alberti KG and Zimmet PZ, Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*, 1998 15(7): 539-553.
169. American Diabetes Association, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2008 31 (Suppl 1): S55-60.
170. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992. 20(6): 864-874.
171. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al., 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*, 2003. 29(4): 530-538.
172. Pollack CV Jr and Braunwald E, 2007 update to the ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: implications for emergency department practice. *Ann Emerg Med*, 2008. 51(5): 591-606.
173. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al., ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart

- Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol*, 2007 50(7): e1-e157.
174. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al., ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation*, 2004 110(9): e82-292.
 175. Teasdale G and Jennett B, Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*, 1974 2(7872): 81-84.
 176. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP and Zimmerman JE, APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 1985 13(10): 818-829.
 177. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA and Lawrence DE, APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*, 1981 9(8): 591-597.
 178. JR Le Gall, S Lemeshow and F Saulnier, A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA*, 1993. 270: 2957-2963.
 179. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al., The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 1996 22(7): 707-710.
 180. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al., Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*, 1998 26(11): 1793-1800.
 181. Kirkwood B and Sterne J, *Essential Medical Statistics*. Wiley-Blackwell. Vol. 2nd Edition edition. 2003.
 182. Mihaldinec Z, Ulaković LI, Avdić R, et al., Frequency of hospitalization in intensive care units of community hospitals. *Lijec Vjesn*, 1995 117 (Suppl 2): 95-96.
 183. Heim I, Jonke V, Gostović M and Jembrek-Gostović M, Epidemiology of acute coronary syndrome in the City of Zagreb. *Acta Med Croatica*, 2009 63(1): 105-109.
 184. Gasparović V, Gornik I and Ivanović D, Sepsis syndrome in Croatian intensive care units: piloting a national comparative clinical database. *Croat Med J*, 2006 47(3): 404-409.
 185. Suka M, Yoshida K and Takezawa J, Incidence and outcome of sepsis in Japanese intensive care units: The Japanese nosocomial infection surveillance system. *Environ Health Prev Med*, 2006 11(6): 298-303.
 186. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, et al., Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA*, 1997 278(3): 234-240.

187. Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, et al., Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*, 2004 8(4): R251-260.
188. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al., Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*, 2006 34(2): 344-353.
189. Edbrooke DL, Hibbert CL, Kingsley JM, et al., The patient-related costs of care for sepsis patients in a United Kingdom adult general intensive care unit. *Crit Care Med*, 1999 27(9): 1760-1767.
190. Sogayar AM, Machado FR, Rea-Neto A, et al., A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. *Pharmacoeconomics*, 2008. 26(5): 425-434.
191. Goran KP, The consensus is clearly needed for the definition of stress hyperglycaemia in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2007 28(16): 2042.
192. Timmer JR, Ottervanger JP, Bilo HJ, et al., Prognostic value of admission glucose and glycosylated haemoglobin levels in acute coronary syndromes. *QJM* 2006. 99(4): 237-243.
193. Schiele F, Descotes-Genon V, Seronde MF, et al., Predictive value of admission hyperglycaemia on mortality in patients with acute myocardial infarction. *Diabet Med*, 2006. 23(12): 1370-1376.
194. Preissig CM and Rigby MR, Hyperglycaemia results from beta-cell dysfunction in critically ill children with respiratory and cardiovascular failure: a prospective observational study. *Crit Care*, 2009. 13(1): R27.
195. Waeschle RM, Moerer O, Hilgers R, et al., The impact of the severity of sepsis on the risk of hypoglycaemia and glycaemic variability. *Crit Care*, 2008. 12(5): R129.
196. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, et al., Is admission hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance? *Eur Heart J*, 2006. 27(20): 2413-2419.
197. Inzucchi SE and Rosenstock J, Counterpoint: Inpatient glucose management: a premature call to arms? *Diabetes Care*, 2005. 28(4): 976-979.
198. Bryer-Ash M and Garber AJ, Point: Inpatient glucose management: the emperor finally has clothes. *Diabetes Care*, 2005. 28(4): 973-975.
199. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al., American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*, 2009. 32(6): 1119-1131.
200. Rattanataweeboon P, Vilaichone W and Vannasaeng S, Stress hyperglycemia in patients with sepsis. *J Med Assoc Thai*, 2009. 92: S88-94.
201. Risso A, Mercuri F, Quagliari L, Damante G and Ceriello A, Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001 281(5): E924-930.
202. Monnier L, Mas E, Ginet C, et al., Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*, 2006 295(14): 1681-1687.
203. Hirsch IB, Glycemic variability: it's not just about A1C anymore! *Diabetes Technol Ther*, 2005 7(5): 780-783.

204. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ and Hart G, Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology*, 2006 105(2): 244-252.
205. Krinsley JS, Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med*, 2008 36(11): 3008-3013.
206. Dossett LA, Cao H, Mowery NT, et al., Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg*, 2008 74(8): 679-685.
207. Ali NA, O'Brien JM Jr, Dungan K, et al., Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med*, 2008 36(8): 2316-2321.
208. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al., Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet*, 2002 359(9324): 2140-2144.
209. Bartnik M, Malmberg K, Hamsten A, et al., Abnormal glucose tolerance-a common risk factor in patients with acute myocardial infarction in comparison with population-based controls. *J Intern Med*, 2004. 256: 288-297.
210. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, et al., The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. *Eur Heart J*, 2004. 25: 1880-1890.
211. Wallander M, Bartnik M, Efendic S, et al., Beta cell dysfunction in patients with acute myocardial infarction but without previously known type 2 diabetes: a report from the GAMI study. *Diabetologia*, 2005 48(11): 2229-2235.
212. Bartnik M, Rydén L, Malmberg K, et al., Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart*, 2007 93(1): 72-77.
213. Gambino R, Glucose: a simple molecule that is not simple to quantify. *Clin Chem*, 2007 53(12): 2040-2041.
214. Miller WG, Myers GL, Ashwood ER, et al., State of the art in trueness and interlaboratory harmonization for 10 analytes in general clinical chemistry. *Arch Pathol Lab Med*, 2008 132(5): 838-846.
215. Rohlfing C, Wiedmeyer HM, Little R, et al., Biological variation of glycohemoglobin. *Clin Chem*, 2002 48(7): 1116-1118.
216. Jeejeebhoy KN, Enteral nutrition versus parenteral nutrition--the risks and benefits. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepato*, 2007 4(5): 260-265.
217. Ahrens CL, Barletta JF, Kanji S, et al., Effect of low-calorie parenteral nutrition on the incidence and severity of hyperglycemia in surgical patients: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*, 2005 33(11): 2507-2512.
218. Thorell A, Nygren J and Ljungqvist O, Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 1999 2(1): 69-78.
219. Esteghamati A, Khalilzadeh O, Anvari M, et al., Metabolic syndrome and insulin resistance significantly correlate with body mass index. *Arch Med Res*, 2008. 39(8): 803-808.
220. Kaaja RJ and Greer IA, Manifestations of chronic disease during pregnancy. *Jama* 2005. 294: 2751-2757.
221. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al., Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 2007 30 (Suppl 2): S251-260.

222. Proceedings of the 4th International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Chicago, Illinois, USA. 14-16 March 1997. *Diabetes Care*, 1998 21 Suppl 2:B1-167.
223. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, et al., International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 2010 33(3): 676-682.
224. Kim C, Newton KM and Knopp RH, Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*, 2002. 25(10): 1862-1868.
225. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD and Williams D, Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009. 373(9677): 1773-1779.
226. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al., Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93: 4774-4779.
227. Ben-Haroush A, Yogev Y and Hod M, Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2004. 21(2): 103-113.
228. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, et al., A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab Clin North Am*, 2008. 93(7): 2447-2453.
229. Wooldridge J, *Introductory Econometrics: A Modern Approach [Hardcover]*. South-Western College Pub. Vol. 2 edition. 2002.
230. Kmenta J, Počela ekonometrije. MATE, Zagreb, 1997.

11 Životopis

Dr. Ana Vujaklija Brajković rođena je 27. srpnja 1980. godine u Sisku. Maturirala je u V. gimnaziji u Zagrebu. Diplomirala je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2005. godine s prosječnom ocjenom 4.91. Tijekom studija dobila je Dekanovu nagradu. Dr. Ana Vujaklija Brajković se usavršavala na University of California – Riverside, SAD (ljetno 2003) te na Universitätsklinikum Hamburg, Eppendorf, Njemačka (2004).

Od 2006. do 2007. godine radila je kao znanstveni novak – asistent na Katedri za anatomiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Znanstveni poslijediplomski studij „Biomedicina i zdravstvo“ upisala je 2005. godine. Specijalizaciju iz interne medicine započela je 2007. godine, a specijalistički ispit je položila u prosincu 2011. godine.

Objavila je 14 znanstvenih radova, od kojih je 11 citirano u Current Contentsu.