

# Učinak grupne edukacije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1

---

**Dolački, Lorena**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*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:105:388095>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-04**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Lorena Dolački**

**Učinak grupne edukacije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti  
Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod mentorstvom dr.sc. Ivane Kraljević, dr. med.,  
spec. endokrinologije i dijabetologije na Katedri za internu medicinu Medicinskog  
fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i predan je na ocjenu u akademskoj godini  
2022./2023.

## **POPIS OZNAKA I KRATICA KORIŠTENIH U RADU**

**ADP-riboza:** adenozin difosfat riboza

**AID:** sustav automatizirane primjene inzulina (eng. automated insulin delivery)

**ANAIS:** španjolska verzija DAFNE programa (šp. Alimentación Normal con Ajuste de Insulina)

**CGM:** sustav za kontinuirano praćenje glukoze (eng. continuous glucose monitoring)

**COVID-19:** bolest izazvana koronavirusom (eng. Coronavirus disease)

**CVI:** cerebrovaskularni inzult

**DAFNE:** prilagodba doze za normalnu prehranu (eng. Dose Adjustment For Normal Eating)

**DNK:** deoksiribonukleinska kiselina

**DTTP:** programi učenja i liječenja dijabetesa (eng. diabetes teaching and treatment programmes)

**FSL:** FreeStyle Libre

**GAD:** protutijela protiv dekarboksilaze glutaminske kiseline (eng. anti-glutamic acid decarboxylase autoantibody)

**GAPDH:** enzim gliceraldehid-3-dehidrogenaza (eng. glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase)

**GUK:** koncentracija glukoze u krvi

**HbA1c:** glikirani hemoglobin

**HLA:** humani leukocitni antigen

**IA-2:** antitijela na tirozin-fosfatazu (eng. islet antigen antibody)

**IAA:** protutijela usmjerena na inzulin (eng. insulin autoantibodies)

**ICA:** antitijela na citoplazmatske antigene stanica Langerhansovih otočića (eng. islet cell antibodies)

**isCGM:** sustav za kontinuirano praćenje glukoze s intermitentnim skeniranjem (eng. intermittently scanned continuous glucose monitoring)

**ITM:** indeks tjelesne mase

**LADA:** latentni autoimuni dijabetes kod odraslih (eng. latent autoimmune diabetes in adults)

**OGTT:** test oralne podnošljivosti glukoze (eng. oral glucose tolerance test)

**PARP:** poli (ADP-riboza) polimeraza (eng. poly (ADP-ribose) polymerase)

**rtCGM:** sustav za kontinuirano praćenje glukoze u realnom vremenu (eng. real-time continuous glucose monitoring)

**RCT:** randomizirani kontrolirani pokus (eng. randomized controlled trial)

**SD:** standardna devijacija

**ŠB:** šećerna bolest

**ŠBT1:** šećerna bolest tip 1

**TAR:** vrijeme provedeno u hiperglikemiji (eng. time above range)

**TBR:** vrijeme provedeno u hipoglikemiji (eng. time below range)

**TIR:** vrijeme unutar ciljnog raspona vrijednosti glukoze (eng. time in range)

**T1D:** eng. type 1 diabetes

**ZnT8:** protutijela na cinkov transporter 8 (eng. zinc transporter 8 antibody)

## SADRŽAJ RADA

|   |    |
|---|----|
| SAŽETAK .....   | 1  |
| SUMMARY .....   | 2  |
| 1. UVOD.....  | 3  |
| 1.1. Etiologija, patogeneza i epidemiologija ŠBT1.....    | 3  |
| 1.2. Klinička prezentacija ŠBT1 .....                     | 5  |
| 1.3. Dijagnostika i liječenje ŠBT1 .....                  | 6  |
| 1.4. Akutne i kronične komplikacije ŠBT1.....             | 7  |
| 1.5. Pridružene autoimune bolesti .....                   | 11 |
| 1.6. Važnost edukacijskih programa u liječenju ŠBT1 ..... | 11 |
| 1.7. Grupna DAFNE edukacija .....                         | 12 |
| 1.8. Korištenje novih tehnologija u liječenju ŠBT1 .....  | 13 |
| 2. HIPOTEZA .....   | 16 |
| 3. CILJEVI RADA.....                                      | 17 |
| 4. METODE I ISPITANICI.....                               | 18 |
| 5. REZULTATI .....  | 20 |
| 6. RASPRAVA .....   | 25 |
| 7. ZAKLJUČAK .....  | 28 |
| ZAHVALE .....   | 29 |
| POPIS LITERATURE.....                                     | 30 |
| ŽIVOTOPIS .....   | 35 |

## SAŽETAK

### Učinak grupne edukacije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1

Lorena Dolački

Šećerna bolest tip 1 (ŠBT1) je autoimuna bolest karakterizirana destrukcijom  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića gušterače čija je uloga lučenje inzulina te održavanje glukoze u krvi unutar uskog raspona vrijednosti. Nedostatak inzulina dovodi do hiperglikemije te dugoročno do razvoja mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija bolesti. U svrhu prevencije komplikacija, važna je adekvatna glikemijska regulacija, a liječenje se temelji na fleksibilnoj intenziviranoj inzulinskoj terapiji koja omogućuje slobodan izbor prehrane. „Dose Adjustment For Normal Eating“ (DAFNE) strukturirani edukacijski program namijenjen je pacijentima sa ŠBT1, a cilj takvog programa je naučiti bolesnike kako uskladiti porciju ugljikohidrata s prandijalnim dozama inzulina u svrhu poboljšanja regulacije glikemije. Cilj ovog retrospektivnog istraživanja jest utvrditi učinak DAFNE grupne edukacije pomoću novih tehnologija, odnosno monitoriranjem glukoze u međustaničnoj tekućini pomoću FreeStyle Libre 1 senzora (FSL) i HbA1c, kao i utvrditi prevalenciju komplikacija te specifičnih problema u regulaciji među ispitanicima. Prikupljeni su i analizirani podaci o 126 ispitanika starijih od 18 godina koji boluju od ŠBT1 dijagnosticirane prije više od šest mjeseci. Ispitanici su od 2016. do 2020. pohađali DAFNE edukaciju na Zavodu za endokrinologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Praćenjem pacijenata nakon edukacijskog programa, utvrđeno je značajno poboljšanje glikemijske regulacije na temelju HbA1c, kao i FSL. Najčešća komplikacija šećerne bolesti u ovom istraživanju je dijabetička retinopatija, a najčešći specifičan problem u regulaciji glikemije bile su učestale hipoglikemije. Edukacija nije dovela do redukcije vremena provedenog u hipoglikemiji.

Ključne riječi: DAFNE edukacija, šećerna bolest tip 1, FreeStyle Libre

## **SUMMARY**

### **The effect of group education in patients with type 1 diabetes**

Lorena Dolački

Type 1 diabetes (T1D) is an autoimmune disease characterized by the destruction of the  $\beta$ -cells in the pancreas known as the islets of Langerhans, which are responsible for producing insulin and maintaining blood glucose levels within a narrow range. Insulin deficiency leads to hyperglycemia and, in the long term, the development of microvascular and macrovascular complications of the disease. Adequate glycemic control is important for preventing complications, and treatment is based on flexible intensive insulin therapy, which enables free choice of diet. Dose Adjustment for Normal Eating (DAFNE) is structured education program designed for patients with T1D. This program aims to teach patients how to match their carbohydrate intake with prandial insulin doses to improve glycemic control. This retrospective study aims to determine the effect of DAFNE group education using new technologies, explicitly monitoring glucose in the interstitial fluid using FreeStyle Libre 1 (FSL), and HbA1c levels. Additionally, the study aims to determine the prevalence of complications and specific regulation problems among the participants. Data from 126 participants over 18, diagnosed with T1D for more than six months, were collected and analyzed. The participants attended the DAFNE education program at the Department of Endocrinology of the Clinical Hospital Center Zagreb from 2016 to 2020. Following the educational program, a significant improvement in glycemic control based on HbA1c and FSL was observed. The most common complication of diabetes in this study was diabetic retinopathy, and the most frequent specific regulation problem in glycemic control was recurrent hypoglycemia. The education did not lead to a reduction in time spent in hypoglycemia.

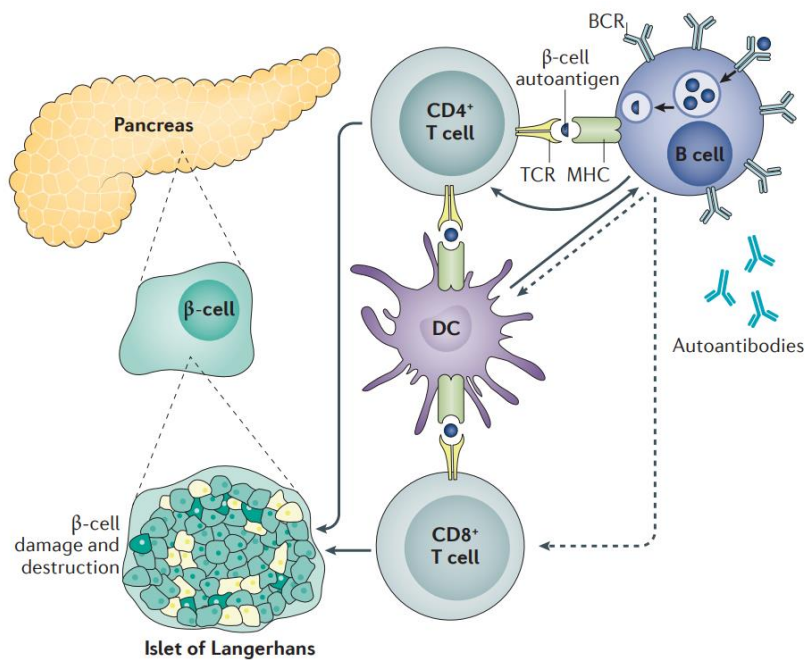
Keywords: DAFNE education, type 1 diabetes, FreeStyle Libre



## 1. UVOD

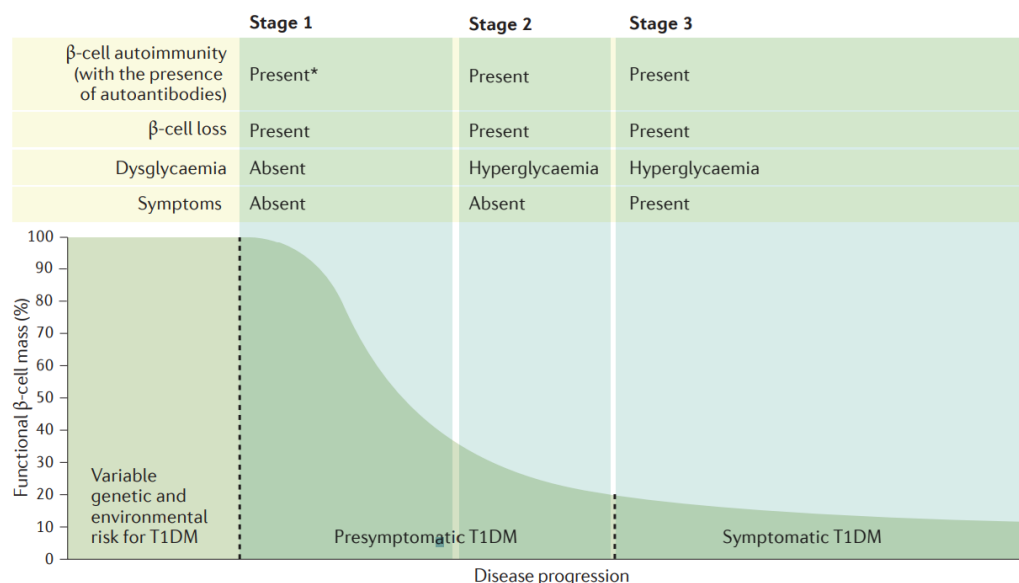
### 1.1. Etiologija, patogeneza i epidemiologija šećerne bolesti tipa 1 (ŠBT1)

ŠBT1 je kronična autoimuna bolest karakterizirana destrukcijom  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića gušterače čija je uloga lučenje inzulina te održavanje glukoze u krvi unutar uskog raspona vrijednosti. U etiologiji bolesti sudjeluju genetički čimbenici i faktori okoliša. Uništenje  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića posredovano je primarno  $CD4^+$  i  $CD8^+$  T- limfocitima, iako se histološkom analizom može utvrditi prisutnost upalnog infiltrata koji uključuje makrofage, T-limfocite, B-limfocite te NK-stanice (1,2) (slika 1). Autoantitijela su prisutna 70-80% novodijagnosticiranih slučajeva (1).



**Slika 1.** Patogeneza ŠBT1.  $CD4^+$  i  $CD8^+$  T-limfociti stupaju u interakciju s aktiviranim B-limfocitima i dendritičkim stanicama koje prezentiraju antigene T-stanicama. Dolazi do aktivacije T-limfocita i proizvodnje autoantitijela usmjerenih na  $\beta$ -stanice Langerhansovih otočića. Prema: Katsarou (2017), str. 6. (3)

Razvoj destrukcije  $\beta$ -stanica odvija se postepeno te se pretklinička faza naziva „preddijabetesom“, a klinički simptomi razvijaju se tek kada je većina stanica razoreno (4) (slika 2). HLA haplotipovi DR4-DQ8 i DR3-DQ2 povezani su s genetskom predispozicijom za razvoj bolesti te su prisutni u čak 90% djece koja boluju od ŠBT1, a varijante gena PTPN22 također se smatraju jednim od mogućih faktora (5). Faktorima okoliša koji potencijalno potiču razvoj bolesti smatraju se virusne infekcije kao što su rubela, Coxsackie virusi, mumps, enterovirusi, adenovirusi, Ebstein-Barr virus te COVID-19 (4). Također manjak vitamina D, rana izloženost kravljem mlijeku, cijepljenje, promjene crijevne mikrobiote, veća porođajna težina, gluten te toksini u hrani i vodi mogući su čimbenici rizika, međutim potrebna su daljnja istraživanja koja bi potvrdila povezanost (slika 1) (6).



**Slika 2.** Stadiji ŠBT1. Prvi stadij obilježen je prisutnošću autoantitijela bez poremećene regulacije glikemije. U drugom stadiju prisutna su i autoantitijela i hiperglikemija, ali bez simptoma. Posljednji stadij obilježen je prisutnošću simptoma. Prema: Katsarou (2017), str. 3. (3)

Među različitim tipovima šećerne bolesti (ŠB), ŠBT1 čini ukupno 5-10% (7). Prema epidemiološkim podacima, tijekom 2021. godine dijagnosticirano je 0.5 milijuna novih slučajeva, a ukupan broj oboljelih u svijetu iznosio je 8.4 milijuna. Od toga je čak 1.5 milijuna oboljelih mlađe od 20 godina, dok 5.4 milijuna pripada dobnoj skupini od 20 do 59 godina (8). Prosječna godišnja incidencija ŠBT1 iznosi 3.4%, iako postoji velika varijabilnost među različitim državama Europe (9). Tijekom posljednjih desetljeća, stopa incidencije u dječjoj dobi raste širom Europe (10). Izrazito visoku incidenciju u Europi bilježe skandinavske zemlje, Finska, Švedska i Norveška, te talijanska pokrajina Sardinija, a tijekom posljednjih godina pojedine zemlje s do sada visokom incidencijom bilježe stagnaciju (11–14).

## **1.2. Klinička prezentacija ŠBT1**

ŠBT1 najčešće zahvaća mlađu populaciju, iako se može pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi, a manje od polovice slučajeva dijagnosticirano je u odrasloj dobi (15). Pojava ŠBT1 u djece najčešće se klinički prezentira simptomima poliurije, polidipsije i gubitka težine, dok se gotovo 1/3 prezentira dijabetičkom ketoacidozom, a simptomi u slučaju odraslih su češće varijabilni te se rjeđe pojavljuju klasični simptomi (16,17). Klinički simptomi prije dijagnoze kod djece najčešće traju kraće od 2 tjedna, a treba obratiti pozornost na atipične simptome kao što su enureza (nekontrolirano mokrenje u snu) kod djece mlađe od 10 godina te konstipacija kod djece mlađe od 5 godina. U slučaju djece mlađe od 2 godine, simptomi se teže uočavaju, postoji veća varijabilnost trajanja simptoma i vjerojatnije je da će se djeca u toj dobi prezentirati umjerenim ili teškim oblikom ketoacidoze (18).

### 1.3. Dijagnostika i liječenje ŠBT1

Dijagnoza ŠB temelji se na izmjerenoj koncentraciji glukoze u plazmi iznad 7,0 mmol/L natašte, iznad 11,1 mmol/L nasumično izmjereno tijekom dana s prisutnošću simptoma, patološkim nalazom testa oralnog opterećenja glukozom (OGTT) te vrijednošću HbA1c iznad 6,5%. Ako bolesnik ne pokazuje simptome ŠB, potrebno je utvrditi abnormalnu glikemiju u dvije različite prilike (19). Kao marker endogenog lučenja inzulina koristi se C-peptid u serumu, jer nastaje cijepanjem iz proinzulina u procesu sinteze inzulina, a može se određivati u krvi i urinu. Također, C-peptid je koristan pri razjašnjavanju diferencijalne dijagnoze ŠB, budući da je obično vrlo nizak u ŠBT1 i vrlo visok u inzulinskoj rezistenciji (1). U slučaju ŠBT1, razina C-peptida u velike većine pacijenata bit će niska 3 do 5 godina nakon postavljanja dijagnoze. Međutim, uredne ili visoke koncentracije C-peptida mogu biti prisutne u slučaju rane ŠBT1 tijekom „honeymoon“ perioda ili u slučaju pretilih pacijenata (20). S obzirom na autoimunu etiologiju bolesti, protutijela usmjerena protiv komponenti Langerhansovih otočića gušterače prisutna su u više od 90% novodijagnosticiranih slučajeva ŠBT1, od kojih su najznačajnija protutijela usmjerena na inzulin (IAA), protutijela protiv dekarboksilaze glutaminske kiseline (GAD), protutijela na citoplazmatske antigene stanica Langerhansovih otočića (ICA), protutijela na tirozin-fosfatazu (IA-2) te protutijela na cinkov transporter 8 (ZnT8) (1,16,21). Međutim, ona mogu biti pozitivna i u zdravih ljudi što može dovesti do lažne dijagnoze ŠBT1 te kasnijeg utvrđivanja ŠB tipa 2 (1,15). Liječenje ŠBT1 temelji se na primjeni višestrukih doza inzulina koji oponašaju fiziološko lučenje inzulina. Osnovu terapije čine dugodjelujući bazalni inzulin, koji osigurava glikemijsku regulaciju tijekom noći i između obroka, te brzodjelujući inzulin koji se primjenjuju uz obrok ili za korekciju hiperglikemije (16).

#### 1.4. Akutne i kronične komplikacije ŠBT1

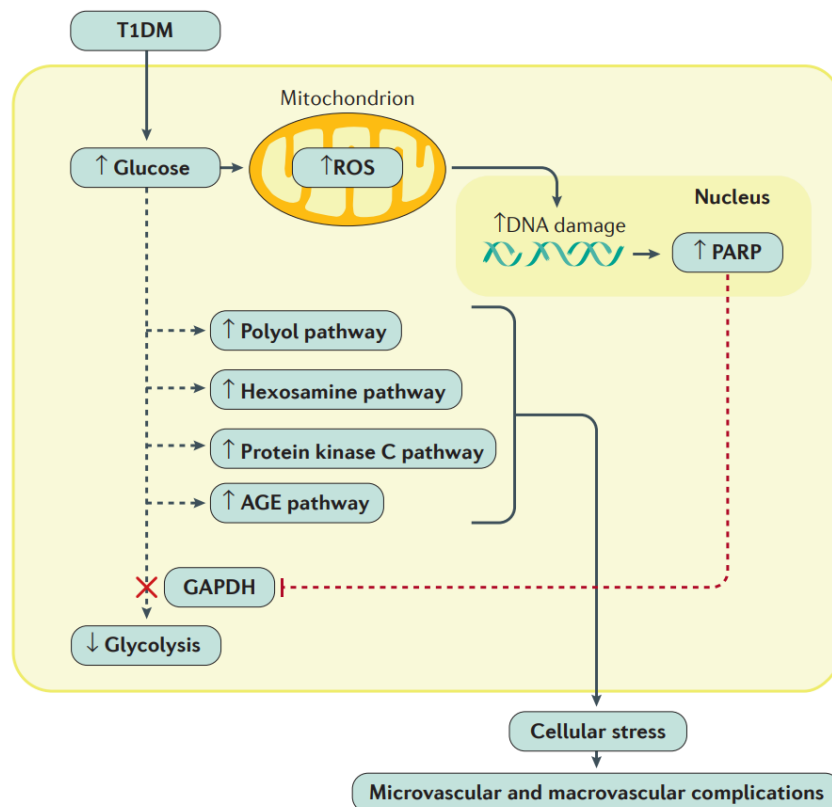
Dijabetička ketoacidoza i hipoglikemija smatraju se najznačajnijim akutnim komplikacijama ŠBT1 koje zahtijevaju hitnu dijagnostiku i liječenje (1).

Dijabetička ketoacidoza je hitno stanje koje nastaje kao posljedica apsolutnog ili relativnog manjka inzulina te posljedičnom hiperglikemijom, metaboličkom acidozom, povišenom razinom ketona u krvi i urinu i deplecijom cirkulatornog volumena (22). Patofiziološki mehanizmi uključuju aktivaciju hormonski osjetljive lipaze, potaknutu nedostatkom inzulina, koja dovodi do razgradnje triglicerida u masnom tkivu na glicerol i slobodne masne kiseline. U jetri, pod utjecajem glukagona, dolazi do oksidacije slobodnih masnih kiselina u ketonska tijela te posljedično razvoja metaboličke acidoze (23). Najčešće se javlja u odraslih osoba s nekontroliranom ŠBT1, rjeđe ŠB tipa 2, a javlja se i kao inicijalna klinička prezentacija novonastale ŠB u djece. Najčešći precipitirajući faktori su infekcije, nepridržavanje inzulinske terapije, druge bolesti kao što je akutni koronarni sindrom te psihološki stres. Klinička prezentacija se uglavnom razvija vrlo brzo, unutar nekoliko sati, te uključuje klasične simptome hiperglikemije (poliurija, polidipsija, polifagija) i često gastrointestinalne simptome kao što su mučnina, povraćanje i generalizirani bolovi u trbuhu uz moguće poremećaje svijesti (22). Smrtnost hospitalno liječene dijabetičke ketoacidoze smanjuje se, te u razvijenim zemljama iznosi <1% (24).

Hipoglikemija, najčešća akutna komplikacija inzulinske terapije, definirana je smanjenom koncentracije glukoze u plazmi ( $\leq 3,9$  mmol/L) te najčešće ne zahtijeva hospitalizaciju. Ipak, teška hipoglikemija (GUK  $\leq 2,2$  mmol/L) dovodi do konvulzija, poremećaja svijesti, aritmija, kardiovaskularnih događaja (infarkt miokarda i CVI), pa čak i moždane smrti, stoga zahtjeva hitan prijem i liječenje (23). Uzroci i rizični čimbenici uključuju strogu glikemijsku kontrolu uz nedovoljan unos ugljikohidrata,

fizičku aktivnost, alkohol, prethodne teške hipoglikemijske epizode te disfunkciju jetre i bubrega (1).

Dugotrajna neadekvatna regulacija glikemije dovodi do razvoja brojnih kroničnih komplikacija ŠB (1). Smatra se da mikrovaskularne komplikacije nastaju zbog nemogućnosti smanjivanja unosa glukoze u stanice perifernih živaca, mrežnice i bubrežnih glomerula u prisutnosti izvanstanične hiperglikemije što posljedično dovodi do produkcije slobodnih kisikovih radikala i oksidativnog stresa (slika 3) (3).



**Slika 3.** Mehanizmi oštećenja stanica izazvanih hiperglikemijom. Povećana unutarstanična razina glukoze dovodi do proizvodnje slobodnih kisikovih radikala koji dovode do oštećenja DNK, aktivacije PARP te stvaranja polimera ADP-riboze koji modificiraju aktivnost enzima GAPDH i dovode do nakupljanja intermedijarnih

produkata glikolize koji, između ostalog, inaktiviraju enzime za produkciju dušikovog oksida i prostaciklina. Prema: Katsarou (2017), str. 8. (3)

Česta mikrovaskularna komplikacija, dijabetička retinopatija, vodeći je uzrok sljepoće u radno sposobnoj populaciji u razvijenim zemljama (25). Prema procjenama, broj oboljelih u 2020. godini širom svijeta iznosio je ukupno 103 milijuna, s najvećom prevalencijom u Africi i Sjevernoj Americi (26). Dijabetička retinopatija dijeli se na neproliferativni (obilježen vaskularnom permeabilnosti retinalnih kapilara i retinalnom ishemijom) te proliferativni oblik (karakteriziran proliferacijom novonastalih krvnih žila retine i optičkog diska) s ili bez makularnog edema. Pacijenti su često asimptomatski, u kasnijim stadijima mogu primijetiti postepeni gubitak vida, a iznenadni gubitak vida može se javiti u slučaju vitrealnih krvarenja. Za smanjenje rizika razvoja i progresije retinopatije ključna je adekvatna regulacija glikemije te liječenje ostalih rizičnih čimbenika kao što su hipertenzija i dislipidemija (27).

Dijabetička bolest bubrega vodeći je uzrok kroničnog zatajenja bubrega širom svijeta te se razvija u otprilike 30% pacijenata sa ŠBT1 (28). Važan čimbenik rizika, osim hiperglikemije, predstavlja i hipertenzija (29). Početne promjene uključuju glomerularnu hiperfiltraciju, zadebljanje glomerularne bazalne membrane te razvoj mikroalbuminurije koja je, u pacijenata sa ŠBT1, pretkazatelj progresije u makroalbuminuriju (albuminurija >300 mg/24h). Razvojem stalne proteinurije, odnosno nefrotskog sindroma, dolazi do daljnjeg opadanja bubrežne funkcije te krajnjeg stadija zatajenja bubrega (1).

Najčešća komplikacija ŠB, dijabetička neuropatija, javlja se u čak preko 50% dijabetičara te dovodi do difuznog i žarišnog oštećenja živčanog sustava (30).

Distalna simetrična polineuropatija najčešći je oblik neuropatije te uobičajeno dovodi do poremećaj osjeta u području šaka i stopala. Tipični simptomi uključuju parestezije u stopalima, bolove u donjim udovima tijekom noći, osjećaj pečenja te utrnulost.

Asimetrična motorička neuropatija pretežno zahvaća proksimalne mišiće donjih udova te se prezentira mišićnom slabosti praćenom izrazitom boli, parestezijama i hiperestezijama. Rjeđi oblik neuropatije predstavljaju mononeuropatije, karakterizirane brзом progresijom te zahvaćanjem 3. i 6. kranijalnog živca.

Najopasniji oblik, autonomna neuropatija, dovodi do iznenadnog kardiorespiratornog zastoja u 30-50% pacijenata u roku od 10 godina od početka razvoja simptoma.

Zahvaća parasimpatička i simpatička živčana vlakna te rezultira gastroparezom i posljedičnim gastrointestinalnim simptomima, posturalnom hipotenzijom, inkontinencijom, erektilnom disfunkcijom i tahikardijom (1).

Utjecaj dugotrajne hiperglikemije ubrzava aterosklerotske promjene na krvnim žilama, posljedično dovodeći do razvoja makrovaskularnih komplikacija. Utvrđen je dva do osam puta veći rizik obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti (infarkt miokarda, CVI, periferna arterijska bolest) u odnosu na zdravu populaciju, a incidenciju je moguće smanjiti strogom regulacijom glikemije (3). Također, novija istraživanja navode povećanu incidenciju kroničnog srčanog zatajenja u mlađih bolesnika sa ŠBT1 (31,32).

Nadalje, jedna od komplikacija ŠB je i dijabetičko stopalo. Dijabetičko stopalo nastaje kao posljedica dijabetičke polineuropatije u kombinaciji s bolešću perifernih arterija i strukturnih deformiteta stopala. Razvoj kroničnih ulkusa na stopalu, rizičan je čimbenik za amputaciju ekstremiteta (33).



### **1.5. Pridružene autoimune bolesti**

U pacijenata sa ŠBT1 utvrđen je povećan rizik za razvoj drugih autoimunih bolesti, a istraživanja su usmjerena na otkrivanje više genskih lokusa koji predisponiraju njihovom razvoju (34). Najčešća autoimuna bolest u toj populaciji je autoimuni tireoiditis, a učestalost je 2 do 4 puta veća u odnosu na opću populaciju (35).

Također, celijakija je 5 do 7 puta češća u pacijenata sa ŠBT1 (36). ŠBT1 povezana je i s povećanom učestalošću autoimunog gastritisa, vitiliga i Addisonove bolesti, a može biti dijagnosticirana u sklopu različitih tipova autoimunog poliendokrinog sindroma.

Također, povezuje se i sa sistemskim autoimunim bolestima, kao što su juvenilni idiopatski artritis, Sjögrenov sindrom te sarkoidoza (35).

### **1.6. Važnost edukacijskih programa u liječenju ŠBT1**

Sudjelovanje u strukturiranim edukacijskim programima za osobe koje boluju od ŠBT1 povezano je s poboljšanjem kvalitete života te glikemijske regulacije. Svrha takvih programa je usklađivanje doze inzulina ovisno o porcijama ugljikohidrata u obroku, primjena inzulina za korekciju trenutne razine glukoze u krvi te povećanje ili smanjenje doze inzulina zbog specifičnih uvjeta kao što su tjelesna aktivnost ili bolest. Prehrana ovih pacijenata nije restriktivna, odnosno unos ugljikohidrata nije ograničen (37). Krajem prošlog stoljeća takvi programi za liječenje ŠB počeli su se intenzivno primjenjivati s ciljem postizanja praktičnog iskustva sudionika u liječenju bolesti. Tijekom 1980-ih godina u Düsseldorfu razvijen je jedan od prvih strukturiranih edukacijskih programa za kliničku upotrebu pod nazivom Diabetes Teaching and Treatment programme (DTTP) (38,39). Slični programi su implementirani i u drugim državama, a naglasak je stavljen na aktivno poticanje

sudjelovanja pacijenata u procesu učenja te na postavljanje individualnih ciljeva za sudionike, a sami programi pokazali su brojne prednosti u liječenju ŠB (40,41).

### **1.7. Grupna DAFNE edukacija**

„Dose Adjustment For Normal Eating“ (DAFNE) strukturirani edukacijski program je britanska verzija njemačkog DTTP programa kreiranog u svrhu edukacije pacijenata sa ŠBT1 u Ujedinjenom Kraljevstvu (42–44). Rezultati randomiziranog kontroliranim kliničkog pokusa pod vodstvom DAFNE Study Group iz 2002. prikazuju učinkovitost takvih programa u regulaciji glikemije, a strukturirana obuka preporučuje se svim odraslim osobama koje boluju od ŠBT1 (42). DAFNE edukacijski program danas je u uporabi širom svijeta, a 2016.godine ušao je u kliničku upotrebu na Zavodu za endokrinologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Sudionici su organizirani u grupe od 6 do 8 osoba, a edukacija traje pet uzastopnih dana (od ponedjeljka do petka). Edukacijski program održava se pod vodstvom medicinske sestre specijalizirane za liječenje ŠB, te nutricionista (40). Pacijenti se podučavaju procjeni količine ugljikohidratnih porcija veličine 10 g u različitim obrocima, a cilj je naučiti kako uskladiti porciju ugljikohidrata s prandijalnim dozama kratkodjelujućeg inzulina u svrhu poboljšanja regulacije glikemije. Na temelju ugljikohidratnog omjera moguće je precizno odrediti koliko je jedinica inzulina potrebno za određenu količinu ugljikohidrata (45). Za ovakvu vrstu edukacije naročito je bitno aktivno uključivanje pacijenata u procesu učenja te poticanje grupnih rasprava. Pacijenti također dobivaju informacije o komplikacijama, hipoglikemiji, prehrani i trudnoći te su educirani o utjecaju različitih čimbenika na regulaciju glikemije, kao što su tjelesna aktivnost, alkohol i bolest. Smatra se da grupni pristup edukaciji stvara pozitivno iskustvo među pacijentima i pomaže prevladavanju osjećaja izoliranosti te pridonosi razmjeni

iskustava o zahtjevnom načinu života sa ŠB. Interakcije koje se odvijaju među sudionicima pomažu u učenju te se smatra da takav pristup ima pozitivan učinak na kontrolu ŠB, kao i na poboljšanje negativne slike o sebi (40,46). Studije koje proučavaju kliničku primjenu DAFNE programa pokazuju kratkotrajno poboljšanje regulacije glikemije među pacijentima, međutim dugoročni učinak nije uvijek zadovoljavajući jer zahtjeva promjenu životnih navika. Istraživanja pokazuju da se početno poboljšanje regulacije glikemije često ne održava duže od 6 do 12 mjeseci. Posljedično tomu, studija iz 2021. ukazuje na potrebu optimizacije DAFNE programa i njegovu zamjenu novijim DAFNEplus programom. Svrha optimizacije jest tehnikama promjene ponašanja dugotrajno integrirati kontrolu ŠB u svakodnevni život te pružiti psihološku pomoć svakom pacijentu. Tijekom DAFNEplus programa, grupna edukacija održava se jednom tjedno tijekom 5 tjedana uz prethodni individualni termin. Svaki pacijent se individualno prati tijekom 5 kontrolnih pregleda u godini dana te se potiče korištenje DAFNEplus web stranice, mjerača glukoze u krvi s integriranim kalkulatorom bolusa i uređaja za njihovo međusobno povezivanje (47,48).

### **1.8. Korištenje novih tehnologija u liječenju ŠBT1**

Svrha novih modernih tehnologija u terapiji ŠBT1 jest olakšati svakodnevni život pacijentima, povećati kvalitetu života te poboljšati glikemijsku regulaciju. Također takvi uređaji smanjuju rizik od nastanka akutnih komplikacija, kao što su dijabetička ketoacidoza i teška hipoglikemija, te kroničnih makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija (49). Sustavi za kontinuirano monitoriranje glukoze (CGM) predstavljaju tehnološki napredak u odnosu na višestruka dnevna kapilarna mjerenja glukoze iz područja jagodice prsta. Rezultati usporedbe CGM sustava sa standardnim

metodama mjerenja GUK-a u DIAMOND studiji ukazuju na smanjenje stresa, povećanje kvalitete života te efektivnije liječenje hipoglikemije u skupini pacijenata koji koriste CGM, iako takvi sustavi nisu doveli do smanjenja straha od hipoglikemije (50). Uređaji za kontinuirano mjerenje glukoze mogu se podijeliti u 2 skupine: CGM s intermitentnim skeniranjem (isCGM), koji se naziva još i “flash” CGM, te CGM u stvarnom vremenu (rtCGM). Razlika između njih je u načinu dostave podataka. Naime, rtCGM uređaji automatski prenosi podatke na pacijentov prijemnik ili pametni telefon dok isCGM sustav zahtjeva da pacijent “primakne” prijemnik blizu senzora kako bi dobio trenutne podatke o GUK-u te podatke unutar zadnjih 8 sati. Primjeri isCGM sustava su FreeStyle Libre 1 (FSL1), čija je primjena implementirana širom svijeta, te nova verzija takvog sustava FreeStyle Libre 2 (FSL2). FSL1 dostupan je u Republici Hrvatskoj od 2018. te je korišten u ovom istraživanju u svrhu praćenja učinka edukacije. Najnoviji isCGM sustav FSL2 sastoji se od senzora u potkožnom tkivu nadlaktice te čitača sa zaslonom ili aplikacije za pametni telefon (LibreLink), a za razliku od prve verzije sustava ima mogućnost upozoravanja pacijenta na trenutnu prisutnost hipoglikemije ili hiperglikemije (51,52). Novije istraživanje iz 2022. ukazuje da korištenje isCGM sustava s upozorenjima za povišenu ili sniženu razinu glukoze u krvi rezultira statistički značajno nižim razinama HbA1c u usporedbi s konvencionalnom metodom mjerenja GUK-a (53). Iskorak u liječenju pacijenata sa ŠBT1 čine i sustavi za kontinuiranu subkutanu inzulinsku terapiju, tzv. inzulinske pumpe koje koristi i dio naših ispitanika. Rezultati brojnih istraživanja ukazuju na veće zadovoljstvo pacijenata, fleksibilnu prehranu te nisku stopu prekida korištenja inzulinskih pumpi u usporedbi višestrukim dnevnim injekcijama inzulina (52).

Najčešće korištene su inzulinske pumpe koje isporučuju inzulinsku terapiju tj. pumpe s kateterom i pumpe bez katetera, tzv. „patch“ pumpe, iako postoje i sustavi koji se

implementiraju intravenski ili intraperitonealno. Bežične moderne „patch“ pumpe sastoje se od uređaja sa spremnikom inzulina, koji je kratkom kanilom povezan s tijelom pacijenta, te daljinskog upravljača za isporuku inzulina (54). Revolucionarni napredak predstavljaju sustavi automatizirane primjene inzulina (AID) koji integriraju podatke iz CGM sustava i inzulinske pumpe i dovode do automatske supkutane isporuke inzulina (55). Prve verzije takvih sustava obustavljale su isporuku inzulina ako je razina glukoze bila preniska ili ako se predviđalo da će biti preniska. Danas, hibridne inzulinske pumpe zatvorene petlje mogu isporučiti inzulin kao promjene bazalne brzine ili kao male boluse u svrhu sprječavanja hiperglikemije (52). Zaključno, tehnološki napredak uvelike olakšava regulaciju bolesti te svakodnevni život sa ŠBT1.

## **2. HIPOTEZA**

U svrhu ovog istraživanja pretpostavljeno je da grupna DAFNE edukacija dovodi do statistički značajnog poboljšanja regulacije glikemije na temelju laboratorijskih i kliničkih pokazatelja.

### **3. CILJEVI RADA**

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. utvrditi učinak grupne DAFNE edukacije evaluacijom laboratorijskih i kliničkih pokazatelja regulacije glikemije
2. utvrditi prevalenciju komplikacija ŠB među ispitanicima
3. utvrditi prevalenciju specifičnih problema u regulaciji glikemije među ispitanicima
4. utvrditi prednosti korištenja novih tehnologija u liječenju ŠBT1

#### 4. METODE I ISPITANICI

Za potrebe ovog diplomskog rada provedeno je retrospektivno istraživanje na Zavodu za endokrinologiju Klinike za internu medicine Kliničkog bolničkog centra Zagreb u kojem je sudjelovalo ukupno 126 ispitanika starijih od 18 godina koji boluju isključivo od ŠBT1, a svim ispitanicima bolest je dijagnosticirana prije više od 6 mjeseci.

Ispitanici su u razdoblju od 2016.godine do 2020.godine pohađali grupnu DAFNE edukaciju u svrhu poboljšanja glikemijske regulacije prema upućivanju specijalista endokrinologa i dijabetologa. Demografski, klinički i laboratorijski podaci o bolesnicima prikupljeni su iz bolničke baze podataka i temelje se na medicinskoj dokumentaciji. Demografski podaci uključivali su spol, dob pri dijagnozi te dob pri edukaciji, a klinički indeks tjelesne mase (ITM), prethodno dijagnosticiranu celijakiju, prisutnost komplikacija bolesti (dijabetička retinopatija, dijabetička bolest bubrega, dijabetička polineuropatija, makrovaskularne komplikacije kao što su infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult ili dokazane aterosklerotske promjene), prisutnost specifičnog problema u regulaciji glikemije (fenomen zore, učestale hipoglikemije, smjenski rad ili način života), te rezultate kontinuiranog mjerenja glikemije u međustaničnoj tekućini za 24 dostupna pacijenta prije i nakon edukacije. Analizirani su: prosječna glukoza, postotak vremena unutar ciljnog raspona vrijednosti glukoze između 3,9 mmol/L i 10 mmol/L (TIR), postotak vremena u hiperglikemiji (TAR) te postotak vremena u hipoglikemiji (TBR). Laboratorijski nalazi uključivali su HbA1c neposredno prije edukacije te 3 mjeseca nakon edukacije.

Podaci su analizirani deskriptivnom statistikom. Za ispitivanje normalnosti distribucije podataka korišten je Kolmogorov-Smirnov test. Podaci su prikazani kao medijan (raspon) kada nije bila prisutna normalna distribucija, a kao aritmetička sredina i standardna devijacija kada je bila prisutna normalna distribucija. Za statističku



analizu međuovisnosti pojedinih parametara korišteni su statistički programi za računala uz primjenu prikladnih neparametrijskih (za podatke koji ne pokazuju normalnu distribuciju) i parametrijskih metoda. Za kategoričke varijable korišten je Chi-square test. Za analizu ponavljanih uzoraka korišteni su Wilcoxonov i Friedmanov test. Podaci su analizirani upotrebom programske podrške SPSS, ver. 17.0. Razina statističke značajnosti ( $p$ ) je postavljena na  $p < 0,05$ .

## 5. REZULTATI

U ovom retrospektivnom istraživanju analizirani su podaci o 126 ispitanika (51 muškarac i 75 žena) koji su pohađali grupnu DAFNE edukaciju na Zavodu za endokrinologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb s prosječnom dobi u trenutku dijagnoze  $21,6 \pm 15$  godina, dobi pri edukaciji  $34,7 \pm 14,4$  te trajanjem ŠBT1  $18,2 \pm 10,3$  godine. Prosječni ITM cijele skupine iznosio je  $21 \pm 3,8$  kg/m<sup>2</sup> pripada kategoriji normalne tjelesne mase. Demografske, kliničke i laboratorijske karakteristike ispitanika prikazane su u tablici 1.

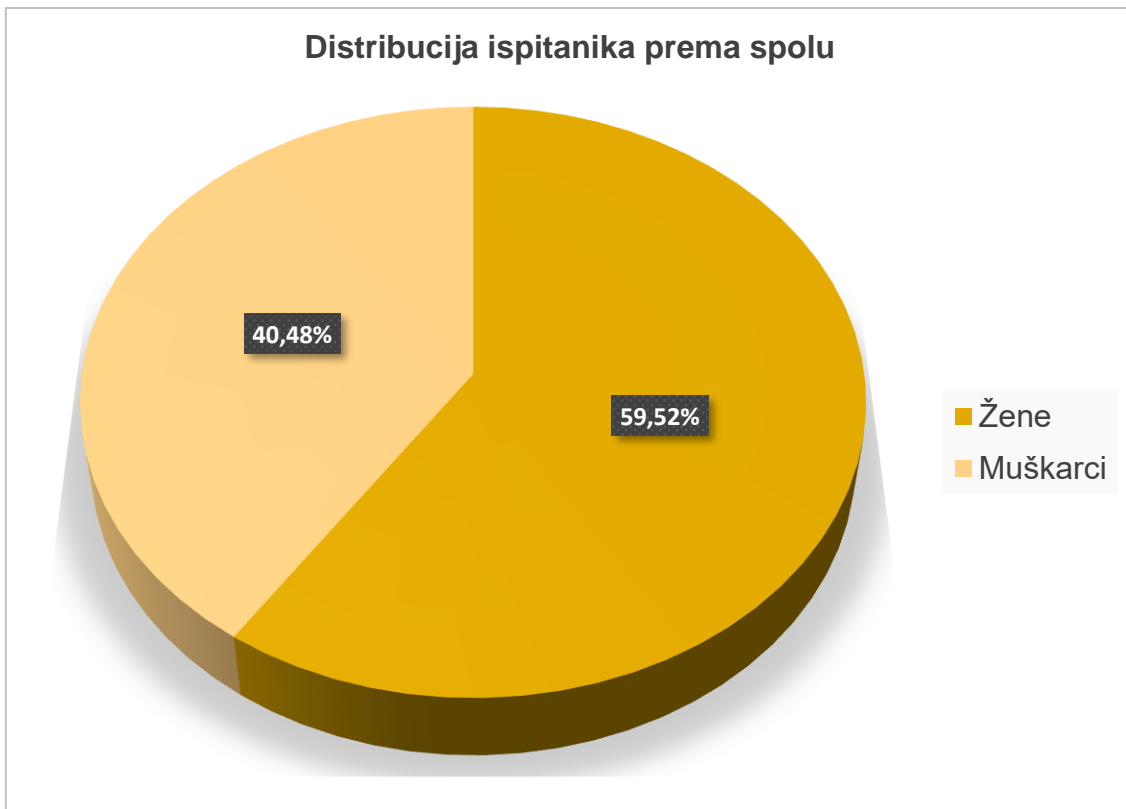
Tablica 1. Opći podaci o ispitanicima koji su pohađali grupnu DAFNE edukaciju, **N=126**

| Parametri                           |                        |
|-------------------------------------|------------------------|
| Spol: M (N(%))/ Ž (N(%))            | 51 (40,48) /75 (59,52) |
| Dob pri dijagnozi (godine)*         | $21,6 \pm 15$          |
| Dob pri edukaciji (godine)*         | $34,7 \pm 14,4$        |
| Trajanje ŠBT1 (godine)*             | $18,2 \pm 10,3$        |
| ITM (kg/m <sup>2</sup> )*           | $21 \pm 3,8$           |
| Prisutne komplikacije ŠB (N(%))     | 21 (16,67)             |
| Dijabetička retinopatija (N(%))     | 7 (5,56)               |
| Dijabetička bolest bubrega (N(%))   | 2 (1,59)               |
| Dijabetička polineuropatija (N(%))  | 2 (1,59)               |
| Makrovaskularne komplikacije (N(%)) | 1 (0,79)               |
| Višestruke komplikacije ŠB (N(%))   | 9 (7,14)               |
| HbA1c prije edukacije (%)*          | $8,3 \pm 1,4$          |
| HbA1c poslije edukacije (%)*        | $7,5 \pm 1,2^{**}$     |

M = muški spol, Ž = ženski spol, ITM = indeks tjelesne mase, N = broj ispitanika

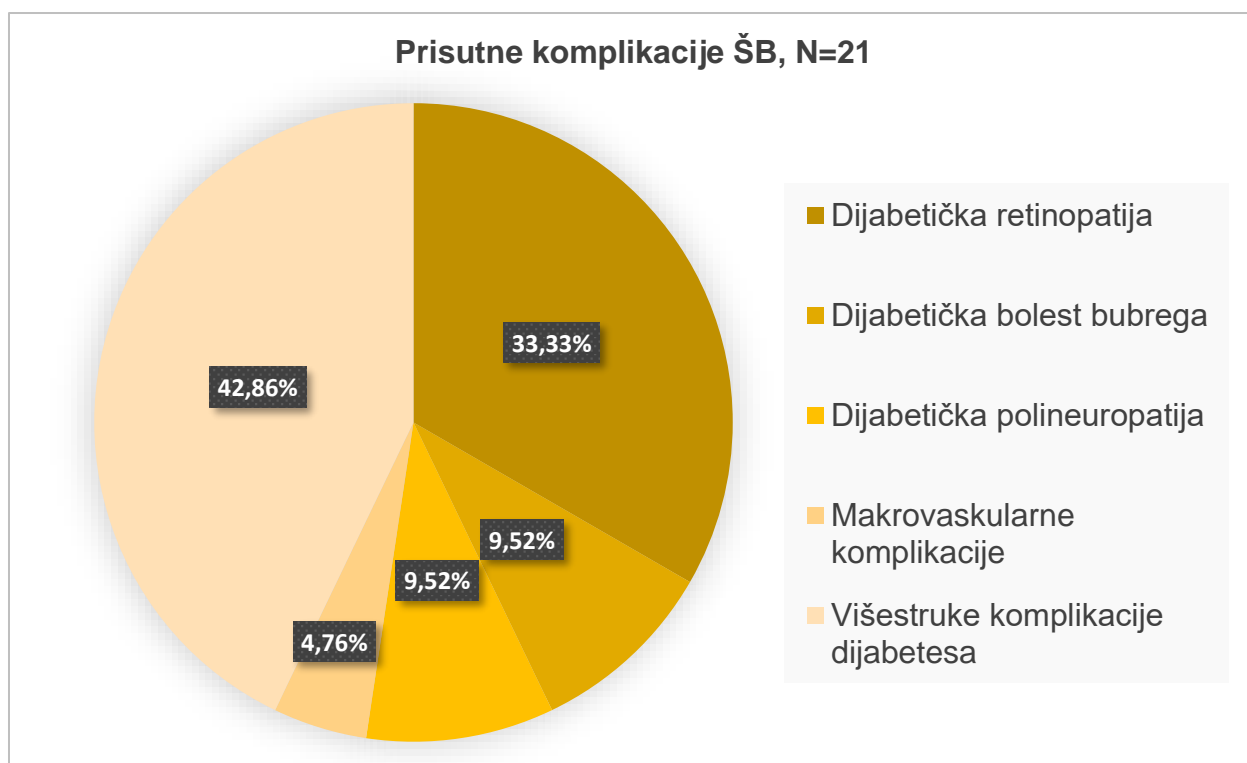
\*podaci su prikazani kao aritmetička sredina  $\pm$  SD

\*\*usporedba HbA1c prije i poslije grupne DAFNE edukacije,  $p < 0.001$



**Slika 4.** Grafički prikaz distribucije ispitanika prema spolu

U trenutku edukacije 16,67 % pacijenata ima prethodno dijagnosticirane komplikacije ŠB (tablica 1). Među ispitanicima s komplikacijama čak 42,86% ima višestruke komplikacije (tablica 2), 33,33% ima dijagnosticiranu samo dijabetičku retinopatiju, 9,52% ispitanika ima isključivo dijabetičku bolest bubrega te isti postotak ima dijagnosticiranu dijabetičku polineuropatiju (slika 5). Makrovaskularne komplikacije kao jedina komplikacija prisutne su u 4,76% ispitanika.



**Slika 5.** Grafički prikaz zastupljenosti različitih komplikacija ŠB među ispitanicima s dijagnosticiranim komplikacijama, N=21

**Tablica 2.** Prikaz zastupljenosti različitih komplikacija ŠB među ispitanicima sa višestrukim komplikacijama, N=9

| Višestruke komplikacije   |                     |
|---|---------------------|
| Dijabetička retinopatija-1, dijabetička bolest bubrega-2, dijabetička polineuropatija-3, makrovaskularne komplikacije-4 | Broj ispitanika (N) |
| 1,2,3   | 3                   |
| 1,3,4   | 1                   |
| 1,2   | 2                   |
| 1,3   | 1                   |
| 1,4   | 1                   |
| 3,4   | 1                   |

Specifičan problem u regulaciji glikemije prijavljuje 42,86% ispitanika, među kojima je najzastupljeniji problem učestale hipoglikemije (33,33% ukupnog broja ispitanika). Fenomen zore prijavljuje 8,73% ispitanika, a smjenski rad, kao i stil života, prijavljuje 2,38% pacijenata (tablica 3).

*Tablica 3. Prisutnost specifičnog problema u regulaciji glikemije*

|  |            |
|--|------------|
| Bez specifičnog problema u regulaciji (N(%)) | 72 (57,14) |
| Fenomen zore (N(%))                          | 11 (8,73)  |
| Hipoglikemije (N(%))                         | 42 (33,33) |
| Smjenski rad (N(%))                          | 3 (2,38)   |
| Stil života (N(%))                           | 3 (2,38)   |

Prosječan HbA1c (%) prije edukacije iznosio je  $8,3 \pm 1,4$ , a nakon edukacije  $7,5 \pm 1,2$  te se analizom podataka dobije statistički značajna razlika ( $p < 0,001$ ).

Na kontrolni pregled 3 mjeseca nakon edukacije nisu se odazvala 32 pacijenta (25,4%) te za njih nema podataka o učinku edukacije.

Rezultati kontinuiranog mjerenja glikemije u međustaničnoj tekućini (FSL1) dostupni su za 24 pacijenta. Usporedbom parametara prije i nakon edukacije dobiveno je statistički značajno povećanje TIR-a ( $p < 0,001$ ), smanjenje TAR-a ( $p < 0,001$ ) te smanjenje prosječnog GUK-a ( $p = 0,002$ ). Vrijeme provedeno u hipoglikemiji (TBR) ne pokazuje statistički značajan rezultat ( $p = 0,122$ ) (tablica 4).

*Tablica 4.* Rezultati kontinuiranog mjerenja glikemije u međustaničnoj tekućini za dostupne pacijente koji su sudjelovali u grupnoj edukaciji (N=24)

|                        | Prije grupne edukacije | Poslije grupne edukacije | P-vrijednost |
|------------------------|------------------------|--------------------------|--------------|
| TIR (%)                | 49,1 ± 13,1            | 52,5 ± 16,3              | <0,001       |
| TAR (%)                | 44,5 ± 14,2            | 39 ± 17,9                | <0,001       |
| TBR (%)                | 6,3 ± 4,8              | 8 ± 5,9                  | 0,122        |
| Prosječni GUK (mmol/L) | 10,1 ± 1,7             | 9,5 ± 2,2                | 0,002        |

TIR = vrijeme unutar ciljnog raspona vrijednosti glukoze, TAR = vrijeme provedeno u hiperglikemiji, TBR = vrijeme provedeno u hipoglikemiji

## 6. RASPRAVA

U ovom retrospektivnom istraživanju učinak grupne DAFNE edukacije evaluiran je na temelju laboratorijskog nalaza HbA1c tri mjeseca nakon edukacijskog programa.

Analizom rezultata, takav oblik edukacije pokazuje statistički značajno poboljšanje glikemijske regulacije ( $p < 0.001$ ) što je u skladu s brojnim studijama (42,44,56).

Međutim, postavlja se pitanje dugoročne učinkovitosti takvih edukacijskih programa koje ova studija nije evaluirala. Naime, studija iz 2018.godine prikazuje dugotrajnu učinkovitost ovakvih edukacijskih programa te smanjenu varijabilnost HbA1c i do 5 godina nakon sudjelovanja u DAFNE edukaciji (44). Ipak, druga istraživanja navode da je učinkovitost programa kratkotrajna (47,48). Također, španjolska verzija DAFNE programa (ANAIS) evaluirana u randomiziranom kontroliranom pokusu iz 2019. nije utvrdila značajnu redukciju HbA1c godinu dana nakon provedenog edukacijskog programa. Usprkos tomu, u istoj studiji utvrđeno je da su ispitanici u intervencijskoj grupi bili su zadovoljniji liječenjem te su nadmašili osobne terapijske ciljeve u odnosu na kontrolnu skupinu (57). Druga istraživanja također navode pozitivan utjecaj DAFNE grupne edukacije na psihološki aspekt liječenja bolesnika. Evaluacijom raznih upitnika vezanih uz kvalitetu života pacijenata, utvrđeno je poboljšanje kvalitete života, smanjenje psihološkog stresa i anksioznosti povezanih s bolešću te smanjenje osjećaja izoliranosti nakon provedenih grupnih edukacijskih programa (56,58).

Jedan od ciljeva ovog istraživanja je utvrđivanje prevalencije komplikacija ŠB među ispitanicima. U prvoj originalnoj RCT DAFNE studiji iz 2002. ukupno 37% ispitanika imalo je dijagnosticiranu dijabetičku retinopatiju te 13% perifernu neuropatiju, dok su u ovom istraživanju ti postotci znatno manji (11,9% ispitanika ima retinopatiju te 6,35% polineuropatiju). Dijabetičku bolest bubrega ima više ispitanika u ovom

istraživanju (1,4% u originalnoj DAFNE studiji u odnosu na 5,56% u ovom istraživanju). Manja učestalost komplikacija ŠB u ovoj studiji može se pripisati manjoj prosječnoj dobi ispitanika pri edukaciji (34,7 godina u ovoj studiji u odnosu na 40 godina u DAFNE RCT iz 2002.). Naime, veća prevalencija komplikacija bolesti povezana je sa starijom životnom dobi te produljenim trajanjem bolesti (59). S obzirom na to da se radi o relativno mladoj populaciji ispitanika, zabrinjavajuća je činjenica da od ukupnog broja ispitanika s komplikacijama, čak 42,86% ima višestruke komplikacije. U ovoj studiji najrjeđe su dijagnosticirane makrovaskularne komplikacije (3,17% ispitanika) koje dovode do prijevremenog obolijevanja, smrtnosti te kraćeg životnog vijeka osoba s ŠBT1(60,61).

Usprkos manjoj prevalenciji komplikacija među ispitanicima u ovom istraživanju, većina sudionika imala je relativno dugo trajanje ŠBT1 (prosječno 18,2 godine) što sugerira na postojanje ranije stečenih navika kontrole bolesti. Moguće je da bolesnici s kraćim trajanjem ŠB lakše usvoje nove strategije liječenja, međutim potrebna su daljnja istraživanja. U drugim studijama, prosječno trajanje dijabetesa bilo je kraće (16,6 godina za DAFNE RCT iz 2002. te 12 godina u slučaju španjolske ANAIS studije) (42,57).

Problem ovog istraživanja je slabiji odaziv pacijenata na kontrolni pregled nakon 3 mjeseca u usporedbi s ostalim studijama. Međutim, takve studije su većinom randomizirani kontrolirani pokusi za razliku od ovog retrospektivnog istraživanja. U španjolskoj ANAIS studiji kontrolni pregled 3 mjeseca nakon edukacije u intervencijskoj skupini nije pohađalo 13,04% ispitanika (57), dok je u ovom istraživanju taj postotak čak 25,4%. Originalna DAFNE studija iz 2002.godine evaluirala je HbA1c na kontrolnom pregledu 6 i 12 mjeseci nakon edukacije te je odaziv također bio veći (42).



Učinak edukacije prvi put je evaluiran i na temelju kontinuiranog mjerenja glikemije u međustaničnoj tekućini korištenjem FSL1 za dostupne pacijente 3 mjeseca nakon dovršenog edukacijskog programa. Analizom podataka dobiveno je statistički značajno smanjenje TAR, prosječne glukoze i povećanje TIR-a nakon grupne DAFNE edukacije. Također, samo korištenje FSL senzora dovodi do redukcije i smanjene varijabilnosti HbA1c nakon 6 mjeseci korištenja (62). U ovoj studiji vrijeme provedeno u hipoglikemiji (TBR) ne pokazuje statistički značajno smanjenje, što je u skladu sa španjolskom ANAIS studijom koja također nije utvrdila značajnu razliku u učestalosti hipoglikemijskih događaja nakon provedene edukacije (57). Ipak, neke studije navode smanjenu učestalost teških hipoglikemijskih događaja nakon sudjelovanja u strukturiranim edukacijskim programima (56,63).

## 7. ZAKLJUČAK

U ovom retrospektivnom istraživanju, praćenjem učinka DAFNE grupnog edukacijskog programa, utvrđeno je značajno poboljšanje glikemijske regulacije nakon 3 mjeseca na temelju HbA1c, kao i FSL, što je u skladu s brojnim studijama. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja za evaluaciju dugoročnog učinka takvih strukturiranih programa.

Kao najčešća komplikacija ŠB u ovoj studiji utvrđena je dijabetička retinopatija, a najčešći specifičan problem u regulaciji glikemije bile su učestale hipoglikemije. Edukacija nije dovela do redukcije vremena provedenog u hipoglikemiji.

## **ZAHVALE**

Zahvaljujem se svojoj mentorici, dr. sc. Ivani Kraljević na utrošenom vremenu, brojnim savjetima, trudu i strpljenju koje je zahtijevalo pisanje ovog rada. Također zahvaljujem se i bacc. ms. Nadi Rabađiji na pomoći pri prikupljanju podataka za ovo istraživanje.

Posebno se zahvaljujem svojim roditeljima i bratu Luki na bezuvjetnoj podršci i razumijevanju koje su mi pružali tijekom školovanja i bez kojih ništa od ovog ne bi bilo moguće.

Za kraj, zahvaljujem se mom Josipu i prijateljima na podršci pruženoj u najtežim trenucima. Hvala vam što ste mi razdoblje studiranja učinili ljepšim i bez vas bi ovaj proces bio neopisivo težak.

## POPIS LITERATURE

1. Pearson ER, McCrimmon RJ. Diabetes mellitus. U:Ralston SH, Penman I, Strachan MWJ, Hobson R, ur. Davidson's principles and practice of medicine. 23rd ed. London, England: Elsevier Health Sciences; 2021. Str. 720-762.
2. Foulis AK, McGill M, Farquharson MA. Insulinitis in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in man--macrophages, lymphocytes, and interferon-gamma containing cells. *J Pathol.* 1991 Oct;165(2):97-103. doi: 10.1002/path.1711650203
3. Katsarou A, Gudbjörnsdóttir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primer.* 2017 Mar 30;3:17016. doi:10.1038/nrdp.2017.16
4. Zorena K, Michalska M, Kurpas M, Jaskulak M, Murawska A, Rostami S. Environmental Factors and the Risk of Developing Type 1 Diabetes-Old Disease and New Data. *Biology.* 2022 Apr 16;11(4):608. doi: 10.3390/biology11040608
5. Gillespie KM. Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2006 Jul 18;175(2):165-70. doi: 10.1503/cmaj.060244
6. Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet Lond Engl.* 2016 Jun 4;387(10035):2340-8. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30507-4
7. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2009 Jan;32 Suppl 1(Suppl 1):S62-67. doi: 10.2337/dc09-S062
8. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, Wang F, Colagiuri S, de Beaufort C, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Oct;10(10):741-60. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00218-2
9. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet Lond Engl.* 2000 Mar 11;355(9207):873-6.
10. Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, Cinek O, Neu A, Schober E, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989-2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia.* 2012 Aug;55(8):2142-7. doi: 10.1007/s00125-012-2571-8
11. Skriverhaug T, Stene LC, Drivvoll AK, Strøm H, Joner G, Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Incidence of type 1 diabetes in Norway among children aged 0-14 years between 1989 and 2012: has the incidence stopped rising? Results from the Norwegian Childhood Diabetes Registry. *Diabetologia.* 2014 Jan;57(1):57-62. doi: 10.1007/s00125-013-3090-y
12. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA.* 2013 Jul 24;310(4):427-8. doi: 10.1001/jama.2013.8399
13. Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, Möllsten A, Dahlquist G, Swedish Childhood Diabetes Study Group. Thirty years of prospective nationwide incidence of childhood type 1 diabetes: the accelerating increase by time tends to level off in Sweden. *Diabetes.* 2011 Feb;60(2):577-81. doi: 10.2337/db10-0813
14. Bruno G, Maule M, Biggeri A, Ledda A, Mannu C, Merletti F, et al. More than 20 years of registration of type 1 diabetes in Sardinian children: temporal variations of incidence with

- age, period of diagnosis, and year of birth. *Diabetes*. 2013 Oct;62(10):3542–6. doi: 10.2337/db12-1771
15. Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, Shields BM, Oram RA, Hattersley AT. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Feb;6(2):122–9. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30362-5
  16. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet Lond Engl*. 2018 Jun 16;391(10138):2449–62. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31320-5
  17. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014 Apr;133(4):e938-945. doi: 10.1542/peds.2013-2795
  18. Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2005 Jun;6(2):75–8. doi: 10.1111/j.1399-543X.2005.00110.x
  19. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc*. 2019 Dec;127(S 01):S1–7. doi: 10.1055/a-1018-9078
  20. Jones AG, Hattersley AT. The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2013 Jul;30(7):803–17. doi: 10.1111/dme.12159
  21. Taplin CE, Barker JM. Autoantibodies in type 1 diabetes. *Autoimmunity*. 2008 Feb;41(1):11–8. doi: 10.1080/08916930701619169
  22. Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primer*. 2020 May 14;6(1):40. doi: 10.1038/s41572-020-0165-1
  23. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2016 Apr;12(4):222–32. doi: 10.1038/nrendo.2016.15
  24. Benoit SR, Zhang Y, Geiss LS, Gregg EW, Albright A. Trends in Diabetic Ketoacidosis Hospitalizations and In-Hospital Mortality - United States, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Mar 30;67(12):362–5. doi: 10.15585/mmwr.mm6712a3
  25. Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Diabetic Retinopathy in the Context of Patients with Diabetes. *Ophthalmic Res*. 2019;62(4):211–7. doi: 10.1159/000499541
  26. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021 Nov;128(11):1580–91. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027
  27. Fung TH, Patel B, Wilmot EG, Amoaku WM. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clin Med Lond Engl*. 2022 Mar;22(2):112–6. doi: 10.7861/clinmed.2021-0792
  28. Reutens AT. Epidemiology of diabetic kidney disease. *Med Clin North Am*. 2013 Jan;97(1):1–18. doi: 10.1016/j.mcna.2012.10.001

29. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2017 Dec 7;12(12):2032–45. doi: 10.2215/CJN.11491116
30. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primer*. 2019 Jun 13;5(1):41. doi: 10.1038/s41572-019-0097-9
31. Lind M, Bounias I, Olsson M, Gudbjörnsdóttir S, Svensson AM, Rosengren A. Glycaemic control and incidence of heart failure in 20,985 patients with type 1 diabetes: an observational study. *Lancet Lond Engl*. 2011 Jul 9;378(9786):140–6. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60471
32. Rosengren A, Vestberg D, Svensson AM, Kosiborod M, Clements M, Rawshani A, et al. Long-term excess risk of heart failure in people with type 1 diabetes: a prospective case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Nov;3(11):876–85. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00292-2
33. Armstrong DG, Lavery LA. Diabetic foot ulcers: prevention, diagnosis and classification. *Am Fam Physician*. 1998 Mar 15;57(6):1325–32, 1337–8.
34. Márquez A, Martín J. Genetic overlap between type 1 diabetes and other autoimmune diseases. *Semin Immunopathol*. 2022 Jan;44(1):81–97. doi: 10.1007/s00281-021-00885-6
35. Kakleas K, Soldatou A, Karachaliou F, Karavanaki K. Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus (T1DM). *Autoimmun Rev*. 2015 Sep;14(9):781–97. doi: 10.1016/j.autrev.2015.05.002
36. Szaflarska-Popławska A. Coexistence of coeliac disease and type 1 diabetes. *Przegląd Gastroenterol*. 2014;9(1):11–7. doi: 10.5114/pg.2014.40844
37. Kramer G, Kuniss N, Kloos C, Lehmann T, Müller N, Wolf G, et al. Principles and frequency of self-adjustment of insulin dose in people with diabetes mellitus type 1 and correlation with markers of metabolic control. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Jun;116:299–305. doi: 10.1016/j.diabres.2016.04.025
38. Müller N, Kloos C, Sämann A, Wolf G, Müller UA. Evaluation of a treatment and teaching refresher programme for the optimization of intensified insulin therapy in type 1 diabetes. *Patient Educ Couns*. 2013 Oct;93(1):108–13. doi: 10.1016/j.pec.2013.05.008
39. Mühlhauser I, Bruckner I, Berger M, Cheța D, Jörgens V, Ionescu-Tîrgoviște C, et al. Evaluation of an intensified insulin treatment and teaching programme as routine management of type 1 (insulin-dependent) diabetes. The Bucharest-Düsseldorf Study. *Diabetologia*. 1987 Sep;30(9):681–90. doi: 10.1007/BF00296989
40. Lawton J, Rankin D. How do structured education programmes work? An ethnographic investigation of the dose adjustment for normal eating (DAFNE) programme for type 1 diabetes patients in the UK. *Soc Sci Med* 1982. 2010 Aug;71(3):486–93. doi: 10.1016/j.socscimed.2010.04.030
41. Cairns SR, Sjöström ES. Dietitians' perspectives on challenges and prospects for group-based education to adults with type 1 diabetes - a qualitative study. *BMC Endocr Disord*. 2022 Oct 17;22(1):249. doi: 10.1186/s12902-022-01165-6
42. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE)

- randomised controlled trial. *BMJ*. 2002 Oct 5;325(7367):746. doi: 10.1136/bmj.325.7367.746
43. Mühlhauser I, Berger M. Patient education - evaluation of a complex intervention. *Diabetologia*. 2002 Dec;45(12):1723–33. doi: 10.1007/s00125-002-0987-2
44. Walker GS, Chen JY, Hopkinson H, Sainsbury C a. R, Jones GC. Structured education using Dose Adjustment for Normal Eating (DAFNE) reduces long-term HbA1c and HbA1c variability. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2018 Jun;35(6):745–9. doi: 10.1111/dme.13621
45. McIntyre HD. DAFNE (Dose Adjustment for Normal Eating): structured education in insulin replacement therapy for type 1 diabetes. *Med J Aust*. 2006 Apr 3;184(7):317–8. doi: 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00261.x
46. Trento M, Passera P, Bajardi M, Tomalino M, Grassi G, Borgo E, et al. Lifestyle intervention by group care prevents deterioration of Type II diabetes: a 4-year randomized controlled clinical trial. *Diabetologia*. 2002 Sep;45(9):1231–9. doi: 10.1007/s00125-002-0904-8
47. Coates E, Amiel S, Baird W, Benaissa M, Brennan A, Campbell MJ, et al. Protocol for a cluster randomised controlled trial of the DAFNEplus (Dose Adjustment For Normal Eating) intervention compared with 5x1 DAFNE: a lifelong approach to promote effective self-management in adults with type 1 diabetes. *BMJ Open*. 2021 Jan 18;11(1):e040438. doi: 10.1136/bmjopen-2020-040438
48. Stanton-Fay SH, Hamilton K, Chadwick PM, Lorencatto F, Gianfrancesco C, de Zoysa N, et al. The DAFNEplus programme for sustained type 1 diabetes self management: Intervention development using the Behaviour Change Wheel. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2021 May;38(5):e14548. doi: 10.1111/dme.14548
49. Pahalad P, Tanenbaum M, Hood K, Maahs DM. Diabetes technology: improving care, improving patient-reported outcomes and preventing complications in young people with Type 1 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2018 Apr;35(4):419–29. doi: 10.1111/dme.13588
50. Polonsky WH, Hessler D, Ruedy KJ, Beck RW, DIAMOND Study Group. The Impact of Continuous Glucose Monitoring on Markers of Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes: Further Findings From the DIAMOND Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 2017 Jun;40(6):736–41. doi: 10.2337/dc17-0133
51. Galindo RJ, Aleppo G. Continuous glucose monitoring: The achievement of 100 years of innovation in diabetes technology. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Dec;170:108502. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108502
52. Speight J, Choudhary P, Wilmot EG, Hendrieckx C, Forde H, Cheung WY, et al. Impact of glycaemic technologies on quality of life and related outcomes in adults with type 1 diabetes: A narrative review. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2023 Jan;40(1):e14944. doi: 10.1111/dme.14944
53. Leelarathna L, Evans ML, Neupane S, Rayman G, Lumley S, Cranston I, et al. Intermittently Scanned Continuous Glucose Monitoring for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2022 Oct 20;387(16):1477–87. doi: 10.1056/NEJMoa2205650
54. Nimri R, Nir J, Phillip M. Insulin Pump Therapy. *Am J Ther*. 2020;27(1):e30–41. doi: 10.1097/MJT.0000000000001097

55. Sherr JL, Heinemann L, Fleming GA, Bergenstal RM, Bruttomesso D, Hanaire H, et al. Automated Insulin Delivery: Benefits, Challenges, and Recommendations. A Consensus Report of the Joint Diabetes Technology Working Group of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2022 Dec 1;45(12):3058–74. doi: 10.2337/dci22-0018
56. Hopkins D, Lawrence I, Mansell P, Thompson G, Amiel S, Campbell M, et al. Improved biomedical and psychological outcomes 1 year after structured education in flexible insulin therapy for people with type 1 diabetes: the U.K. DAFNE experience. *Diabetes Care*. 2012 Aug;35(8):1638–42. doi: 10.2337/dc11-1579
57. Sánchez-Hernández RM, Alvarado-Martel D, López-Plasencia Y, Carrillo-Domínguez A, Jiménez-Rodríguez A, Rodríguez-Cordero J, et al. Assessment of Alimentación Normal con Ajuste de Insulina (ANAIS), a Spanish version of the DAFNE programme, in people with Type 1 diabetes: a randomized controlled parallel trial. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2019 Aug;36(8):1037–45. doi: 10.1111/dme.13984
58. Sanders T, Elliott J, Norman P, Johnson B, Heller S. Experiences of self-management among young adults with Type 1 diabetes in the context of a structured education programme: a qualitative study. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2018 Nov;35(11):1531–7. doi: 10.1111/dme.13784
59. Roth M, Lehmann T, Kloos C, Schmidt S, Kellner C, Wolf G, et al. Metabolic Control, Diabetic Complications and Drug Therapy in a Cohort of Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes in Secondary and Tertiary Care between 2004 and 2019. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Feb 1;20(3):2631. doi: 10.3390/ijerph20032631
60. Huo L, Shaw JE, Wong E, Harding JL, Peeters A, Magliano DJ. Burden of diabetes in Australia: life expectancy and disability-free life expectancy in adults with diabetes. *Diabetologia*. 2016 Jul;59(7):1437–45. doi: 10.1007/s00125-016-3948-x
61. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, Lindsay RS, Wild SH, Joss N, et al. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008-2010. *JAMA*. 2015 Jan 6;313(1):37–44. doi: 10.1001/jama.2014.16425
62. Yadegarfar G, Anderson SG, Khawaja Z, Cortes G, Leivesley K, Metters A, et al. The FreeStyle Libre flash glucose monitoring system: how it has improved glycaemic control for people with type 1 diabetes in Eastern Cheshire, UK. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2020 Dec;9(4):171–6. doi: 10.1097/XCE.0000000000000216
63. Elliott J, Jacques RM, Kruger J, Campbell MJ, Amiel SA, Mansell P, et al. Substantial reductions in the number of diabetic ketoacidosis and severe hypoglycaemia episodes requiring emergency treatment lead to reduced costs after structured education in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2014 Jul;31(7):847–53. doi: 10.1111/dme.12441



## **ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 12.kolovoza 1998.u Koprivnici. Završila sam Gimnaziju Bjelovar 2017.godine s odličnim uspjehom te iste godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Trenutno sam studentica 6.godine studija medicine s prosjekom ocjena 4,81. Dobitnica sam Dekanove nagrade za najboljeg studenta četvrte godine studija. Sudjelovala sam na brojnim kongresima te sam autorica brojnih kongresnih sažetaka, od kojih bih izdvojila sažetke: "From pityriasis lichenoides chronica to syphilis and HIV – a detective's approach", "Dermatoze i PTSP: postoji li povezanost?" te "The impact of obesity on quality of life". Tijekom studiranja bila sam demonstrator iz predmeta Klinička propedeutika i Medicinska kemija i biokemija 1. Sudjelovala sam u interdisciplinarnom studentskom projektu "Kuham za svoje srce" koji je nagrađen Rektorovom nagradom za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici u akademskoj godini 2022./2023. Tečno govorim engleski jezik, a koristim se i njemačkim jezikom.