

# Učinak hibridnog sustava zatvorene petlje na kontrolu glikemije u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1

---

Precali, Antonia

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:105:768200>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-24**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Antonia Precali

**Učinak hibridnog sustava zatvorene petlje na kontrolu glikemije u bolesnika sa  
šećernom bolesti tipa 1**

Diplomski rad



Zagreb, 2024.

„Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod mentorstvom doc.dr.sc. Ivane Kraljević i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.“.

## POPIS OZNAKA I KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ACE - angiotenzin konvertirajući enzim

ADA – Američka asocijacija za dijabetes (engl. American Diabetes Association)

AG - prosječna glukozu iz senzora

CGM – uređaj za kontinuirano mjerenje glukoze (engl. Continuous Glucose Monitoring)

DCCT - engl. The Diabetes Control and Complications Trial

DKA – dijabetička ketoacidoza

EDA – istraživačko (engl. Exploratory Data Analysis)

FDA – Američka agencija za hranu i lijekova (engl. U.S. Food and Drug Administration)

GADA - autoantitijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline

GMI - indeks upravljanja glukozom (engl. Glucose Management Index)

GUK – glukoza u krvi

HCL - hibridni sustav zatvorene petlje

IA-2A - autoantitijela povezana s inzulinomom-2

IAA - autoantitijela na inzulin

IDF – Internacionalna federacija za dijabetes (engl. International Diabetes Federation)

IQR – interkvartilni raspon

JDFR - Zaklada za istraživanje dječjeg dijabetesa (engl. Juvenile Diabetes Research Foundation)

LOESS - engl. Locally estimated scatterplot smoothing

MAX – maksimalna vrijednost

MIN – minimalna vrijednost

MPC – model-prediktivni regulator (engl. Model Predictive Control)

NPH – neutralni protaminski Hagedorn

PID - proporcionalno-integrativno-derivativni regulator

SG - postotak vremena korištenja SmartGuard™ tehnologije

ŠB – šećerna bolest

ŠBT1 – šećerna bolest tipa 1

ŠBT2 – šećerna bolest tipa 2

TAR - postotak vremena iznad ciljnog raspona glikemije

TBR - postotak vremena ispod ciljnog raspona glikemije

TIR - postotak vremena unutar ciljnog raspona glikemije

ZnT8A - autoantitijela na transporter cinka 8

# SADRŽAJ

SAŽETAK .....	i
SUMMARY .....	ii
1. UVOD.....	1
1.1. Šećerna bolest tipa 1 – etiopatogeneza i epidemiologija .....	1
1.2. Šećerna bolest tipa 1 – klinička slika .....	2
1.3. Šećerna bolesti tipa 1 – dijagnoza .....	3
1.4. Šećerna bolest tipa 1 – akutne i kronične komplikacije .....	4
1.4.1. Dijabetička ketoacidoza .....	4
1.4.2. Hipoglikemija .....	4
1.4.3. Dijabetička retinopatija.....	5
1.4.4. Dijabetička nefropatija.....	5
1.4.5. Dijabetička neuropatija.....	6
1.4.6. Kardiovaskularne bolesti.....	6
1.5. Šećerna bolest tipa 1 – liječenje .....	7
1.5.1. Vrste inzulinskih analoga .....	7
1.5.2. Inzulinski režimi .....	8
1.5.3. Samokontrola u liječenju šećerne bolesti tipa 1 .....	8
1.5.4. Smjernice za praćenje ishoda liječenja ŠBT1 .....	9
1.6. Hibridni sustavi zatvorene petlje .....	9
1.7. MiniMed™ 780G sustav .....	12
1.7.1. MiniMed™ 780G inzulinska pumpa .....	12
1.7.2. Uređaj za kontinuirano mjerenje glukoze .....	12
1.7.3. SmartGuard™ tehnologija.....	12
2. HIPOTEZA .....	15

3. CILJEVI RADA.....	16
4. ISPITANICI I METODE.....	17
4.1. Statističke metode.....	17
5. REZULTATI .....	19
5.1. Ispitanici.....	19
5.2. Učinci hibridnog sustava zatvorene petlje na kontrolu glikemije .....	19
6. RASPRAVA .....	26
7. ZAKLJUČCI .....	28
ZAHVALE .....	29
LITERATURA .....	30
ŽIVOTOPIS .....	35

## SAŽETAK

### Učinak hibridnog sustava zatvorene petlje na kontrolu glikemije u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1

Antonia Precali

Šećerna bolest tipa 1 je kronična, autoimuna bolest koja proizlazi iz uništenja  $\beta$ -stanica gušterače, što rezultira simptomima hiperglikemije. Liječenje se provodi nadomjesnom inzulinskom terapijom putem inzulinskih penova ili inzulinskih pumpi. U posljednje vrijeme, sustavi zatvorene petlje su intenzivno istraživani, a na tržištu je dostupno nekoliko hibridnih sustava zatvorene petlje. Ovi sustavi pokazuju značajno poboljšanje regulacije glikemije, što može dovesti do smanjenja kroničnih komplikacija šećerne bolesti tipa 1. Cilj ovog istraživanja je bio proučiti, analizirati i evaluirati učinak hibridnog sustava zatvorene petlje na parametre regulacije glikemije. Istraživanje je provedeno na 26 ispitanika (12 muškaraca), medijana dobi 32,0 godine uz IQR 14,8 godina, s dijagnozom šećerne bolesti tipa 1, a koji su koristili hibridni sustav zatvorene petlje u svom liječenju tijekom 6 mjeseci. Analizom dobivenih podataka utvrđeno je poboljšanje regulacije glikemije, koje se očitovalo povećanjem postotka vremena provedenog unutar ciljnog raspona (TIR) s 58,77 na 77,73%, smanjenjem indeksa upravljanja glukozom (GMI) sa 7,25%% na 6,72% te smanjenjem prosječne vrijednosti glukoze iz senzora (AG) s 9,07 mmol/L na 7,89 mmol/L. Na temelju rezultata hibridni sustavi zatvorene petlje pozitivno utječu na regulaciju glikemije kod osoba sa šećernom bolešću tipa 1.

Ključne riječi: hibridni sustav zatvorene petlje, šećerna bolesti tipa 1, liječenje, MiniMed™ 780G sustav



## **SUMMARY**

### **The Effect of Hybrid Closed-Loop System on Glycemic Control in Patients with Type 1 Diabetes**

Antonia Precali

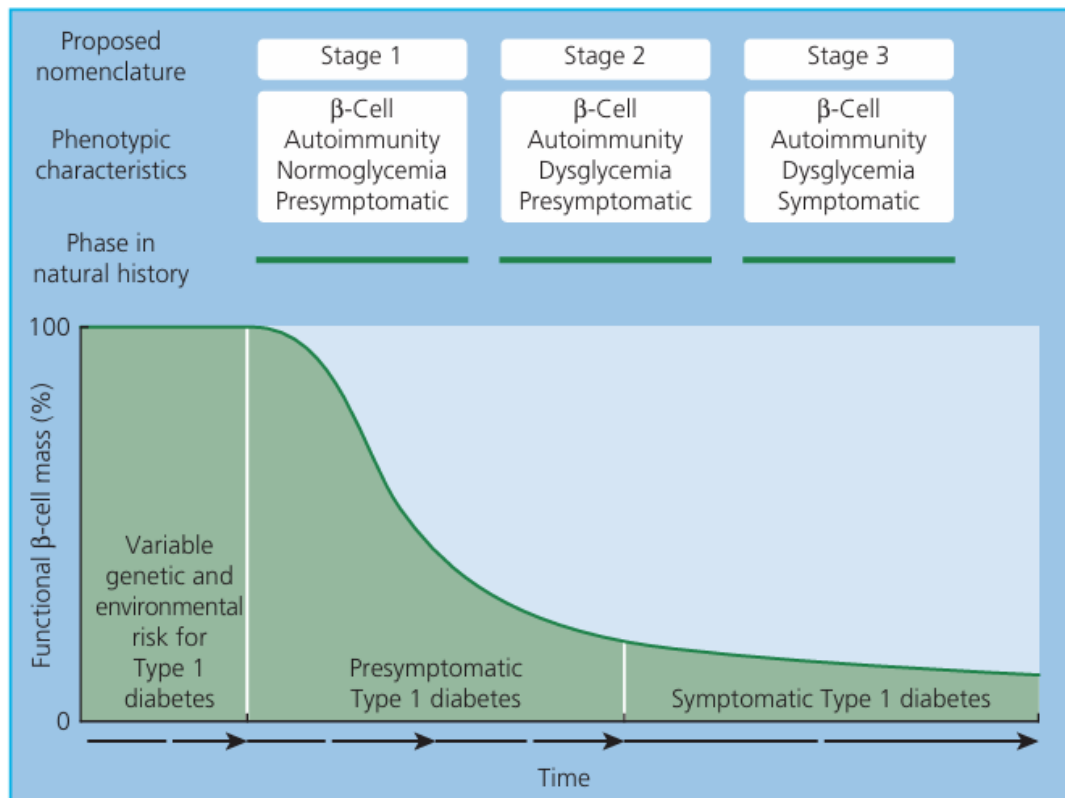
Type 1 diabetes is a chronic, autoimmune disease resulting from the destruction of pancreatic  $\beta$ -cells, leading to symptoms of hyperglycemia. Treatment involves insulin replacement therapy via insulin pens or insulin pumps. Recently, closed-loop systems have been extensively researched, and several hybrid closed-loop systems are commercially available. These systems demonstrate significant improvements in glycemic regulation, which may lead to reduced chronic complications of type 1 diabetes. The aim of this study was to examine, analyze, and evaluate the effect of a hybrid closed-loop system on glucose management parameters. The study was conducted on 26 participants (12 men), with a median age of 32.0 years and an interquartile range (IQR) of 14.8 years, all diagnosed with type 1 diabetes, who used a hybrid closed-loop system in their treatment for 6 months. Analysis of the obtained data revealed an improvement in glycemic control, evidenced by an increase in the percentage of time spent within the target range (TIR) from 58.77% to 77.73%, a decrease in the glucose management indicator (GMI) from 7.25% to 6.72%, and a reduction in the average glucose value from the sensor (AG) from 9.07 mmol/L to 7.89 mmol/L. Based on the results, hybrid closed-loop systems positively impact glycemic control in individuals with type 1 diabetes.

Key words: hybrid closed loop, type 1 diabetes, treatment, MiniMed™ 780G system

## 1. UVOD

### 1.1. Šećerna bolest tipa 1 – etiopatogeneza i epidemiologija

Šećerna bolest tipa 1 (ŠBT1) je autoimuna bolest u kojoj dolazi do uništenja  $\beta$ -stanica u Langerhansovim otočićima i karakterizira ju smanjena proizvodnja inzulina. (1) Inzulin je glavni hormon metabolizma ugljikohidrata, omogućujući ulazak glukoze u stanice i tako održavajući razinu glukoze u krvi. Također, ima ulogu i u metabolizmu masti i proteina. Manjak inzulina dovodi porasta glukoze u krvi – hiperglikemije, glavnog obilježja šećerne bolesti (ŠB). (2) Etiološki gledano ŠBT1 nastaje kao rezultat djelovanja genetskih i okolišnih čimbenika, iako točna etiopatogeneza još uvijek nije potpuno poznata. Smatra se da se razvoj simptomatske ŠBT1 može podijeliti u tri faze u genetski predisponiranih osoba. Prisutnost HLA-DR-DQ genotipova donosi određeni rizik za razvoj ŠBT1, pogotovo ako djeluje specifični okolišni čimbenik koji potiče stvaranje autoantitijela usmjerenih prema inzulinu (IAA), prema glumatanoj dekarboksilazi (GADA) ili oboje. Prvi stadij karakterizira aktivacija  $\beta$ -stanične autoimunosti i početno uništenje  $\beta$ -stanica, dok razine glukoze u krvi ostaju u granicama normale. Potencijalni okolišni čimbenici koji potiču stvaranje autoimunog odgovora uključuju izloženost virusnim infekcijama (Coxsackie virus, enterovirusi, citomegalovirusi, virus rubele, virus mumps, influenza B virus, SARS-CoV-2), prehranu te druge stresore poput psihološkog stresa. (1) U drugom stadiju šećerne bolesti tipa 1 sve veći broj  $\beta$ -stanica je uništen, što prati blago povećanje glukoze u krvi, pogotovo nakon opterećenja. Treći stadij je simptomatski i obilježen je simptomima ŠBT1 jer je većina  $\beta$ -stanica uništena. (slika 1.) (3)



**Slika 1.** Shematski prikaz razvoja ŠBT1 podijeljeno u tri stadija. Prema: Holt, R. I. G., Cockram, C. S., Flyvbjerg, A., & Goldstein, B. J. (2016). *Textbook of Diabetes*. Wiley-Blackwell; 2016, str. 145, uz dopuštenje (Wiley-Blackwell).

Prema procjeni Internacionalne federacije za dijabetes (IDF) iz 2021. u svijetu je bilo oko 537 milijuna osoba sa šećernom bolesti (ŠB) starosti od 20 do 79 godina, uključujući ŠBT1, ŠB tipa 2 (ŠBT2) te osoba koje žive s nedijagnosticiranim dijabetesom. (2) Iako postoji više tipova ŠB, prevalencija ŠBT1 je oko 5-10%. (4) U 2022. godini ukupan broj osoba sa ŠBT1 iznosio je 8,75 milijuna, od čega je oko 17% bilo mlađe od 20 godina, dok se ostatak odnosio na ostale dobne skupine. Procjenjuje se da se najveći broj slučajeva ŠBT1 nalazi u Europi (5), s najvećom incidencijom u skandinavskim zemljama (Finska, Švedska, Norveška) te u talijanskoj pokrajini Sardiniji. (6–9)

## 1.2. Šećerna bolest tipa 1 – klinička slika

Iako se ŠBT1 najčešće očituje u dječjoj dobi, ponekad se simptomi mogu pojaviti znatno kasnije, pa čak i u odrasloj dobi. (10) Oko 25-40% pacijenata sa ŠBT1 se inicijalno

prezentira dijabetičkom ketoacidozom. (11) Tipični simptomi ŠBT1 su pojačan osjet žeđi i gladi, učestalo mokrenje i gubitak na tjelesnoj masi, od ostalih simptoma treba spomenuti osjećaj slabosti i umora. Ako početni simptomi ostanu neprepoznati, daljnji tijek bolesti može dovesti do razvoja ketoacidoze, praćene mučninom, povraćanjem, dehidracijom, bolovima u trbuhu i teškim disanjem. Neki od klasičnih simptoma, poput polifagije, često izostaje u djece, dok se nerijetko javlja sekundarna enureza (noćno mokrenje). (12) Također, kod djece mlađe od 5 godina, konstipacija može biti jedan od simptoma koji ukazuju na prisutnost šećerne bolesti. (13) S druge strane, prepoznavanje simptoma ŠBT1 u odraslih je često otežavajuće zbog veće incidencije ŠBT2, što dovodi pogrešnog dijagnosticiranja i liječenja. (14) Svi navedeni simptomi ŠBT1 nastaju kao posljedica hiperglikemije, te bi njihova zajednička prisutnost trebala potaknuti sumnju na moguću prisutnost šećerne bolesti. (12)

### 1.3. Šećerna bolesti tipa 1 – dijagnoza

Dijagnoza ŠBT1 postavlja se na temelju kliničke slike i određenih laboratorijskih parametara. Prisutnost povišene razine glukoze u krvi (GUK), autoantitijela i niskih razina C-peptida su dijagnostička obilježja ŠBT1. Oko 90% novodijagnosticiranih osoba sa ŠBT1 ima prisutno jednu ili više vrsta autoantitijela usmjerenih na  $\beta$ -stanice gušterače, uključujući autoantitijela na inzulin (IAA), dekarboksilazu glutaminske kiseline (GADA), povezana s inzulinomom-2 (IA-2A) i transporter cinka 8 (ZnT8A). IAA i GADA obično se prvi pojavljuju u cirkulaciji već u dobi od dvije godine kod djece s visokim genetskim rizikom. (15) Serokonverzija, tj. pojava dva ili više autoantitijela u cirkulaciji, označava povećani rizik od razvoja T1D do dobi od 18 godina. (15) Prema Američkoj asocijaciji za dijabetes (ADA) povišenom razinom glukoze smatra se GUK viši od 7 mmol/L natašte ili viši od 11,1 mmol/L dva sata nakon obroka. Ako su prisutni simptomi hiperglikemije, dovoljan je nalaz GUK-a višeg od 11,1 mmol/L izmjerenog slučajno. (16) Niske razine C-peptida, obično ispod 0.2-0.4 mmol/L, uz nalaz povišenog GUK-a i autoantitijela govore u prilog ŠBT1. Također, mjerenje C-peptida u pretkliničkoj fazi razvoja simptomatske slike ŠBT1, omogućuje procjenu rizika i brzinu propadanja  $\beta$ -stanica. (17)

#### 1.4. Šećerna bolest tipa 1 – akutne i kronične komplikacije

ŠBT1 povezana je s akutnim i kroničnim komplikacijama. Akutne komplikacije su dijabetička ketoacidoza (DKA) i hipoglikemija, dok se kronične mogu podijeliti na mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije. Među mikrovaskularne komplikacije spadaju dijabetička retinopatija, nefropatija i neuropatija, dok se makrovaskularne komplikacije odnose na koronarnu bolest srca i kardiovaskularne bolesti. (18)

##### 1.4.1. Dijabetička ketoacidoza

DKA je hitno stanje koje nastaje zbog smanjene količine cirkulirajućeg inzulina zajedno s istodobnim povišenjem kontraregulacijskih hormona poput kortizola, glukagona i katekolamina. Precipitirajući uzroci nastanka DKA u osoba sa ŠBT1 su infekcije urinarnog trakta i pneumonije te slabo pridržavanje inzulinske terapije. Karakterizira ga trijas - hiperglikemija, ketonemija i metabolička acidoza uz elektrolitni disbalans. Hiperglikemija proizlazi iz povećane glukoneogeneze u jetri i poremećene upotrebe glukoze u perifernim tkivima. Ketonska tijela prvenstveno nastaju zbog nemogućnosti upotrebe glukoze u perifernim tkivima, a rezultat su upotrebe masti kao izvora energije i kada su prisutni u velikoj količini uzrokuju metaboličku acidozu. Osim toga, kako hiperglikemija tako i visoke razine ketona uzrokuju osmotski poremećaj diureze, što dovodi do hipovolemije i smanjenja brzine glomerularne filtracije. Klinička slika DKA se razvija brzo, tijekom razdoblja od 24 do 48 sati. Poliurija, polidipsija i gubitak težine uz povraćanje, bolove u trbuhu i generaliziranu slabost su često prisutni prilikom postavljanja dijagnoze. Liječenje DKA se provodi nadoknadom cirkulirajućeg volumena, korekcijom hiperglikemije davanjem egzogenog inzulina, korekcijom elektrolitnog disbalansa i metaboličke acidoze te liječenjem precipitirajućeg uzroka. (19)

##### 1.4.2. Hipoglikemija

Hipoglikemija je najčešća komplikacija ŠBT1, a može se očitovati od asimptomatskih do teških hipoglikemija praćenih komom. Hipoglikemija označava nisku razinu GUK-a, to jest GUK niži od 3,9 mmol/L, a nastaje zbog prevelike količine inzulina ili pojačanog iskorištenje glukoze u perifernim tkivima (primjerice pojačana fizička aktivnost). Simptomi hipoglikemije mogu se podijeliti na autonomne (anksioznost, palpitacije, tremor - posredovani kateholaminom; glad, znojenje, parestezije - posredovane

acetilkolinom) i neuroglikopenične (vrtoglavica, trnci, zamagljen vid, poteškoće u razmišljanju, nesvjestica). Liječi se ovisno o težini hipoglikemije. Blaži oblici, u kojima su osobe sa ŠBT1 pri svijesti, liječe se prema „pravilu 15-15“, koje se sastoji od primjene 15 grama brzodjelujućih ugljikohidrata poput soka ili šećera otopljenog u vodi. Nakon toga, provjerava se razina GUK-a nakon 15 minuta, i ako je i dalje nizak, uzima se dodatnih 15 grama brzodjelujućih ugljikohidrata. Ovaj proces se ponavlja dok se razina GUK-a ne povisi iznad 4,0 mmol/L. Kod teških hipoglikemija, u kojima osobe nisu pri svijesti, oralna primjena je kontraindicirana zbog mogućnosti aspiracije. U takvim slučajevima potrebno je primijeniti intramuskularnu injekciju glukagona, a pri povratku svijesti uzeti manji obrok s kompleksnim ugljikohidratima. (19)

#### 1.4.3. Dijabetička retinopatija

Dijabetička retinopatija je najčešća kronična, mikrovaskularna komplikacija ŠBT1 i prema nekim istraživanjima preko 80% osoba sa ŠBT1 će razviti ovu komplikaciju nakon 30 godina od dijagnoze. Posljedica retinopatije je gubitak vidne funkcije koje nastaje zbog promjena na krvnim žilama retine. Javlja se u dva oblika; neproliferativna retinopatija koja je obilježena stvaranjem mikroaneurizama, malim intraretinalnim krvarenjima i edemom te proliferativna retinopatija u kojoj dolazi do stvaranja novih krvnih žila usmjerenih prema staklastom tijelu. Za liječenje i sprječavanje progresije bolesti ključna je zadovoljavajuća regulacija šećerne bolesti, kao i regulacija hipertenzije i dislipidemije. (20)

#### 1.4.4. Dijabetička nefropatija

Dijabetička nefropatija je kronična bubrežna bolest koja se javlja u 25-40% osoba sa ŠB. Definirana je prisutnošću detektibilne proteinurije i povišenjem krvnoga tlaka. Smatra se da će 10-20% osoba sa ŠBT1 razviti mikroalbuminuriju unutar 5 – 10 godina od dijagnoze ŠB. Mikroalbuminurija je rani znak nefropatije, odnosi se na subklinički porast albumina u urinu, a to odgovara urinarnoj ekskreciji albumina od 20 – 200 µg/min (30 – 300 mg/dan) ili omjer albumin: kreatinin (ACR) od 2,5 – 35 kod muškaraca i 3,5 – 35 kod žena. Patofiziološki mehanizam nastanka kronične bubrežne bolesti u ŠB je sličan onome u dijabetičkoj retinopatiji; nastaje zbog promjena u kapilarama bubrežnog glomerula i renalnim arteriolama. Stadiji kronične bubrežne bolesti se dijeli s obzirom na

procijenjenu glomerularnu funkciju (eGFR) i ima 5 stadija (od kronične bubrežne bolesti s normalnim eGFR – stadij 1 do bubrežnog zatajenja – stadij 5). Liječenje se provodi kontrolom hiperglikemije, hipertenzije i dislipidemije. (20) Osim kontrole glikemije, izuzetno važni su i inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE-inhibitori) koji sprječavaju daljnju progresiju dijabetičke nefropatije. (21,22)

#### 1.4.5. Dijabetička neuropatija

Dijabetička neuropatija je skupina bolesti koje mogu zahvaćati i centralni i periferni živčani sustav. Može se pojaviti kao mononeuropatija (oštećenje samo jednoga živca; oko 30% osoba sa ŠB razvije sindrom karpalnog kanala) i kao polineuropatija, koja je znatno češća. Nadalje, polineuropatija se može podijeliti na distalnu simetričnu neuropatiju, senzornu ataksiju (gubitak propriocepcije), proksimalnu motornu neuropatiju (dijabetička amiotrofija) te autonomnu neuropatiju. Distalna simetrična neuropatija je jedan od najvažnijih čimbenika koji pridonose razvoju dijabetičkog stopala. Može se pojaviti sa simptomima ili bez, odnosno u bolnom i bezbolnom obliku. Prevalencija raste s dobi i duljinom trajanja šećerne bolesti. Počinje promjenama u malim živčanim vlaknima stopala, što uzrokuje smanjenje osjeta boli i topline. Progresijom dolazi do gubitka osjeta dodira, vibracija i propriocepcije. Također, suhoća i ispucanost kože stopala karakteristični su znakovi distalne periferne neuropatije. Tipični čimbenici koji pridonose razvoju dijabetičkog stopala su stvaranje kalusa, izravna trauma, pretjerana toplina, kemijska trauma i lokalna infekcija. Liječenje uključuje lokalni medicinski i kirurški tretman, kontrolu infekcija i smanjenje pritiska na mjestu ulkusa. Autonomna neuropatija označava oštećenje simpatičkog i parasimpatičkog živčanog sustava, a očituje se erektilnom disfunkcijom, disfunkcijom gastrointestinalnog sustava i urinarnog trakta te posturalnom hipotenzijom. (20)

#### 1.4.6. Kardiovaskularne bolesti

Osim što šećerna bolest izravno utječe na male krvne žile, dokazano je da ubrzava proces ateroskleroze na većim krvnim žilama, što dodatno povećava rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti, prvenstveno srčanih problema. Kardiovaskularne komplikacije, kao što su koronarna bolest srca, tiha ishemija, angina pectoris, akutni koronarni sindrom, zatajenje srca i iznenadna srčana smrt, češće se javljaju kod osoba

s dijabetesom, i to u mlađoj životnoj dobi u usporedbi s osobama bez dijabetesa. (20) Povišena razina glukoze u krvi ima značajan utjecaj na razvoj mikrovaskularnih komplikacija, dok se u slučaju makrovaskularnih komplikacija situacija mijenja. Neke studije sugeriraju da se ove promjene mogu dogoditi čak i pri normalnim razinama glukoze u krvi, ukazujući na multifaktorijalni uzrok ovih promjena. Ishod kardiovaskularnih bolesti kod osoba s dijabetesom često je lošiji, što naglašava važnost prevencije i ranog otkrivanja. Tretiranje hiperglikemije, hipertenzije i dislipidemije ključno je kako bi se spriječio razvoj kardiovaskularnih bolesti kod osoba sa šećernom bolešću. (20)

### 1.5. Šećerna bolest tipa 1 – liječenje

S obzirom da je ŠB kronična bolest, liječenje je cjeloživotni proces i zahtjeva multidisciplinarni pristup jer uz endokrinološki aspekt bolesti, vrlo je važno poticati pravilnu prehranu i redovitu fizičku aktivnost. Liječi se nadomjesnom inzulinskom terapijom, pokušavajući oponašati fiziološku sekreciju inzulina. Inzulin se uglavnom primjenjuje supkutano, a u liječenju se koriste inzulinski analozi. Danas postoji nekoliko različitih inzulinskih režima, a inzulin se može davati pomoću inzulinskih penova, inzulinskih pumpi ili rjeđe pomoću šprica. (1,3)

#### 1.5.1. Vrste inzulinskih analoga

Danas se u liječenju šećerne bolesti najčešće koriste inzulinski analozi a oni se mogu podijeliti na nekoliko vrsta ovisno o početku, vrhuncu i duljini djelovanja. Tipično su klasificirani kao inzulini ultrabrzog, brzog djelovanja te inzulini srednje dugog i dugog djelovanja. Ultrabrzi inzulin, kao što su brzi aspart inzulin i lispro-aabc, započinju djelovati i do 10 minuta prije u odnosu na brzodjelujuće inzuline. U terapiji se koriste za prandijalne boluse i korekcije hiperglikemije. Brzodjelujući inzulini, kao što su lispro, aspart i gulizin, počinju djelovati nakon 5 do 20 minuta, postižu vrhunac nakon jednog sata, te prestaju djelovati nakon 3 do 5 sati. Koriste se za pokrivanje obroka i smanjenje razine glukoze u krvi tijekom hiperglikemije. Humani inzulini su kratkodjelujući, poput regularnog humanog inzulina. Počinju djelovati unutar sat vremena od aplikacije, dosežu vrhunac između 2 i 4 sata, te djeluju do 8 sati. Danas se primjenjuju u infuzijama tijekom liječenja DKA. Nadalje, inzulini srednje dugog djelovanja, poput NPH



inzulina (neutralni protaminski Hagedorn), postaju aktivni nakon 1 do 2 sata, dosežu vrhunac između 4 i 10 sati, te ostaju u organizmu do 18 sati. Obično se koriste u fiksnim dozama zajedno s inzulinima brzog djelovanja kod pacijenata koji slabo pridržavaju terapije. Konačno, inzulini dugog djelovanja, kao što su glargin, glargin 300, detemir i degludec, imaju produljeno djelovanje, postaju aktivni unutar 2 sata od administracije, te mogu djelovati u organizmu i do 42 sata. Detemir djeluje do 12 – 14 sati, glargin do 18-20 sati, glargin 300 duže od 20 sati kao i degludec, koji se najduže zadržava u organizmu, preko 24 sata. (23–25)

### 1.5.2. Inzulinski režimi

Inzulinski režimi obuhvaćaju konvencionalnu terapiju i intenzivirajući terapiju. Konvencionalna terapija uključuje davanje inzulina dva puta dnevno, obično koristeći predmiješane inzuline koji sadrže kombinaciju kratkodjelujućeg i srednje dugodjelujućeg inzulina. Nedostaci ovog pristupa su stroga rutina, zahtjev za preciznom prehranom i ograničena sloboda, osobito u vezi s tjelesnom aktivnošću. S druge strane, intenzivirana terapija pruža veću fleksibilnost i slobodu osobama sa ŠB. Ovaj pristup omogućuje postizanje režima liječenja koji je sličniji prirodnoj sekreciji inzulina. Obično se sastoji od bazalno-bolusne terapije putem injekcija ili supkutane kontinuirane infuzije inzulina putem inzulinske pumpe. Bazalno-bolusna terapija koristi dvije vrste inzulina: dugodjelujući inzulin, koji se primjenjuje jednom ili dva puta dnevno, i brzodjelujući inzulin, koji se primjenjuje prije svakog obroka i kao korekcija u slučaju hiperglikemije. Inzulinska pumpa koristi samo brzodjelujući inzulin i kontinuirano isporučuje male doze inzulina koje pokrivaju bazalne potrebe organizma. Prema nekim istraživanjima, intenzivirana terapija ima prednost jer dovodi do boljih rezultata i smanjuje razvoj kroničnih komplikacija. (26)

### 1.5.3. Samokontrola u liječenju šećerne bolesti tipa 1

Samokontrola u liječenju ŠBT1 odnosi se na mjerenju razine glikemije i donošenju odluka o daljnjoj primjeni inzulina. Samostalno mjerenje glikemije se može vršiti putem glukometara za osobnu upotrebu ili uređaja za kontinuirano mjerenje glukoze (CGM). Danas postoje broje varijante glukometara na tržištu, pa čak i oni koji omogućuju računanje potrebnih doza inzulina. Međutim, kontrola ŠBT1 pomoću glukometra može

biti nepotpuna jer pruža samo povremene rezultate glikemije, što može dovesti do propuštanja epizoda hipoglikemije ili hiperglikemije koje su važne za donošenje odluka o liječenju.

Nasuprot glukomterima, od 2000.-ih godina počeli su se razvijati uređaji za kontinuirano mjerenje glikemije. Oni se sastoje od senzora koji mjere razinu glukoze u intersticijskoj tekućini i transmitera koji šalju podatke na prijemnik ili mobilni uređaj. Postoji mnogo različitih modela CGM-ova na tržištu koji pružaju točne podatke o glikemiji i omogućuju generiranje standardiziranih izvješća, kao što je ambulantni profil glukoze. (27)

Ambulantni profil glukoze obuhvaća osnovne podatke CGM-a, poput vremena unutar normalnog raspona glikemije (TIR), vremena ispod normalne granice glikemije (TBR) i vremena iznad normalne granice glikemije (TAR). (28)

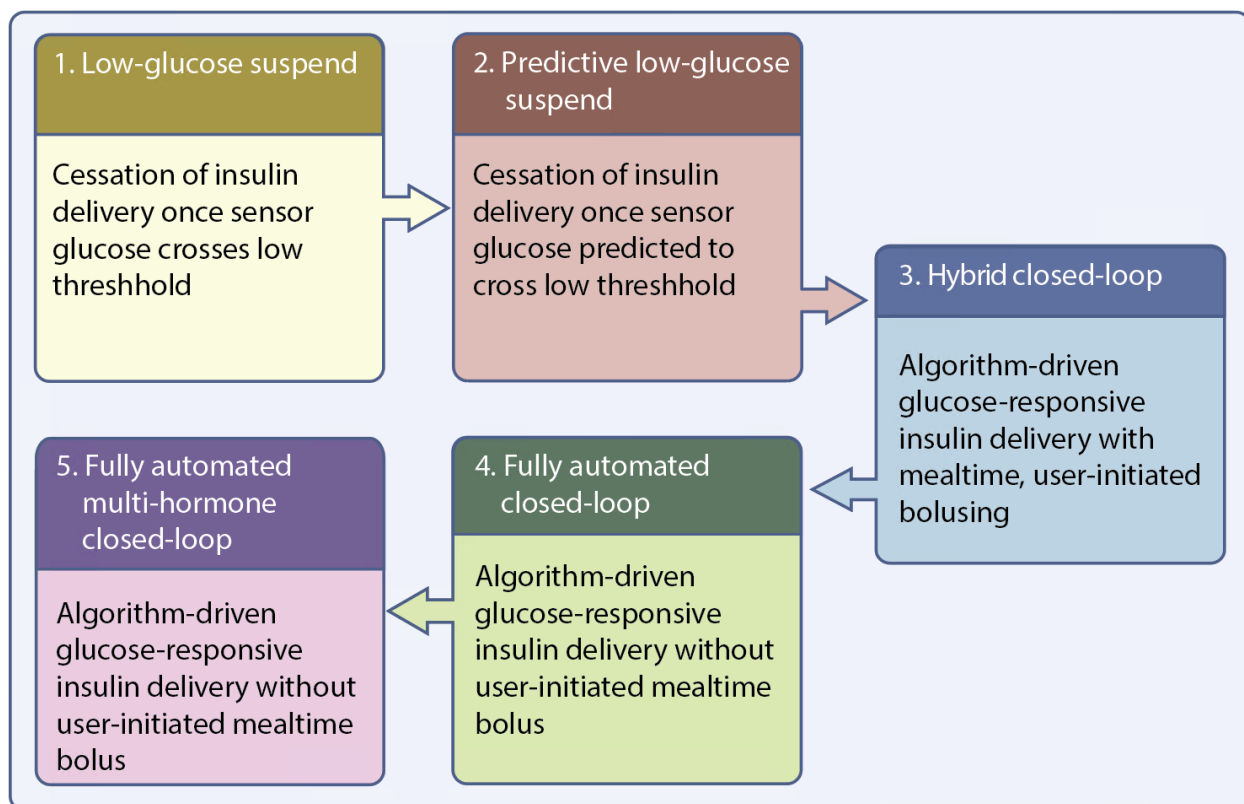
#### 1.5.4. Smjernice za praćenje ishoda liječenja ŠBT1

Prema trenutnim smjernicama, zadovoljavajući ishod liječenja postiže se održavanjem razine glikiranog hemoglobina (HbA1c) ispod 7% i osiguranjem da je više od 70% vremena provedeno unutar normalnog raspona glikemije (TIR). Granice normalnog raspona glikemije za osobe sa ŠB su 3,9 mmol/L kao donja granica i 10,0 mmol/L kao gornja granica. Također je preporučeno da vrijeme provedeno ispod normalne granice glikemije (TBR) ne prelazi 5%, dok vrijeme provedeno iznad normalne granice glikemije (TAR) ne prelazi 25%. (1,23)

#### 1.6. Hibridni sustavi zatvorene petlje

Nakon objave rezultata DCCT-a (engl. The Diabetes Control and Complications Trial), koji su potvrdili da intenzivna kontrola glikemije (putem multiplih doza inzulina ili kontinuirane supkutane infuzije inzulina) značajno smanjuje rizik od kroničnih komplikacija ŠBT1 (29), porasla je potreba za razvojem modernih tehnologija koje će održavati euglikemiju. U skladu s tim, nastao je projekt JDFR-a (engl. the Juvenile Diabetes Research Foundation) pod nazivom umjetna gušterača, koji predstavlja progresivni korak k razvoju potpuno zatvorene petlje u nekoliko faza automatizacije. (30) Ovi stupnjevi razvoja obuhvaćaju od jednostavnijih sistema koji isključuju isporuku inzulina u slučaju alarma za nizak šećer kod osoba sa šećernom bolešću, preko sustava koji djeluju gotovo kao zatvorena petlja (hibridni sustav zatvorene petlje), do

potpuno automatiziranih sustava koji koriste više hormona (inzulin i glukagon). (slika 2.)  
(31)

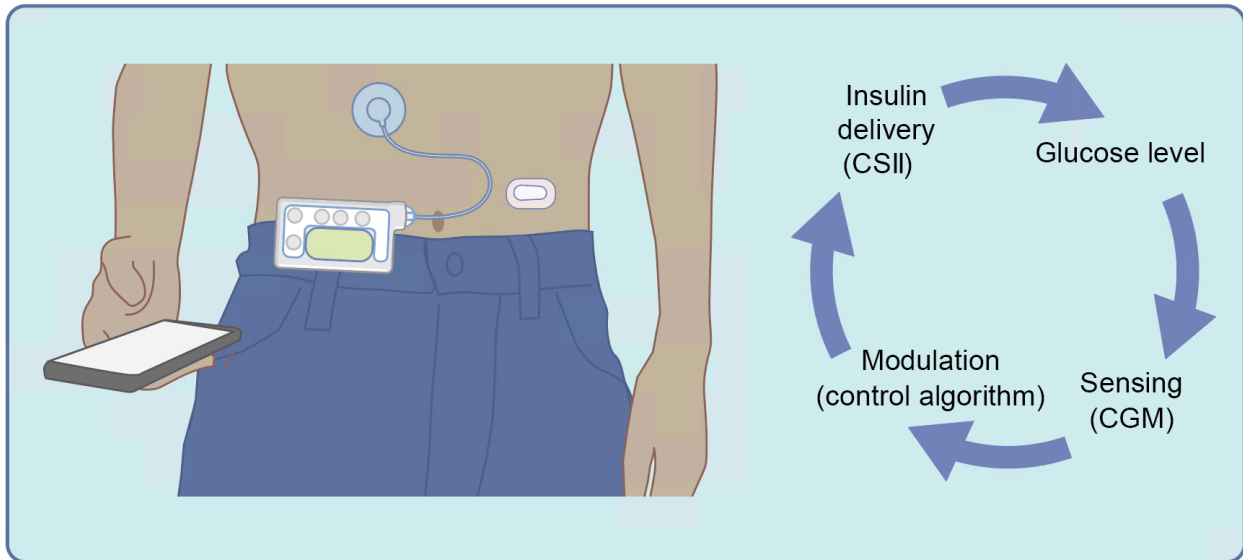


**Slika 2.** Ključni razvojni koraci prema stvaranju potpune umjetne gušterače. Boughton i Hovorka (2021) Diabetologia DOI 10.1007/s00125-021-05391-w ©The Authors 2021.

Distribuirano pod uvjetima CC BY 4.0 Attribution Licence

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Od 2020. godine, kada je odobreni prvi hibridni sustav zatvorene petlje od strane Američke agencije za hranu i lijekove (FDA) (32), korištenje takvih sustava sve češće postaje standard za liječenje ŠBT1. Sustavi zatvorenih petlji su sistemi koji isporuku inzulina prilagođavaju obzirom na vrijednosti glukoze. Sastavni dijelovi ovih sustava su CGM, inzulinska puma i kontrolni algoritam (slika 3.).



**Slika 3.** Shematski prikaz konfiguracije sustava za automatsku isporuku inzulina. Boughton i Hovorka (2021) Diabetologia DOI 10.1007/s00125-021-05391-w ©The Authors 2021. Distribuirano pod uvjetima CC BY 4.0 Attribution Licence (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

Ključ svega je kontrolni algoritam koji u stvarnom vremenu obrađuje podatke koje prima od CGM-a i izračunava potrebne količine inzulina. (27) Hibridni sustavi zatvorene petlje (HCL) očekuju od korisnika da unesu prandijalni bolus inzulina i naglase bavljenje fizičkom aktivnošću, dok je ostatak isporuke inzulina potpuno automatiziran. Danas na tržištu postoji nekoliko HCL sustava, dok su sustavi potpuno zatvorene petlje još uvijek u razvoju. Komercijalno dostupni HCL sustavi kompatibilni su s različitim vrstama inzulinskih pumpi i CGM-ova. (33) Ograničenja ovih sustava leže u preciznosti tehnologije koje se trenutno koriste, ali i ograničenoj agresivnosti algoritama, zbog strogih zahtjeva FDA-a. (30) Iako, značajno poboljšavaju regulaciju glikemije, pogotovo noću jer smanjuju broj epizoda hipoglikemija, preko dana poboljšanja u regulaciji glikemije su ograničena zbog nepredvidivih ponašanja korisnika, poput fizičke aktivnosti i obroka. (34) Također, velika ograničenja predstavljaju dostupnost HCL sustava u pojedinim zemljama i njihova cijena, što dovodi do velikih razlika u skrbi osoba sa šećernom bolešću. (35)

## 1.7. MiniMed™ 780G sustav

MiniMed™ 780G sustav je Medtronicov napredni hibridni sustav zatvorene petlje. Sastoji se od inzulinske pumpe, uređaja za kontinuirano mjerenje glukoze i adaptivnog algoritma u obliku SmartGuard™ tehnologije. (34, 35)

### 1.7.1. MiniMed™ 780G inzulinska pumpa

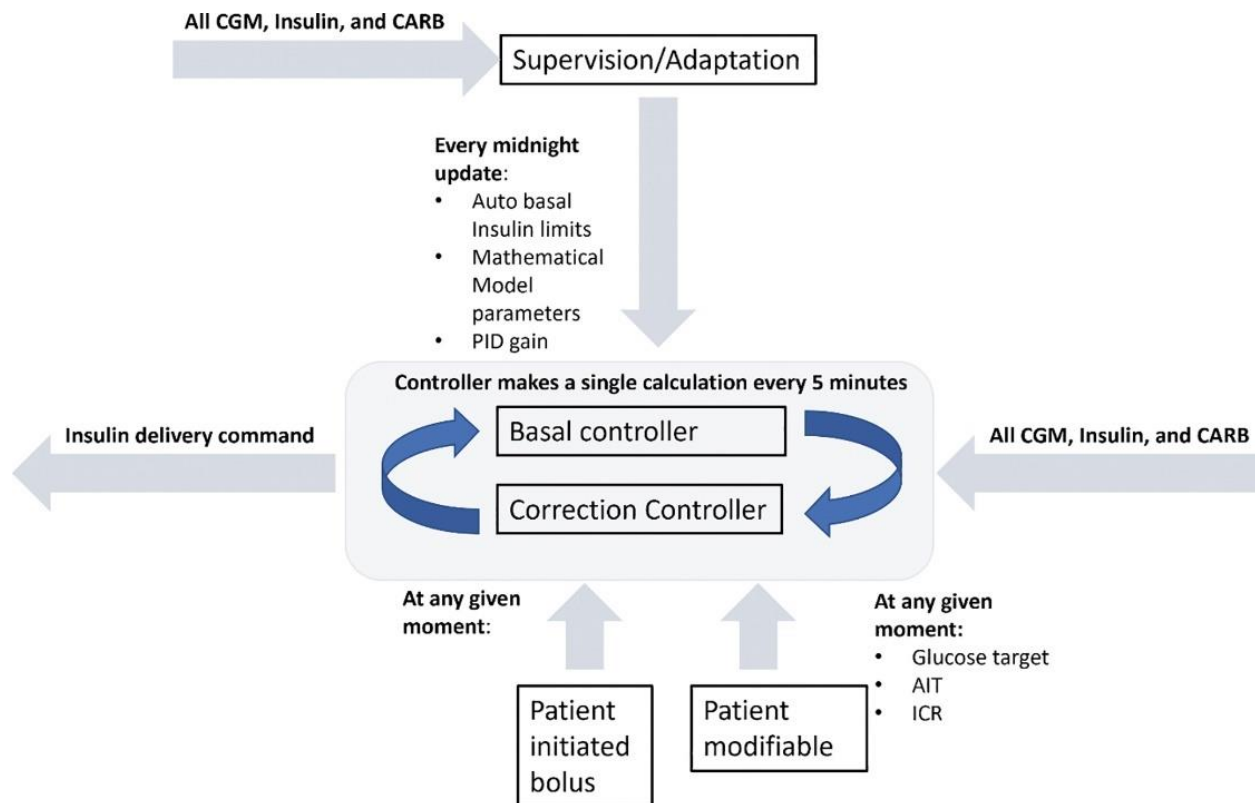
Inzulinska pumpa u MiniMed™ 780G sustavu, integrirana je s algoritmom i služi kao prijemnik za prikupljanje podataka sa uređaja za kontinuirano mjerenje glukoze. S tijelom je spojena putem infuzijskog seta za kontinuiranu isporuku inzulina te sadrži spremnik za inzulin (rezervoar). (36)

### 1.7.2. Uređaj za kontinuirano mjerenje glukoze

MiniMed™ 780G sustav kompatibilan je s nekoliko CGM-ova, a razlikuju se prema tome dolaze li s odvojenim transponderom ili ne te zahtijevaju li kalibraciju. Trenutno najkorišteniji je Guradian™ 4 senzor, koji se sastoji od senzora i transpondera te ne zahtjeva kalibraciju. Senzor mjeri glikemiju iz intersticijske tekućine svakih 5 minuta te informacije šalje inzulinskoj pumpi, a moguće ga je nositi do 7 dana. (31, 34)

### 1.7.3. SmartGuard™ tehnologija

Algoritam, korišten u MiniMed™ 780G sustavu, je adaptivni MPC (modelsko-prediktivni regulator) koji se svakoga dana prilagođava promjenjivim potrebama za inzulinom. (38) Temelji se na PID (proporcionalno-integrativno-derivativnom) regulatoru s povratnom informacijom o inzulinu te s prilagodljivim ograničenjima inzulina i automatskim korekcijama. (33) Na slici 4 je objašnjen način na koji algoritam funkcionira. Adaptacija u algoritmu kontrolira bazalnu isporuku inzulina i njegovo maksimalno ograničenje, prilagođava matematički model za precizne korektivne doze inzulina te se kontinuirano prilagođava za svakog korisnika, što se događa svakih 24 sata u ponoć. Regulator, na temelju parametara adaptacije i događaja koje pokreće korisnik (primjerice davanje bolusa), prilagođava isporuku inzulina, a sastoji se od bazalnog i korektivnog modula. Bazalni i korektivni moduli međusobno su povezani i utječu jedan na drugoga.



**Slika 4.** Prikaz načina funkcioniranja algoritma. Grosman B, Roy A, Lintereur L, Turksoy K, Benedetti A, Cordero TL, i sur. A Peek Under the Hood: Explaining the MiniMed™ 780G Algorithm with Meal Detection Technology. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2024. veljače 5. [citirano 2024. svibnja 17.]; Dostupno na: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2023.0446>

Ograničenja bazalnog modula osiguravaju sigurnost i stabilnost isporuke inzulina, dok adaptivni model unutar kontrolera omogućuje reagiranje na trenutne potrebe za inzulinom. (38) Ovaj algoritam uključuje i postavke koje je moguće mijenjati, a to su ugljikohidratni omjer, aktivno vrijeme inzulina te ciljna glukoza koja se može postaviti na 5,5 mmol/L, 6,1 mmol/L, 6,7 mmol/L i 8,3 mmol/L kao opcionalni cilj tijekom fizičke aktivnosti. (33) Aktivno vrijeme inzulina igra ključnu ulogu u postavljanju učinkovitosti terapije i može se postaviti na vrijednosti između 2 i 8 sati, pri čemu veće vrijednosti aktivnog vremena inzulina mogu smanjiti veličinu automatskih korektivnih doza i odgoditi početak automatskih korekcija kod rasta glukoze. Također, mijenjanjem ugljikohidratnog omjera, utječe se na količinu automatskih korekcija i ovisno o visini

postavljenog omjera, algoritam će isporučivati više ili manje doze automatskih korekcija.  
(38)

Studije o sigurnosti i ishodima korištenja SmartGuard™ tehnologije u liječenju ŠBT1 sugeriraju da je upotreba naprednih HCL sustava sigurna i učinkovita u postizanju zadovoljavajuće regulacije glikemije kako u pedijatrijskoj tako i u odrasloj populaciji. (39,40) Prema stvarnim svjetskim podacima iz Medtronic-a, za razdoblje od studenog 2022. do studenog 2023., prosječni postotak vremena unutar ciljnog raspona bio je 74,3%, postotak vremena iznad ciljnog raspona 28,4%, a postotak vremena ispod ciljnog raspona 2,8% za sve korisnike. Međutim, korisnici koji su koristili preporučene optimalne postavke postigli su bolje rezultate: 79,9% unutar ciljnog raspona, 20,5% iznad ciljnog raspona i 3,2% ispod ciljnog raspona. Prema proizvođaču, preporučene optimalne postavke uključuju ciljnu vrijednost glukoze od 5,5 mmol/L i aktivno vrijeme inzulina od 2 sata.

## **2. HIPOTEZA**

U svrhu provedbe ovoga istraživanja pretpostavljeno je da hibridni sustavi zatvorene petlje poboljšavaju regulaciju glikemije u osoba sa šećernom bolešću tipa 1.



### **3. CILJEVI RADA**

Ciljevi ovoga istraživanja su:

1. proučiti učinak hibridnog sustava zatvorene petlje na parametre regulacije glikemije
2. analizirati i evaluirati pokazatelje regulacije glikemije
3. kvantificirati učinak hibridnih sustava zatvorene petlje na regulaciju glikemije i uspješnost liječenja ŠBT1
4. pokušati identificirati potencijalne čimbenike koji negativno utječu na uspješnost hibridnih sustava zatvorene petlje na regulaciju glikemije.

## 4. ISPITANICI I METODE

U svrhu ovog diplomskog rada provedeno je retrospektivno istraživanje u Zavodu za endokrinologiju Klinike za internu medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb, u kojem je sudjelovalo 26 ispitanika starijih od 18 godina, s dijagnosticiranom šećernom bolešću tipa 1. Svi ispitanici koristili su MiniMed™ 780G sustav kao terapiju za liječenje šećerne bolesti tipa 1, odnosno napredni hibridni sustav zatvorene petlje. Demografski i klinički podaci o pacijentima prikupljeni su iz CareLink™ softvera za zdravstvene djelatnike, a temelji se na pretvaranju neobrađenih podataka s inzulinskih pumpi, iz sustava za kontinuirano praćenje glukoze i s mjerača glukoze u krvi u trendove, obrasce i informacije o glikemijskoj kontroli bolesnika. Demografski podaci obuhvaćaju dob i spol ispitanika, dok su klinički podaci uključivali postotak vremena provedenog unutar ciljnog raspona (TIR), postotak vremena iznad ciljnog raspona (TAR), postotak vremena ispod ciljnog raspona (TBR), prosječnu glukozu (AG), indeks upravljanja glukozom (GMI) te postotak vremena korištenja SmartGuard™ tehnologije (SG). Period 0. se odnosi na razdoblje prije početka korištenja MiniMed™ 780G sustava, period 1. na 1. – 14. dan od početka korištenja, period 2. na 30.- 44. dan, period 3 na 90. – 10.4 dan i period 4. na 180. – 194. dan.

### 4.1. Statističke metode

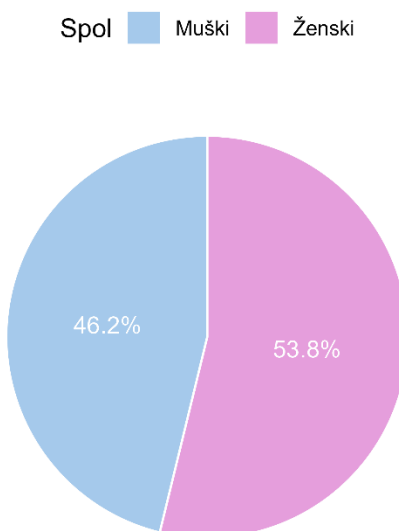
Analiza podataka napravljena je deskriptivnom statistikom. Za provjeru normalnosti distribucije korišten je Shapiro-Wilk test, koji ispituje pretpostavku normalne distribucije podataka. Oslanja se na statističku nul hipotezu da su podaci uzorka uzeti iz normalno distribuirane populacije te ako je p-vrijednost testa manja od odabranog praga značajnosti (obično 0,05), nul hipoteza se odbacuje i zaključuje da podaci nisu normalno distribuirani. U statističkoj obradi podataka korišten je Kruskal-Wallisov test po rangovima, neparametrijski test koji se koristi za usporedbu više od dvije nezavisne grupe, a oslanja se na statističku nul hipotezu da su medijani svih grupa jednaki. Ako je p-vrijednost testa manja od odabranog praga značajnosti (obično 0,05), odbacuje se nul hipoteza i zaključuje da postoji statistički značajna razlika među grupama. Koristi se kada podaci ne zadovoljavaju pretpostavke parametrijskih testova, poput normalne distribucije ili jednakih varijanci. Podaci su obrađeni u R-u, programskom jeziku za

statističko računanje i grafiku, verzije 4.4.0. i korištenjem sučelja R Studio. (39, 40)  
Razina statističke značajnosti ( $p$ ) za ovo istraživanje postavljena je na  $p < 0,05$ .

## 5. REZULTATI

### 5.1. Ispitanici

U istraživanju analizirani su podaci o 26 ispitanika koji u liječenju ŠBT1 koriste MiniMed™ 780G sustav. Od tog broja, 12 (46,2%) ispitanika je bilo muškoga spola, a 14 (53,8%) ispitanika ženskoga spola. (slika 5.) Medijan dobi ispitanika iznosio je 32,0 godine, uz interkvartilni raspon (IQR) 14,8 godina.



**Slika 5.** Grafički prikaz distribucije ispitanika prema spolu

### 5.2. Učinci hibridnog sustava zatvorene petlje na kontrolu glikemije

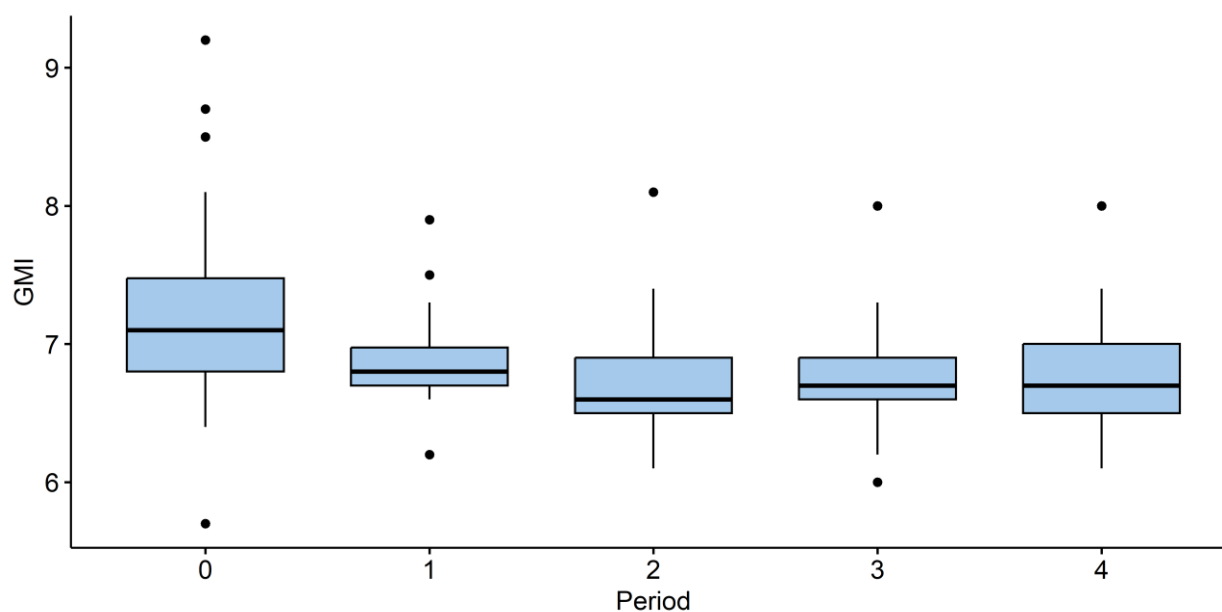
Regulacija glikemije prije početka korištenja MiniMed™ 780G sustava je bila nezadovoljavajuća. Medijan vrijednosti glukoze iz senzora (AG) iznosio je 8,80 (IQR 1,70) mmol/L, vrijednosti GMI-ja 7,1 (IQR 0,7) %, TIR-a 60,0 (IQR 16,5) %, TAR-a 38,5 (IQR 19,8) % te TBR-a 3,5 (IQR 4,8) %. Podaci o regulaciji glikemije prije početka korištenja naprednog HCL sustava prikazano je u tablici 1, izraženo kao minimalne, maksimalne vrijednosti, medijan i IQR te prosječne vrijednosti uz standardnu devijaciju.

**Tablica 1.** Podaci o regulaciji glikemije prije početka korištenja MiniMed™ 780G sustava.

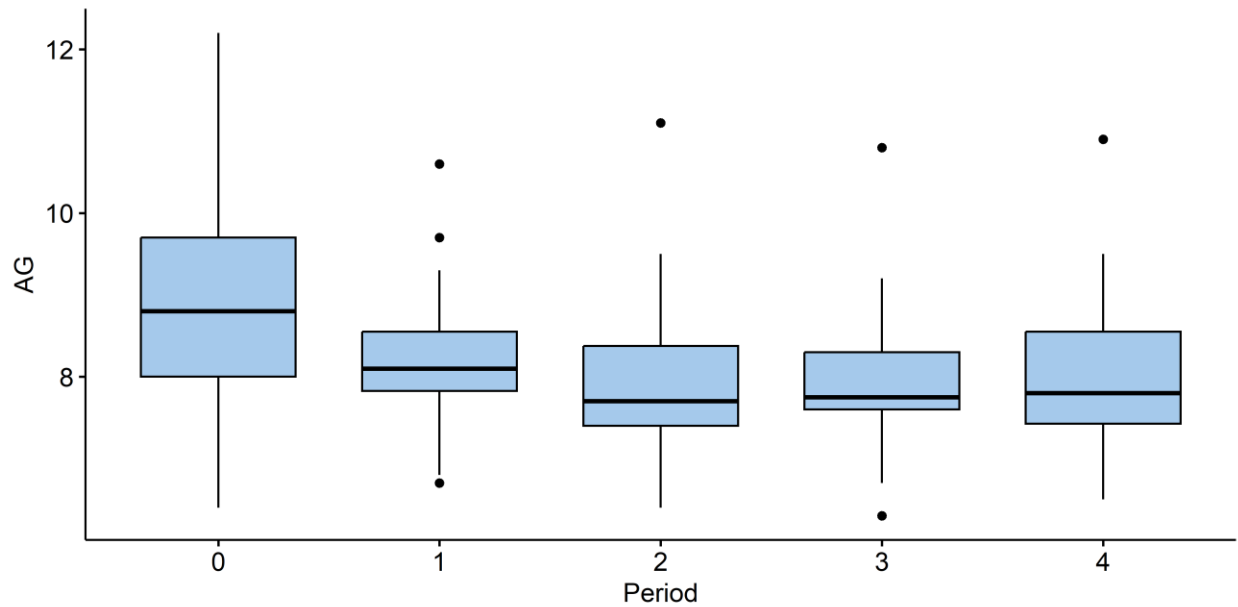
	min	medijan	IQR	prosjeak	max
<b>AG (mmol/L)</b>	6,4	8,80	1,70	9,07±1,5	12,2
<b>GMI (%)</b>	5,7	7,1	0,7	7,25±0,78	9,2
<b>TIR (%)</b>	30	60,0	16,5	58,77±13,1	86
<b>TAR (%)</b>	8	38,5	19,8	36,42±14,9	70
<b>TBR (%)</b>	0	3,5	4,8	4,88±4,6	18

min – minimalna vrijednost, IQR – interkvartilni raspon, max – maksimalna vrijednost

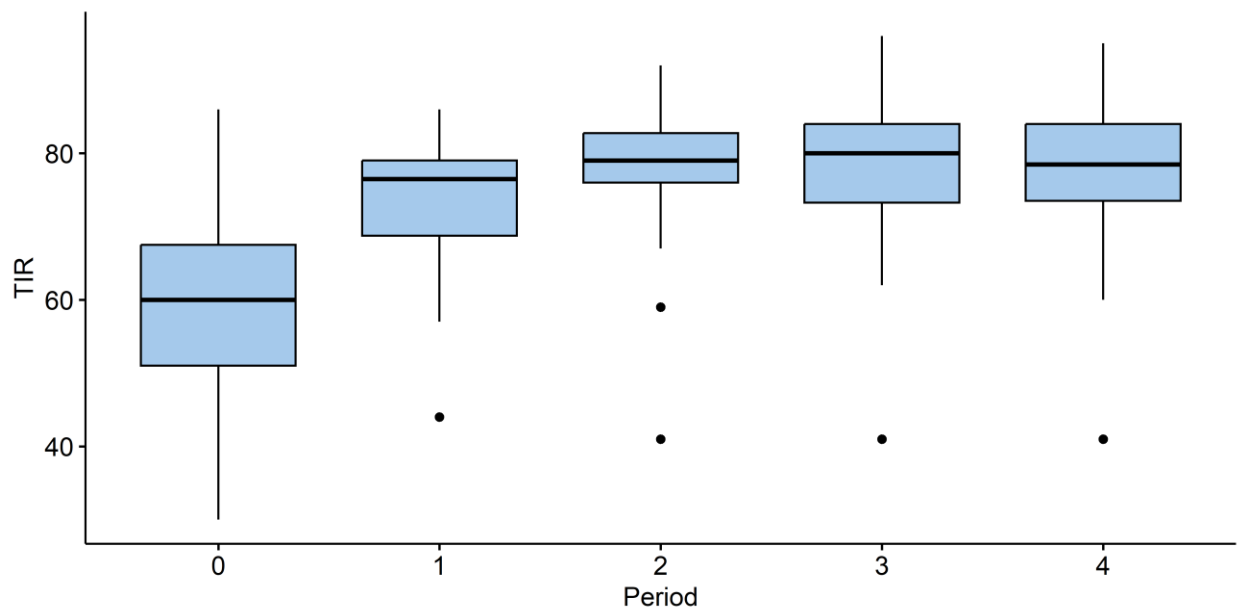
Parametri GMI, AG i TIR po periodima prikazani su grafički. Za grafički prikaz primijenjena je metoda EDA, odnosno istraživačka analiza podataka (engl. Exploratory Data Analysis), a rezultati su prikazani u obliku box plot-ova. Iz priloženih slika vidljivo je da podaci ne prate normalnu distribuciju te je uočeno da postoje ekstremi koji mijenjaju distribuciju podataka (slike 6. – 8.).



**Slika 6.** Grafički prikaz parametra GMI po periodima.



**Slika 7.** Grafički prikaz parametra AG po periodima.



**Slika 8.** Grafički prikaz parametra TIR po periodima.

Uspoređeni su parametri GMI, AG i TIR u svim periodima, kao u periodima 0 i 2. Prema rezultatima, u oba slučaja uočena je statistički značajna razlika za sve parametre. Ovi rezultati upućuju na značajno poboljšanje regulacije glikemije. (tablica 2.).

**Tablica 2.** Usporedba parametara GMI, AG i TIR u periodima 0 i 2 te u svim periodima

	Period 0 i 2			Svi periodi		
	Hi-kvadrat	df	p	Hi-kvadrat	df	p
<b>GMI</b>	8,8518	1	0,003	14,372	4	0,006
<b>AG</b>	10,347	1	0,001	15,568	4	0,004
<b>TIR</b>	23,291	1	1,4e-06	37,97	4	1,1e-07

Medijan vrijednost glukoze iz senzora (AG) na početku korištenja MiniMed™ 780G sustava (period 1) iznosio je 8,10 mmol/L uz IQR (0,75). Najniža vrijednost AG-a zabilježena je nakon mjesec dana korištenja (period 2), kada je AG iznosila 7,70 mmol/L, IQR (1,00). U ostalim periodima, vrijednost AG-a ostaje gotovo konstantna (tablica 3). U tablici su prikazane minimalne i maksimalne vrijednosti, medijan, IQR te prosječne vrijednosti uz standardnu devijaciju za AG.

**Tablica 3.** Prikaz zbirnih rezultata za AG po periodima

Period	AG (mmol/L)				
	min	medijan	IQR	prosjeak	max
1	6.7	8.10	0,75	8.23±0.81	10.6
2	6.4	7.70	1,00	7.89±0.96	11.1
3	6.3	7.75	0,70	7.97±0.86	10.8
4	6.5	7.80	1,25	8.02±0.95	10.9

min – minimalna vrijednost, IQR – interkvartilni raspon, max – maksimalna vrijednost

Vrijednosti GMI-ja značajno se snižavaju korištenjem MiniMed™ 780G sustava. Također, u periodu 2 poprima najnižu vrijednost 6,6%, IQR (0,40) (tablica 4). U tablici su prikazane minimalne i maksimalne vrijednosti, medijan, IQR te prosječne vrijednosti uz standardnu devijaciju za GMI.

**Tablica 4.** Prikaz zbirnih rezultata za GMI po periodima

Period	GMI (%)				
	min	medijan	IQR	prosjeak	max
1	6,2	6,8	0,30	6,85±0,35	7,9
2	6,1	6,6	0,40	6,72±0,42	8,1
3	6,0	6,7	0,30	6,75±0,38	8,0
4	6,1	6,7	0,55	6,77±0,42	8,0

min – minimalna vrijednost, IQR – interkvartilni raspon, max – maksimalna vrijednost

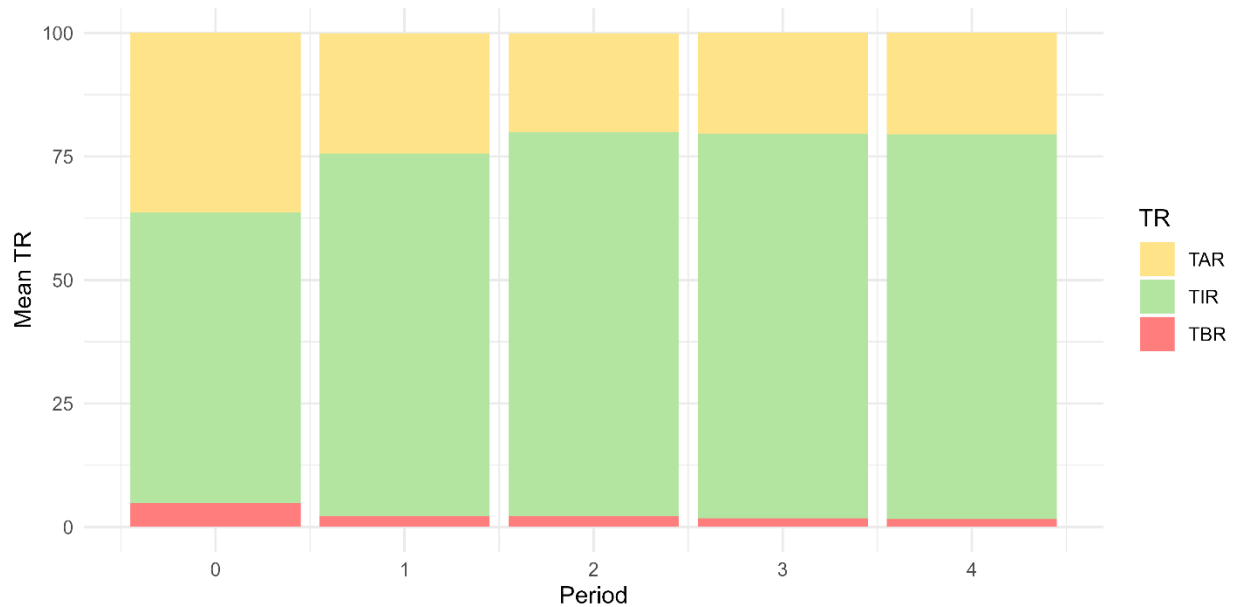
Vrijednosti TIR-a, TAR-a i TBR-a po periodima prikazane su u tablici 5. U tablici su prikazana minimalne i maksimalne vrijednosti, medijan, IQR te prosječne vrijednosti uz standardnu devijaciju za svaki parametar. Kroz periode prati se povećanje vrijednosti TIR-a, smanjenje vrijednosti TAR-a, kao i TBR-a. Najveće promjene vrijednosti za TIR i TAR se bilježe u periodu 1, dok TBR poprima najnižu vrijednost u periodu 4 (slika 9.).

**Tablica 5.** Prikaz zbirnih rezultata za TIR, TAR i TBR

Period	TIR (%)					TAR (%)					TBR (%)				
	min	medijan	prosjeak	IQR	max	min	medijan	IQR	prosjeak	max	min	medijan	IQR	prosjeak	max
1	44	76,5	73,38±9,6	13,0	86	8	23,0	9,75	24,38±10,3	56	0	1,0	2,75	2,2±1,9	7
2	41	79,0	77,73±10,5	7,5	92	4	19,5	9,00	20,0±11,3	59	0	2,0	2,00	2,2±1,8	7
3	41	80,0	77,88±11,0	11	96	2	19,5	11,50	20,34±11,5	59	0	2,0	1,75	1,8±1,4	69
4	41	78,5	77,88±11,1	12,2	95	4	19,0	12,80	20,5±11,6	59	0	1,0	1,00	1,6±1,7	7

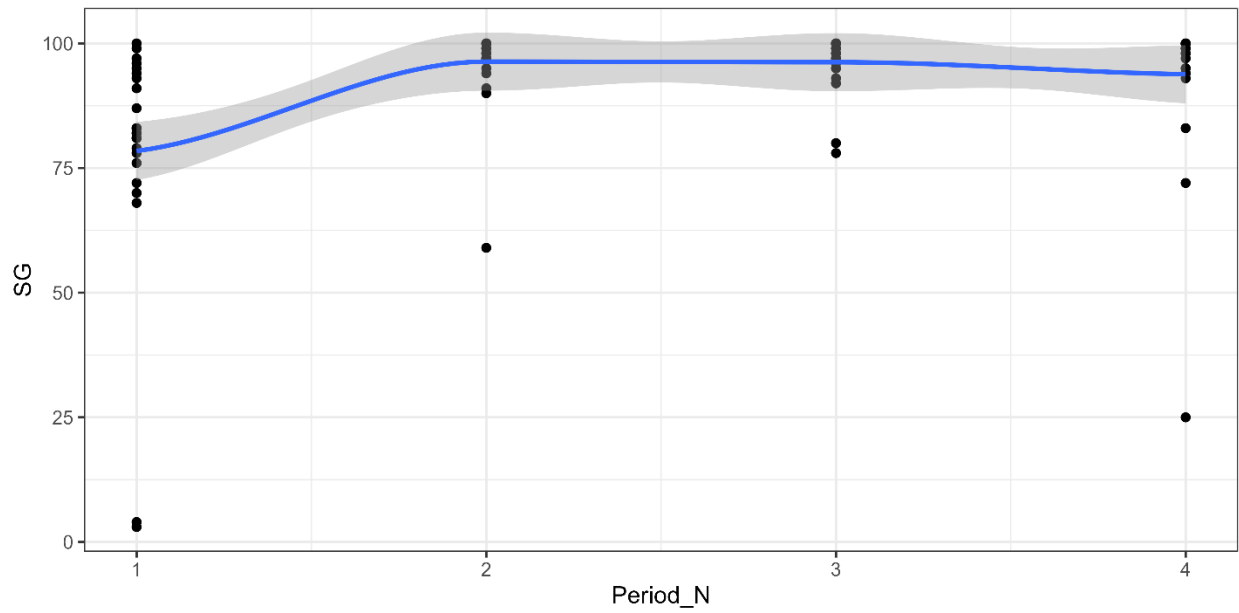
min – minimalna vrijednost, IQR – interkvartilni raspon, max – maksimalna vrijednost





**Slika 9.** Promjene TIR, TAR i TBR-a po periodama.

Parametar koji procjenjuje korištenje SmartGuard™ tehnologije, odnosno korištenje algoritma, je postotak vremena provedenog korištenjem SmartGuard™-a (SG). Grafički prikaz na slici 10 pokazuje da je postotak korištenja niži u periodu 1, što je očekivano jer je potrebno određeno vrijeme da bi algoritam započeo raditi nakon postavljanja pumpe. Međutim, u ostalim periodima postotak korištenja SmartGuard™ tehnologije raste i postaje konstantan. Za dobivanje ovog grafičkog prikaza korištena je metoda LOESS (engl. Locally estimated scatterplot smoothing), neparameterska metoda za glađenje niza podataka.



**Slika 10.** Grafički prikaz promjene korištenja SmartGuard™ tehnologije kroz periode.

## 6. RASPRAVA

U ovom istraživanju, utjecaj hibridnog sustava zatvorene petlje na kontrolu glikemije kod pacijenata s dijabetesom tipa 1 istražen je kroz praćenje ključnih parametara liječenja, uključujući GMI, prosječnu glukozu iz senzora (AG), te postotke vremena provedenih unutar ciljnog raspona (TIR), iznad ciljnog raspona (TAR) i ispod ciljnog raspona (TBR). Iz analize rezultata može se zaključiti da pacijenti korištenjem naprednih hibridnih sustava zatvorene petlje postižu zadovoljavajuće rezultate u kontroli ŠBT1 jer su prosječne vrijednosti TIR-a veće od 70%, TAR-a manje od 25% i TBR-a manje od 5%. Također, prosječne vrijednosti GMI-ja su ispod 7%. Usporedbom parametara kroz periode, uočava se da je najveća promjena svih parametara dva tjedna nakon početka korištenja naprednog hibridnog sustava zatvorene petlje te se za sve parametre dobiju statistički značajni rezultati ( $p < 0,05$ ). Iz toga se može zaključiti da napredni HLC sustavi najveći učinak ostvaruju na samom početku korištenja te nastavljaju održavati regulaciju glikemije unutar preporučenih ciljnih vrijednosti tijekom vremena. Također, iz rezultata je uočljivo da se najbolji utjecaj na glikemiju ostvaruje nakon mjesec dana od početka korištenja HCL sustava, što je u rezultatima vidljivo kao najniže zabilježene vrijednosti parametara GMI, AG, TAR i TBR te najviša vrijednost parametra TIR.

Studije pokazuju da je korištenje naprednog HCL sustava sigurno i da nije povezano sa većom učestalošću dijabetičke ketoacidoze i teških hipoglikemija. (43–45) Također, prema studiji iz 2022. koja je napravljena na 12 870 stvarnih korisnika MiniMed™ 780G sustava, korištenjem naprednog HCL sustava nakon 3 mjeseca, vrijednosti TIR-a se kreću oko 77,3%, TAR-a oko 20,3% te TBR-a oko 2,4% (46), što je slično podacima iz ovoga istraživanja za isti period korištenja. Isto tako, vrijednosti GMI-ja u istoj studiji, nakon mjesec dana korištenja naprednog HCL sustava iznosila je 6,7%, dok nakon 6 mjesec od početka korištenja bila je 6,8%. (46) Ovi podaci poklapaju se s vrijednostima GMI-ja nakon mjesec dana i 6 mjeseci korištenja iz ovoga istraživanja, gdje je prosječna vrijednosti GMI-ja nakon mjesec dana iznosila  $6,72 \pm 0,42\%$ , a nakon 6 mjeseci  $6,76 \pm 0,44\%$ . Nadalje, nekoliko studija prikazuje značajno poboljšanje regulacije glikemije prelaskom na napredni HCL sustav sa intenzivirajuće terapije inzulinskim penovima. U tim studijama zabilježen je značajno smanjenje prosječne vrijednosti HbA1c-a, kao i značajan porast TIR-a. (45, 46)

Uspoređujući Medtronic-ove podatke iz stvarnoga svijeta za Republiku Hrvatsku u periodu od godine, prosječna vrijednost TIR-a iznosila je oko 75,8 %, TAR-a oko 26,3% i TBR-a oko 2,6%, što je slično dobivenim vrijednostima u ovome istraživanju. Ovi podaci ukazuju na to da korištenje ovoga sustava na duži vremenski period održava regulaciju glikemije unutar preporučenih ciljnih vrijednosti, što dodatno potvrđuje nekoliko studija. (44, 47)

Ograničenja ovoga istraživanja leže u nekoliko faktora. Relativno mali broj uzorka može ograničiti opću primjenjivost rezultata. Također, uočljiva je spolna raznolikost ispitanika, s manjim brojem muških ispitanika u odnosu na ženski spol, što potencijalno može utjecati interpretaciju rezultata korištenja naprednog HCL sustava jer žene teže ostvaruju ciljne vrijednosti glikemija zbog jačeg hormonskog utjecaja. (48, 49) Nadalje, rezultati Shapiro-Wilk testa pokazuju da ispitani parametri (GMI, AG i TIR) ne slijede normalnu distribuciju podataka, što može biti podložno utjecaju ekstremnih vrijednosti. Zapaženo je da u ovome istraživanju pojedini korisnici naprednog HCL sustava su ekstremi koji ne ostvaruju poboljšanje regulacije glikemije. Nekoliko je situacija kojima bi se moglo objasniti pojava ekstrema, a uključuju neadekvatno korištenje napredne tehnologije, primjerice neprecizno davanje bolusa za obroke ili nedovoljnu edukaciju o načinu korištenja ovih sustava. U ovome istraživanju ekstremi su konstantno kroz sve periode imali najniže vrijednosti TIR-a i najviše vrijednosti TAR-a, GMI-ja i AG-a. Također, postoji nekoliko ekstrema koji se očituju smanjenim postotkom korištenja SmartGuard™ tehnologije kroz periode, što može ukazivati na potencijalne probleme s tehnologijom, primjerice nenošenje CGM-a.

## 7. ZAKLJUČCI

U zaključku, napredni hibridni sustavi zatvorene petlje pokazuju povoljan utjecaj na regulaciju glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 te održavaju glikemiju unutar preporučenih ciljnih vrijednosti. Tome u prilog govore statistički značajni rezultati ovoga istraživanja, ali i već provedene studije koje potvrđuju slične rezultate. (46)

Primijećeno je da napredni hibridni sustav zatvorene petlje postiže najveći utjecaj na glikemiju unutar prvih mjesec dana nakon početka korištenja, što sugerira potrebu za daljnjim istraživanjima kako bi se potvrdili ti rezultati. Nadalje, za učinkovito korištenje ovakvih sustava, bitna je preciznija tehnologija, uključujući točnije uređaje za kontinuiranu isporuku inzulina i inzulinske pumpe, unaprijeđene algoritme te kvalitetnu edukaciju korisnika. (52) Daljnji napredak tehnologije polaže nadu u stvaranje sustava potpuno zatvorene petlje koji će samostalno regulirati glikemiju, neovisno o ljudskom utjecaju.

## **ZAHVALE**

Ovim putem želim izraziti svoju iskrenu zahvalnost svima koji su me podržavali i pomagali tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Prije svega, želim zahvaliti svojoj mentorici, doc.dr.sc Ivani Kraljević, koja me vodila kroz cijeli proces izrade ovog rada. Hvala Vam na strpljenju, stručnim savjetima i kontinuiranoj podršci. Vaša pomoć bila je neprocjenjiva i omogućila mi je da uspješno završim ovaj rad.

Također želim zahvaliti tvrtki Medtronic na ustupanju podataka iz stvarnog svijeta za ovo istraživanje. Vaša suradnja omogućila mi je pristup neophodnim informacijama, što je uvelike doprinijelo kvaliteti ovog rada.

Mojoj obitelji, hvala vam na neizmjerne ljubavi, podršci i razumijevanju.

Na kraju, želim zahvaliti svojim prijateljima koji su mi pružali podršku i ohrabrenje tijekom cijelog studija. Vaša pomoć i prijateljstvo značili su mi puno i bez vas studiranje bi bilo puno teže.

## LITERATURA

1. Lucier J, Weinstock RS. Type 1 Diabetes. In: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [cited 2024 May 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507713/>
2. Home, Resources, diabetes L with, Acknowledgement, FAQs, Contact, et al. IDF Diabetes Atlas [Internet]. [cited 2024 May 14]. Available from: <https://diabetesatlas.org/>
3. Richard I. G. Holt, Clive S. Cockram, Allan Flyvbjerg, Barry J. Goldstein -. Textbook of diabetes. Wiley-Blackwell; 2016.
4. Sol Epstein, Helen E. Turner, John A.H. Wass BD. Oxford American Handbook of Endocrinology and Diabetes. 1st ed. Oxford University Press; 2011.
5. Ogle GD, Wang F, Gregory GA, Maniam J. Type 1 diabetes numbers in children and adults Authors:
6. A P, A B, H S, M K. Decreased Incidence of Type 1 Diabetes in Young Finnish Children. Diabetes Care [Internet]. 2020 Dec [cited 2024 May 16];43(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32998988/>
7. Berhan Y, Waernbaum I, Lind T, Möllsten A, Dahlquist G, Group\* for the SCDS. Thirty Years of Prospective Nationwide Incidence of Childhood Type 1 DiabetesThe Accelerating Increase by Time Tends to Level Off in Sweden. Diabetes. 2011 Feb 1;60(2):577–81.
8. A G, Ea G, Cc P. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study. Lancet Lond Engl [Internet]. 1992 Apr 11 [cited 2024 May 16];339(8798). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1348306/?dopt=Abstract>
9. Cc P, E G, J R, O C, A N, E S, 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 [Internet]. 2012 Aug [cited 2024 May 16];55(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22638547/>
10. A K, S G, A R, D D, E B, Bj A, et al. Type 1 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primer [Internet]. 2017 Mar 30 [cited 2024 May 14];3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28358037/>
11. App C, S C, Ev L, Jt C. Diabetic ketoacidosis. Dis--Mon DM [Internet]. 2023 Mar [cited 2024 May 14];69(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35577617/>
12. Gumpeny Ramachandra Sridhar, Ashok Kumar Das, Viswanathan Mohan (Editor), Paturi Vishnupriya Rao HBC. RSSDI Textbook of Diabetes Mellitus. 3rd ed. Jaypee Brothers Medical Pub; 2015.

13. Ef R, A M, D G, H H. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* [Internet]. 2005 Jun [cited 2024 May 15];6(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15963033/>
14. 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 1;6(2):122–9.
15. Al-Mulla F, Alhomaidah D, Abu-Farha M, Hasan A, Al-Khairi I, Nizam R, et al. Early autoantibody screening for type 1 diabetes: a Kuwaiti perspective on the advantages of multiplexing chemiluminescent assays. *Front Immunol*. 2023 Nov 29;14:1273476.
16. Diabetes Diagnosis & Tests | ADA [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://diabetes.org/about-diabetes/diagnosis>
17. Maddaloni E, Bolli GB, Frier BM, Little RR, Leslie RD, Pozzilli P, et al. C-peptide determination in the diagnosis of type of diabetes and its management: A clinical perspective. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Oct;24(10):1912.
18. Acute and Chronic Adverse Outcomes of Type 1 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2024 Mar 1;53(1):123–33.
19. Diabetes Complications, Comorbidities and Related Disorders [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-36694-0>
20. Kenneth M. Shaw MHC. *Diabetes: Chronic Complications*. 3rd ed. Wiley-Blackwell; 2012.
21. ACE inhibitors and diabetic nephropathy: clinical and experimental findings | *Journal of Molecular Medicine* [Internet]. [cited 2024 Jun 6]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00180072>
22. Diabetic nephropathy: Focusing on pathological signals, clinical treatment, and dietary regulation. *Biomed Pharmacother*. 2023 Mar 1;159:114252.
23. Ferber C, Mao CS, Yee JK. Type 1 Diabetes in Youth and Technology-Based Advances in Management. *Adv Pediatr*. 2020 Aug 1;67:73–91.
24. Giorgino F, Battelino T, Bergenstal RM, Forst T, Green JB, Mathieu C, et al. The Role of Ultra-Rapid-Acting Insulin Analogs in Diabetes: An Expert Consensus. *J Diabetes Sci Technol* [Internet]. 2023 Nov 8 [cited 2024 Jun 12]; Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/19322968231204584>



25. Lau IT, Lee KF, So WY, Tan K, Yeung VTF. Insulin glargine 300 U/mL for basal insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 2017;10:273.
26. Type 1 diabetes: Learn More – Types of insulin therapy. In: InformedHealth.org [Internet] [Internet]. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2021 [cited 2024 May 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279338/>
27. K D, T B. Evolution of Diabetes Technology. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2020 Mar [cited 2024 May 14];49(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31980111/>
28. L C, G D, P F, P JC, J G, T K, et al. Ambulatory Glucose Profile (AGP) Report in Daily Care of Patients with Diabetes: Practical Tips and Recommendations. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord* [Internet]. 2022 Apr [cited 2024 May 16];13(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35278195/>
29. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. *Diabetes Care* [Internet]. 1987 Feb [cited 2024 May 16];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2882967/>
30. Kowalski AJ. <https://home.liebertpub.com/dia>. Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA; 2009 [cited 2024 May 16]. Can We Really Close the Loop and How Soon? Accelerating the Availability of an Artificial Pancreas: A Roadmap to Better Diabetes Outcomes. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2009.0031>
31. Kowalski A. Pathway to Artificial Pancreas Systems Revisited: Moving Downstream. *Diabetes Care.* 2015 Jun 1;38(6):1036–43.
32. Medtronic News [Internet]. [cited 2024 May 17]. MiniMed® 670G Hybrid Closed Loop System. Available from: <https://news.medtronic.com/MiniMed-R-670G-Hybrid-Closed-Loop-System>
33. M P, R N, Rm B, K BK, T D, R H, et al. Consensus Recommendations for the Use of Automated Insulin Delivery Technologies in Clinical Practice. *Endocr Rev* [Internet]. 2023 Mar 4 [cited 2024 May 14];44(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36066457/>
34. Fuchs J, Hovorka R. Benefits and Challenges of Current Closed-Loop Technologies in Children and Young People With Type 1 Diabetes. *Front Pediatr* [Internet]. 2021 [cited 2024 May 17];9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8119627/>
35. Wilson LM, Jacobs PG, Riddell MC, Zaharieva DP, Castle JR. Opportunities and challenges in closed-loop systems in type 1 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Jan;10(1):6.

36. Medtronic Diabetes Croatia [Internet]. [cited 2024 May 17]. MiniMed™ 780G sustav. Available from: <https://www.medtronic-diabetes.com/hr-HR/insulin-pump-therapy/minimed-780g-system>
37. MiniMed™ 780G System Support | Medtronic [Internet]. 2023 [cited 2024 May 17]. Available from: <https://www.medtronicdiabetes.com/customer-support/minimed-780g-system-support>
38. Grosman B, Roy A, Lintereur L, Turksoy K, Benedetti A, Cordero TL, et al. A Peek Under the Hood: Explaining the MiniMed™ 780G Algorithm with Meal Detection Technology. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2024 Feb 5 [cited 2024 May 17]; Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2023.0446>
39. G P, J C, M P, E D, K H, A K, et al. Simplified Meal Announcement Versus Precise Carbohydrate Counting in Adolescents With Type 1 Diabetes Using the MiniMed 780G Advanced Hybrid Closed Loop System: A Randomized Controlled Trial Comparing Glucose Control. *Diabetes Care* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 May 17];46(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36598841/>
40. Cordero TL, Dai Z, Arrieta A, Niu F, Vella M, Shin J, et al. Glycemic Outcomes During Early Use of the MiniMed™ 780G Advanced Hybrid Closed-Loop System with Guardian™ 4 Sensor. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2023 Aug 23 [cited 2024 May 17]; Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2023.0123>
41. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2023. Available from: <https://www.R-project.org/>
42. RStudio, Inc. RStudio [Internet]. Boston, Massachusetts, SAD; 2024. Available from: <https://www.rstudio.com/>
43. Matejko B, Juza A, Kieć-Wilk B, Cyranka K, Krzyżowska S, Chen X, et al. Transitioning of People With Type 1 Diabetes From Multiple Daily Injections and Self-Monitoring of Blood Glucose Directly to MiniMed 780G Advanced Hybrid Closed-Loop System: A Two-Center, Randomized, Controlled Study. *Diabetes Care*. 2022 Nov 1;45(11):2628–35.
44. Carlson AL, Sherr JL, Shulman DI, Garg SK, Pop-Busui R, Bode BW, et al. Safety and Glycemic Outcomes During the MiniMed™ Advanced Hybrid Closed-Loop System Pivotal Trial in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2022 Mar 14 [cited 2024 May 17]; Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/dia.2021.0319>
45. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane WV, et al. Safety of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2016 Oct 4;316(13):1407.

46. Arrieta A, Battelino T, Scaramuzza AE, Silva JD, Castañeda J, Cordero TL, et al. Comparison of MiniMed 780G system performance in users aged younger and older than 15 years: Evidence from 12 870 real-world users. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Jul 1;24(7):1370–9.
47. Choudhary P, Kolassa R, Keuthage W, Kroeger J, Thivolet C, Evans M, et al. Advanced hybrid closed loop therapy versus conventional treatment in adults with type 1 diabetes (ADAPT): a randomised controlled study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Oct 1;10(10):720–31.
48. Edd SN, Castañeda J, Choudhary P, Kolassa R, Keuthage W, Kroeger J, et al. Twelve-month results of the ADAPT randomized controlled trial: Reproducibility and sustainability of advanced hybrid closed-loop therapy outcomes versus conventional therapy in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Nov 1;25(11):3212–22.
49. B M, A J, B KW, K C, S K, O C, et al. One-Year Follow-Up of Advanced Hybrid Closed-Loop System in Adults with Type 1 Diabetes Previously Naive to Diabetes Technology: The Effect of Switching to a Calibration-Free Sensor. *Diabetes Technol Ther* [Internet]. 2023 Aug [cited 2024 May 17];25(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37184526/>
50. Barata DS, Adan LF, Netto EM, Ramalho AC. The Effect of the Menstrual Cycle on Glucose Control in Women With Type 1 Diabetes Evaluated Using a Continuous Glucose Monitoring System. *Diabetes Care*. 2013 May;36(5):e70.
51. Brown SA, Jiang B, McElwee-Malloy M, Wakeman C, Breton MD. Fluctuations of Hyperglycemia and Insulin Sensitivity Are Linked to Menstrual Cycle Phases in Women With T1D. *J Diabetes Sci Technol* [Internet]. 2015 Oct 14 [cited 2024 May 20]; Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1932296815608400>
52. New closed-loop insulin systems | *Diabetologia* [Internet]. [cited 2024 May 14]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-021-05391-w#citeas>

## ŽIVOTOPIS

Antonia Precali rođena je 17. travnja 1999. godine u Zagrebu. Pohađala je Osnovnu školu Vladimira Nazora i Srednju školu Zvane Črnje u Rovinju. Godine 2018. upisala je Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studija postala je aktivna članica Studentske sekcije za promociju pravilne prehrane i zdravlja, a od akademske godine 2022./2023. obnaša dužnost predsjednice sekcije. Sudjelovala je u brojnim projektima, uključujući: Simpozij Prehrana i zdravlje, Simpozij o sindromu policističnih jajnika i endometriozu, Vitamini u sredini i Studentski zdravi dani Varaždin. Bila je voditeljica brojnih radionica. Također je članica vodstva Studentske sekcije za ginekologiju i opstetriciju, te aktivno sudjeluje u organizaciji aktivnosti sekcije. U akademskoj godini 2021./2022. osvojila je dvije Rektorove nagrade za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici, i to za projekte: Simpozij Prehrana i zdravlje i Studentski zdravi dani Varaždin. Autorica je brojnih sažetaka na kongresima. Sažetak pod naslovom „A Case of Recurrent Hypoglycemia in an Elderly Female Patient with Type 2 Diabetes Mellitus: Unraveling the Diagnosis and Management of Insulinoma“ osvojio je treće mjesto na 45th International Medical Scientific Congress-u u Ohridu, Makedonija. Također je autorica članka pod naslovom „Posaconazole-induced Primary Adrenal Insufficiency: A Rare but Real“, objavljenog u časopisu Annales d'endocrinologie. Osim sudjelovanja u fakultetskim aktivnostima, Antonia je aktivna volonterka za Zagrebačko dijabetičko društvo te piše brojne tekstove za blog društva. Također je „Youth Leader for Diabetes“ pri Internacionalnoj federaciji za dijabetes – Europa, gdje sudjeluje u brojnim aktivnostima. Uz materinji hrvatski jezik, Antonia tečno govori engleski jezik te poznaje i talijanski jezik.