

ŠEĆERNA BOLEST I NJEZINE KOMPLIKACIJE

Krmpotić, Mislav

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:144204>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Mislav Krmpotić

ŠEĆERNA BOLEST I NJEZINE KOMPLIKACIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Mislav Krmpotić

ŠEĆERNA BOLEST I NJEZINE KOMPLIKACIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2020.

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Gordana Blagojević Zagorac

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u/na

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc. dr. sc. Tamara Gulić, mag. biol. (predsjednik Povjerenstva)
2. Doc. dr. sc. Ana Milardović, dr. med.
3. Doc. dr. sc. Damir Grebić, dr. med.

Rad sadrži 47 stranica, 4 slike, i 76 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Želim se zahvaliti Bogu i obitelji koja mi je omogućila studiranje medicine i pružala pomoć tokom studija.

Zahvaljujem se svojoj mentorici Izv. prof. dr. sc. Gordani Blagojević Zagorac na strpljenju, razumijevanju, usmjeravanju i stručnoj pomoći u izradi ovog diplomskog rada.

Posebno hvala mojim prijateljima koji su mi pružali podršku i uvelike olakšali i učinili sretnim ovih 6 godina školovanja.

POPIS SKRAČENICA I AKRONIMA

DM – Šećerna bolešć (od lat. *diabetes mellitus*)

T1DM – Šećerna bolešć tipa 1 (od engl. *type 1 diabetes mellitus*)

T2DM – Šećerna bolešć tipa 2 (od engl. *type 2 diabetes mellitus*)

GDM – Gestacijski dijabetes melitus

SMK – Slobodne masne kiseline

OGTT – Oralni test opterećenja glukozom (od engl. *oral glucose tolerance test*)

HbA1c – Hemoglobin A1c

eGFR – Procjena glomerularne filtracije (od engl. *estimated glomerular filtration rate*)

PPAR- γ – Peroksisom proliferator aktivirani receptor gamma

DPP-4 – Dipeptidil peptidaza 4

GIP – Inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozii (od engl. *gastric inhibitory polypeptide*)

GLP-1 – Peptid nalik glukagonu 1 (od engl. *glucagon-like peptide 1*)

DKA – Dijabetička ketoacidoza

HHS – Hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje

DR – Dijabetička retinopatija

NPDR – Neproliferativna dijabetička retinopatija

PDR – Proliferativna dijabetička retinopatija

VEGF – Vaskularni endotelni faktor rasta (od engl. *vascular endothelial growth factor*)

RAS – Renin-angiotenzinski sustav

ARB – Blokator angiotenzinskih receptora (od engl. *angiotensin receptor blocker*)

DN – Dijabetička neuropatija

PAD – Periferna arterijska bolest (od engl. *peripheral arterial disease*)

ABI – Gležanjski indeks (od engl. *ankle-brachial index*)

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. SVRHA RADA.....	3
3. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA ŠEĆERNE BOLESTI.....	4
3.1. Šećerna bolest tipa 1	4
3.2. Šećerna bolest tipa 2	5
4. PATOFIZIOLOGIJA	6
5. KLINIČKA SLIKA	6
6. DIJAGNOSTIČKI PRISTUP	7
7. LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI.....	8
7.1. Liječenje dijetalnom prehranom	8
7.2. Liječenje fizičkom aktivnosti	10
7.3. Liječenje oralnim hipoglikemicima	10
7.3.1. <i>Derivati sulfonilureje</i>	11
7.3.2. <i>Meglitidini</i>	11
7.3.3. <i>Bigvadini</i>	12
7.3.4. <i>Tiazolidinoni</i>	12
7.3.5. <i>Inhibitori alfa-glukozidaze</i>	13
7.3.6. <i>DPP-4 inhibitori</i>	13
7.3.7. <i>SGLT2 inhibitori</i>	14
7.4. Liječenje inzulinom	14
7.4.1. <i>Preparati inzulina</i>	15
7.4.2. <i>Nuspojave inzulina</i>	17
7.4.3. <i>Liječenje inzulinskom pumpom</i>	18
8. KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI	18
8.1. Akutne komplikacije.....	19
8.1.1. <i>Dijabetička ketoacidoza</i>	19
8.1.2. <i>Hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje</i>	20
8.2. Kronične komplikacije	21
8.2.1. <i>Dijabetička retinopatija</i>	21
8.2.2. <i>Dijabetička nefropatija</i>	23
8.2.3. <i>Dijabetička neuropatija</i>	24
8.2.4. <i>Dijabetička makroangiopatija</i>	25

8.2.5.	<i>Dijabetičko stopalo</i>	26
9.	TRUDNOĆA I ŠEĆERNA BOLEST	28
9.1.	Utjecaj šećerne bolesti na trudnoću	29
9.2.	Gestacijski dijabetes melitus	29
10.	RASPRAVA.....	31
11.	ZAKLJUČCI	33
12.	SAŽETAK.....	34
13.	SUMMARY	35
14.	LITERATURA.....	36
15.	ŽIVOTOPIS	45

1. UVOD

Šećerna bolest ili diabetes mellitus (DM) je heterogeni i kompleksni metabolički poremećaj obilježen kronično povišenom koncentracijom glukoze u krvi koji nastaje kao posljedica rezistencije organizma na inzulin, ili smanjenog lučenja inzulina iz gušterače. Najčešća podjela šećerne bolesti je na šećernu bolest tip 1 (T1DM), šećernu bolest tip 2 (T2DM) i gestacijski dijabetes (GDM) (1).

DM se najčešće prezentira trijasom simptoma: poliurijom, polidipsijom i polifagijom (3P). U svojim najtežim oblicima dijabetes može dovesti do ketoacidoze i hiperosmolarnoga stanja koje u konačnici može rezultirati stuporom, komom i, u odsutnosti adekvatnoga liječenja, smrću. Učinci dijabetesa na organizam mogu uključivati i dugoročna oštećenja, disfunkciju i zatajivanje mnogobrojnih organa. Simptomi često znaju biti blagi te razina hiperglikemije dostatna da uzrokuje patološke i funkcionalne promjene može biti prisutna dugo vremena prije postavljanja dijagnoze šećerne bolesti. Dugoročne posljedice dijabetesa uključuju progresivan razvoj specifičnih komplikacija poput retinopatije, nefropatije koja može dovesti do bubrežnog zatajenja, neuropatije koja stvara rizik od ulkusa i amputacija, i makrovaskulopatije koja povećava rizik za kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti (2).

Dijagnoza šećerne bolesti postavlja se na temelju vrijednosti koncentracije glukoze u krvi natašte ili testom oralnog opterećenja glukozom. Dijagnozu u prvom slučaju možemo postaviti ukoliko je koncentracija glukoze u krvi natašte viša od 7,0 mmol/L, odnosno u drugom slučaju ukoliko je koncentracija glukoze u krvi viša od 11,1 mmol/L 2 sata nakon oralnog unosa 75g glukoze (3,4).

Procjenjuje se da je u 2014. godini u svijetu od dijabetesa bolovalo 422 milijuna ljudi, te da je prevalencija od 1980. do 2014. porasla s 4,7% na 8,5%, te da će do 2035. godine od

dijabetesa bolovati 592 milijuna ljudi (5, 6). Prema procjenama Američkog udruženja za dijabetes na liječenje dijabetesa i njegovih komplikacija samo u SAD-u 2017. godine potrošeno je 327 milijardi USD, te je DM jedna od bolesti koja stavlja najveći teret na zdravstvene sustave diljem svijeta (7).

2. SVRHA RADA

Šećerna bolest jedna je od najučestalijih bolesti u svijetu sa sve brže rastućom prevalencijom u populaciji. Zbog metaboličke naravi bolesti ona iziskuje opsežnu promjenu životnih navika pacijenta i utječe na funkciju mnogobrojnih organskih sustava. Pacijenti često imaju mnoge komorbiditete te liječnici pri njihovom liječenju moraju imati na umu ulogu koju dijabetes ima u njihovoj patogenezi. Svrha ovoga rada je prikazati klinička obilježja šećerne bolesti, njezine komplikacije te najsuvremenije metode liječenja.

3. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA ŠEĆERNE BOLESTI

Nekoliko patogenih procesa uključeno je u razvoj šećerne bolesti. Oni se kreću u rasponu od autoimune destrukcije β -stanica gušterače s posljedičnim nedostatkom inzulina u T1DM obliku do abnormalnosti koje rezultiraju rezistencijom na djelovanje inzulina u T2DM obliku. Osnova abnormalnosti u metabolizmu ugljikohidrata, masti i proteina kod dijabetesa je nedostatan djelovanje inzulina na ciljna tkiva (8).

3.1. Šećerna bolest tipa 1

Ovaj oblik dijabetesa mellitusa, koji čini samo 5–10% oboljelih od šećerne bolesti, prethodno obuhvaćen izrazima dijabetes ovisan o inzulinu ili juvenilni dijabetes, rezultat je stanično posredovanog autoimunog uništavanja β -stanica gušterače. Autoimuno uništavanje β -stanica ima višestruke genetske predispozicije, a povezano je i s čimbenicima okoliša koji su još uvijek slabo definirani (8). Različiti aleli ili genetske varijante povezane su, kao rizični ili zaštitni faktor, s razvojem T1DM. Učestalost T1DM je oko 50% kod monozigotnih blizanaca, a rizik od razvoja bolesti u rođaka u prvom koljenu je oko 6% (9). Utvrđena je povezanost pojavnosti bolesti s HLA sustavom, posebice s DQA i DQB genima i s utjecajem DRB gena (8).

Općenito govoreći, bolest se smatra bolešću posredovanom T-stanicama. Histološka i imunofenotipska procjena potvrđuje inzulitis s infiltratom sastavljenim od CD4 i CD8 T-limfocita, B-limfocita i makrofaga, što sugerira ulogu ove skupine stanica u uništavanju β -stanica (9). Kod ovog oblika dijabetesa brzina uništavanja β -stanica prilično je promjenjiva, kod nekih je pojedina brza (uglavnom kod novorođenčadi i djece), a kod drugih (uglavnom odraslih) spora. Neki pacijenti, osobito djeca i adolescenti, mogu se prezentirati s ketoacidozom kao prvom manifestacijom bolesti. Drugi imaju skromnu hiperglikemiju natašte

koja se brzo može prebaciti u tešku hiperglikemiju ili ketoacidozu u prisutnosti infekcije ili drugog izvora stresa. Druge osobe, osobito odrasli, mogu zadržati rezidualne funkcije β -stanica dovoljne da spriječe ketoacidozu dugi niz godina; takvi pojedinci s vremenom postaju ovisni o inzulinu za preživljavanje i izloženi su riziku za ketoacidozu (8).

3.2. Šećerna bolest tipa 2

Ovaj oblik dijabetesa mellitusa, koji čini 90-95% oboljelih od šećerne bolesti, koji se ranije nazivao dijabetesom neovisnim o inzulinu ili adultnim dijabetesom, obuhvaća osobe koje imaju otpornost na inzulin i obično imaju relativni (a ne apsolutni) nedostatak inzulina. Te osobe, barem u početku, ne trebaju liječenje inzulinom da bi preživjeli, a često niti tijekom cijelog životnog vijeka. Vjerojatno postoji mnogo različitih uzroka ovog oblika dijabetesa. Iako specifične etiologije nisu poznate, ne dolazi do autoimune destrukcije β -stanica, a nasljedna komponenta je još jače izražena nego u T1DM (8).

Hiperinzulinemija i inzulinska rezistencija su prožimajuća obilježja pretilosti, povećavajući se s povećanjem tjelesne težine i smanjujući se gubitkom težine. Inzulinska rezistencija je snažnije povezana s intraabdominalnom masnoćom nego s masnoćom nakupljenom u ostalim depovima. Molekularne veze između pretilosti i inzulinske rezistencije istražuju se dugi niz godina. Smatra se da djelovanje inzulina mogu oslabiti povećana koncentracija slobodnih masnih kiselina, nakupljanje unutarstaničnih lipida, kao i nekoliko cirkulirajućih peptida koje proizvode adipociti, uključujući: citokini TNF-a i IL-6, RBP4 i adiponektin koji mogu modificirati djelovanje inzulina. Nadalje, smatra se da induciranjem dolazi i do smanjenja ekspresije inzulinskih receptora na ciljnim stanicama, kao i do zamora β -stanica koje nastoje kompenzirati inzulinsku rezistenciju, što u konačnici dovodi do pada koncentracije inzulina (10).

4. PATOFIZIOLOGIJA

Glavno obilježje šećerne bolesti je smanjeni učinak inzulina, bilo zbog inzulinske rezistencije ili apsolutnog manjka inzulina. Za unos glukoze u stanicu potrebno je 40 i.j./ml inzulina. Nedostatak inzulina rezultira neuspjehom anaboličkih procesa. Glukoza ne može ući u stanice i akumulira se u krvi. Nastala hiperglikemija izaziva osmotsku diurezu i prekomjerno mokrenje (poliurija), zatim žeđ (polidipsija) kako bi se nadoknadio gubitak vode, praćeno glađu (polifagija) jer stanice gladuju zbog manjka glukoze u njima. Unatoč polifagiji, dolazi do stanične smrti i gubitka tjelesne težine. Kad unos tekućine i hrane više ne može pratiti gubitke, dolazi do dehidracije i nedostatka elektrolita. Kad se razina inzulina u krvi spusti ispod 15 i.j./ml dolazi do lipolize. Razgradnja masti rezultira oslobađanjem slobodnih masnih kiselina (SMK) iz masnih stanica. SMK putuju u jetru i pretvaraju se u aceton, acetoctenu kiselinu, i β -OH maslačnu kiselinu ili tzv. ketonska tijela. Što je veća formacija ketonskih tijela, to je veća pojava acidoze. Krajnji rezultat je ketoacidoza, što rezultira komom i smrću ukoliko se ne liječi (11).

5. KLINIČKA SLIKA

Klasični simptomi dijabetesa poput poliurije, polidipsije i polifagije često se javljaju kod dijabetesa tipa 1 koji ima brzi razvoj teške hiperglikemije, kao i dijabetesa tipa 2 s vrlo visokom razinom hiperglikemije. Snažan gubitak težine uobičajen je samo kod dijabetesa tipa 1 ili ako dijabetes tipa 2 ostane neotkriven dugo vremena. Neobjašnjivi gubitak težine, umor, nemir i bolovi u tijelu također su uobičajeni znakovi neotkrivenog dijabetesa (12). Dugotrajne komplikacije dijabetesa uključuju retinopatiju s potencijalnim gubitkom vida; nefropatiju; perifernu neuropatiju; i autonomnu neuropatiju koja izaziva gastrointestinalne, genitourinarne i kardiovaskularne simptome i seksualnu disfunkciju. Simptomi koji se nađu pri fizikalnom

pregledu, poput slabljenja vida, hladnih ekstremiteta, blijede kože lica i oslabljenih refleksa, najčešće su posljedica upravo tih komplikacija. Simptomi poput mirisa na aceton u dahu pacijenta, pospanosti i dezorijentiranosti također mogu biti prva manifestacija bolesti, a rezultat su akutnih metaboličkih komplikacija, odnosno ketoacidoze (8).

6. DIJAGNOSTIČKI PRISTUP

Ključno je postaviti ranu dijagnozu i započeti liječenje kako bi se izbjegle komplikacije DM-a. Testiranje za dijabetes treba provesti u ljudi kod kojih se postavi sumnja na šećernu bolest. Sumnja na šećernu bolest se postavlja ukoliko pacijent ima subjektivnih tegoba koje upućuju na DM, ako su u fizikalnom nalazu pronađeni objektivni znakovi koji mogu biti posljedica komplikacije dijabetesa ili ako pacijent pri nasumičnom mjerenju glukoze u krvi (GUK) ima koncentraciju višu od 4,4 mmol/L. Temeljni testovi u utvrđivanju dijabetesa jesu glukoza u krvi natašte, OGTT (engl. *oral glucose tolerance test*) sa 75 g glukoze i mjerenje glikoziliranoghemoglobina A1c (HbA1c) (13).

Dijagnostički kriteriji za DM su slijedeći:

1. GUK ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) natašte, gdje se gladovanje definira kao osmosatno suzdržavanje od jela.
2. GUK ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) pri OGTT, razina šećera se mjeri 2 sata nakon unosa 75 g glukoze prethodno otopljene u vodi.
3. HbA1c $\geq 6.5\%$.

Oko 30% ljudi s DM ne može se dijagnosticirati mjerenjem GUK natašte, te je stoga potrebna primjena OGTT testa (8). Razina HbA1c odražava prosječnu razinu glukoze u plazmi tijekom prethodna tri mjeseca. HbA1c je pogodniji od glukoze jer ne zahtijeva uzorke

krvi natašte i na njega ne utječu nedavne promjene u prehrani ili aktivnosti. HbA1c ima veću analitičku stabilnost i manju dnevnu varijabilnost u odnosu na GUK (14, 15).

7. LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI

Ciljevi terapije šećerne bolesti su: uklanjanje simptoma povezanih s hiperglikemijom; smanjiti ili eliminirati dugotrajne mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije DM-a; i omogućiti pacijentu da postigne što je moguće normalniji način života. Ti ciljevi postižu se kroz nekoliko vrsta terapije, od kojih su osnovne promjena životnih navika i liječenje farmakološkom terapijom. Kod promjene životnih navika naglasak se stavlja na tjelovježbu i prehranu, a u farmakološkoj terapiji koriste se oralni hipoglikemici i inzulin.

7.1. Liječenje dijetalnom prehranom

Prehrambena terapija ima sastavnu ulogu u cjelokupnom liječenju dijabetesa, a svaka osoba koja boluje od dijabetesa mellitusa trebala bi biti aktivno uključena u obrazovanje, samoupravljanje i planiranje liječenja sa svojim zdravstvenim timom, uključujući zajednički razvoj individualnog plana prehrane. Zbog progresivne prirode dijabetesa tipa 2, sama promjena načina života možda neće biti dovoljna za održavanje euglikemije tijekom vremena. Međutim, nakon započinjanja farmakološke terapije, prehrambena terapija i dalje predstavlja važnu komponentu i treba je integrirati u cjelokupni plan liječenja. Dokazi sugeriraju da ne postoji idealan postotak kalorija iz ugljikohidrata, proteina i masti za sve ljude koji imaju dijabetes. Stoga se raspodjela makronutrijenata treba temeljiti na individualiziranoj procjeni trenutnih obrazaca prehrane, sklonosti i metaboličkih ciljeva (16). Jednostavan i učinkovit pristup glikemiji i upravljanju težinom, koji naglašava kontrolu porcija i izbor zdrave hrane treba razmotriti za one koji imaju dijabetes tipa 2 koji ne uzimaju inzulin, imaju ograničenu zdravstvenu pismenost ili su stariji i skloni hipoglikemiji (17).

Upravljanje i smanjenje težine važno je za osobe s dijabetesom tipa 1, dijabetesom tipa 2 ili predijabetesom koji imaju prekomjernu težinu ili pretilost. Programi intervencija na životni stil trebali bi biti intenzivni i treba ih često pratiti kako bi se postiglo željeno smanjenje prekomjerne tjelesne težine i poboljšali klinički pokazatelji (16). Studije intervencija sa smanjenjem kalorijskog unosa pokazuju smanjenje HbA1c od 0,3% do 2,0% u odraslih s dijabetesom tipa 2, kao i poboljšanja u smislu smanjenja doza lijekova i povećanja kvalitete života (17).

Studije koje ispituju idealnu količinu unosa ugljikohidrata za oboljele od dijabetesa nisu dale uvjerljive rezultate, iako je praćenje unosa ugljikohidrata i razmatranje promjene koncentracije glukoze u krvi kao odgovor na unesene ugljikohidrate ključno za poboljšanje postprandijalne kontrole glukoze (18). Za osobe sa šećernom bolešću tipa 2 ili predijabetesom, planovi prehrane sa malo ugljikohidrata pokazuju potencijal za poboljšanje glikemije i lipidograma do 1 godine (19).

Nema dokaza da prilagođavanje dnevne razine unosa proteina (obično 1–1,5 g/kg tjelesne težine/dan ili 15–20% ukupnih kalorija) poboljšava zdravlje kod osoba bez dijabetesne bolesti bubrega, a istraživanja nisu dala uvjerljive rezultate o idealnoj količini proteina potrebnih radi optimizacije bilo kontrole glikemije ili rizika za kardiovaskularne bolesti (20). Oni koji imaju dijabetičku bolest bubrega (s albuminurijom i/ili smanjenom eGFR) trebali bi težiti održavanju unosa proteina na preporučenoj dnevnoj dozi od 0,8 g/kg tjelesne težine na dan (21).

Američka nacionalna akademija medicine utvrdila je prihvatljivu raspodjelu makronutrijenata za ukupnu masnoću za sve odrasle osobe koja iznosi 20–35% ukupnog unosa kalorija (22). Vrsta konzumiranih masti važnija je od ukupne količine masti kada se gledaju metabolički ciljevi i rizik od kardiovaskularnih bolesti, pa se preporučuje da postotak ukupnih kalorija iz zasićenih masti bude ograničen (23).

7.2. Liječenje fizičkom aktivnosti

Tjelesna aktivnost opći je pojam koji uključuje sva kretanja koja povećavaju potrošnju energije i važan je dio plana upravljanja dijabetesom. Vježba je specifičniji oblik tjelesne aktivnosti koji je strukturiran i osmišljen za poboljšanje tjelesne kondicije. I tjelesna aktivnost i vježbanje su važni. Pokazalo se da vježbanje poboljšava kontrolu glukoze u krvi, smanjuje kardiovaskularne rizične faktore, doprinosi mršavljenju i poboljšava opću dobrobit organizma (24). Tjelesna aktivnost je jednako važna za one s dijabetesom tipa 1 kao i za opću populaciju, ali njezina specifična uloga u prevenciji dijabetesnih komplikacija i upravljanju glukozom u krvi nije tako jasna kao kad je riječ o onima s dijabetesom tipa 2. Umjerene do velike količine aerobne aktivnosti povezane su sa znatno manjim rizikom od kardiovaskularnih bolesti i ukupne smrtnosti i za dijabetes tipa 1 i za tip 2 (16). Izmjene aerobne aktivnosti trebale bi idealno trajati najmanje 10 minuta, s ciljem od prosječno 30 minuta na dan ili više, većinu dana u tjednu za odrasle koji imaju dijabetes tipa 2. Svakodnevno vježbanje, ili barem ne dozvoljavanje da prođe više od dva dana između vježbi, preporučuje se za smanjenje inzulinske rezistencije, bez obzira na tip dijabetesa (25). Tijekom vremena, aktivnosti bi trebale napredovati u intenzitetu, učestalosti i/ili trajanju do najmanje 150 minuta tjedno vježbanja umjerenog intenziteta (16).

7.3. Liječenje oralnim hipoglikemicima

Oralni hipoglikemici se upotrebljavaju u liječenju pacijenata s T2DM ukoliko nije postignuta zadovoljavajuća kontrola hiperglikemije dijetetskim mjerama i fizičkom aktivnošću, a gušterača pacijenta je još u stanju lučiti određene količine inzulina (26). Najefikasnije upravljanje šećernom bolešću zahtijeva interprofesionalni pristup koji uključuje i promjene načina života u pogledu prehrane i tjelovježbe, te farmakološku terapiju prema potrebi za postizanje individualiziranih glikemijskih ciljeva. Oralni hipoglikemici dijele se na

nekoliko skupina, koje uključuju: derivate sulfonilureje, meglitinide, bigvadine, tiazolidinone, inhibitore alfa-glukozidaze, DPP-4 inhibitore i SGLT2 inhibitore (27).

7.3.1. Derivati sulfonilureje

U ovoj skupini lijekova nalaze se gliklazid, glipizid, glimepirid i glibenklamid. Sulfonilureje se vežu na kalijeve kanale osjetljive na adenzin trifosfat (K-ATP kanale) u β -stanicama gušterače što dovodi do inhibicije tih kanala i mijenja membranski potencijal stanice u mirovanju, uzrokujući ulazak kalcija u stanicu i stimulaciju izlučivanja inzulina. Novije generacije ove skupine lijekova mogu djelovati i na ciljna mjesta van gušterače, te smanjuju produkciju glukoze u jetri i povećavaju broj inzulinskih receptora na površinama stanica (28).

Glipizid je tableta od 2,5 mg do 10 mg, uzima se kao pojedinačna doza ili u dvije podijeljene doze, 30 minuta prije doručka. Glimepirid je dostupan u obliku tableta od 1 mg, 2 mg ili 4 mg, uzima se jednom dnevno uz doručak ili dva puta dnevno uz obroke. Za bolesnike s povećanim rizikom od hipoglikemije, poput starijih bolesnika ili onih s kroničnom bubrežnom bolešću, početna doza može biti i 0,5 mg dnevno. Glibenklamid je dostupan u obliku tableta od 1,25 mg, 2,5 mg ili 5 mg, uzima se kao jedna doza ili u dvije podijeljene doze (27).

Nuspojave sulfonilureja uključuju sinkopu, vrtoglavicu, anksioznost, depresiju, hipoesteziju, nesanicu, bol, parestezije i hipoglikemiju. Kontraindicirani su u ketoacidozi (27).

7.3.2. Meglitidini

Najvažniji predstavnik ove skupine lijekova je repaglinid, a svoju funkciju meglitidini vrše slično sulfonilurejama regulirajući kalijeve kanale osjetljive na adenzin trifosfat u beta stanicama gušterače, uzrokujući porast izlučivanja inzulina. Djeluju na drukčije receptore na β -stanicama gušterače od sulfonilureja i njihov je utjecaj na lučenje inzulina brži i kraći te time simulira fiziološko lučenje inzulina. Zbog tih karakteristika koriste

se za liječenje prandijalne glikemije, a njihovo kratko djelovanje smanjuje mogućnost nastanka hipoglikemije između obroka ili tokom noći (27,28).

Repaglinid je dostupan u obliku tableta od 0,5 mg, 1 mg ili 2 mg, koje se uzimaju oralno, podijeljene u dvije do tri doze dnevno. Češće nuspojave su hipoglikemija, dobitak na tjelesnoj masi i glavobolje (27).

7.3.3. Bigvadini

Metformin spada u skupinu bigvadina i prvi je lijek izbora kod započinjanja terapije oralnim hipoglikemicima. Metformin povećava aktivnost jetrene proteinske kinaze aktivirane adenozin monofosfatom, smanjujući tako jetrenu glukoneogenezu i lipogenezu, kao i povećavajući unošenje glukoze u mišiće posredovano inzulinom. Daje se na usta u tabletama od 500 do 1000 mg dva puta dnevno (27).

Nuspojave metformina su gastrointestinalni poremećaji poput proljeva, mučnine i povraćanja, palpitacije, glavobolje, zimice i vrtoglavica. Kod manje od 1% bolesnika uzrokuje laktičnu acidozu, koja može biti opasna po život, a precipitirana je stanjima koja predisponiraju hipoperfuziju i hipoksemiju, poput teškog bubrežnog zatajenja. Metformin je stoga kontraindiciran kod eGFR manje od 30 ml/minuti/1,73 m², te kod metaboličke acidoze (27).

7.3.4. Tiazolidinoni

Lijek u skupini tiazolidinona je pioglitazon, koji svoju funkciju vrši aktivirajući peroksisom proliferator aktivirani receptor gamma (PPAR- γ), nuklearni receptor, čime povećava osjetljivosti na inzulin i rezultira većim perifernim unosom glukoze, također povećava razinu adiponektina, citokina koji izlučuje masno tkivo, što povećava ne samo broj adipocita osjetljivih na inzulin, nego također potiče oksidaciju masnih kiselina (29).

Pioglitazon se uzima dnevno, a dolazi u obliku tableta od 15 mg, 30 mg ili 45 mg. Nuspojave lijeka su edemi, hipoglikemija i srčano zatajivanje. Kontraindiciran je u srčanom zatajivanju i disfunkciji jetre (29).

7.3.5. Inhibitori alfa-glukozidaze

Predstavnik ove skupine je akarboza, a svoje djelovanje vrše kompetitivnim inhibiranjem enzima alfa-glukozidaze u tankom crijevu, koji probavlja složene polisaharide u monosaharide, i tako inhibiraju reapsorpciju polisaharida, kao i metabolizam saharoze u glukozu i fruktozu (30).

Inhibitori alfa-glukozidaze dostupni su u obliku tableta od 25 mg, 50 mg ili 100 mg, koje se uzimaju tri puta dnevno neposredno prije jela. Nuspojave su blage i svode se na nadutost, proljev i abdominalnu bol. Kontraindicirani su kod ketoacidoze, ciroze i upalnih bolesti crijeva (30).

7.3.6. DPP-4 inhibitori

U ovu skupinu ulaze lijekovi vildagliptin i sitagliptin. DPP-4 inhibitori inhibiraju enzim dipeptidil peptidazu 4 (DPP-4). Oni između ostalog deaktiviraju inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozu (od engl. *gastric inhibitory polypeptide* (GIP)) i peptid nalik glukagonu 1 (od engl. *glucagon-like peptide 1* (GLP-1)). Stoga oni utječu na kontrolu glukoze putem višestrukih učinaka, poput smanjenja oslobađanja glukagona, povećanja oslobađanja inzulina ovisnog o glukozu, smanjenja pražnjenja želuca i povećanja sitosti (31).

Vildagliptin se daje kao tableta od 50 mg jednom ili dva puta tjedno, a sitagliptin u obliku tablete od 25 mg, 50 mg ili 100 mg jednom dnevno. Sildagliptin može uzrokovati hipoglikemiju, nazofaringitis, povećani kreatinin u serumu, akutni pankreatitis i akutno bubrežno zatajenje. Sildagliptin treba dozirati ovisno o bubrežnoj funkciji, a kontraindiciran je kod pacijenata na dijalizi (31).

7.3.7. SGLT2 inhibitori

SGLT2 inhibitori inhibiraju suprijenosnik natrija i glukoze 2 (od engl. *sodium-glucose co-transporter 2* (SGLT-2)) u proksimalnim tubulima bubrežnih glomerula, izazivajući inhibiciju 90% reapsorpcije glukoze i rezultirajući glikozurijom kod osoba s dijabetesom, što zauzvrat snižava razinu glukoze u plazmi. U ovu skupinu lijekova spadaju dapagliflozin i empagliflozin (32).

Dapagliflozin je dostupan kao tableta od 5 mg ili 10 mg koja se uzima jednom dnevno, a empagliflozin kao tableta od 10 mg ili 25 mg koja se pije jednom dnevno. Moguće nuspojave ove skupine su dislipidemija, hiperfosfatemija, hipovolemija, mučnina, gljivična vaginoza, infekcija mokraćnog sustava, povećana količina urina i disurija. Kontraindicirani su kod bolesnika na dijalizi (32).

7.4. Liječenje inzulinom

Inzulin je peptidni hormon koji izlučuju β -stanice pankreasnih Langerhansovih otočića i održava normalnu razinu glukoze u krvi olakšavajući stanični unos glukoze, regulirajući metabolizam ugljikohidrata, lipida i proteina te potičući diobu i rast stanica kroz svoje mitogene učinke (33). Inzulin se u terapiji šećerne bolesti najčešće primjenjuje supkutano, a koristi se kod pacijenata s T1DM i onih sa slabo reguliranim T2DM unatoč adekvatnoj terapiji. Pacijenti s T1DM obično zahtijevaju zamjensku dozu od 0,5-1,0 i.j./ kg tjelesne težine inzulina dnevno. Započinjanje terapije inzulinom u T2DM se mora uzeti u obzir u idućim slučajevima:

1. Bolesnik s $HbA_{1c} > 11$ kod kojeg postoji mogućnost deficita u lučenju inzulina.
2. Pacijent bez aterosklerotske kardiovaskularne bolesti i/ili kronične bubrežne bolesti s HbA_{1C} iznad ciljane vrijednosti nakon 3 mjeseca monoterapije metforminom.

3. Pacijent s aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću i/ili kroničnom bubrežnom bolešću s HbA1C iznad ciljane vrijednosti nakon 3 mjeseca liječenja metforminom i SGLT2 inhibitorom (34).

Trenutno se u svijetu za liječenje dijabetesa upotrebljava humani inzulini i/ili analozi ljudskog inzulina. Tehnika rekombinantne DNK za produkciju humanog inzulina uključuje umetanje ljudskog gena za proinzulin ili u *Saccharomyces cerevisiae* (pekarski kvasac) ili u nepatogeni laboratorijski soj *Escherichia coli* koji služe kao organizam proizvodnje. Rekombinantna DNK tehnologija omogućila je razvoj i proizvodnju analoga ljudskom inzulinu. Pomoću analoga, struktura molekule inzulina je malo promijenjena kako bi se izmijenila farmakokinetička svojstva inzulina, ponajprije utječući na apsorpciju lijeka iz potkožnog tkiva (34).

7.4.1. Preparati inzulina

Preparati inzulina se dijele ovisno o brzini početka djelovanja i duljini djelovanja na kratkodjelujuće, brzodjelujuće, inzuline srednjedugog djelovanja i dugodjelujuće.

Kratkodjelujući inzulin. Normalni ljudski inzulin ima kratkodjelujući učinak, on se ubrizgava prije obroka kako bi se zaustavio postprandijalni porast razine glukoze. Nakon ubrizgavanja u potkožno tkivo, on stvara heksamere što usporava njegovu apsorpciju. Iz tog razloga, ovaj inzulin ima odgođen početak djelovanja od 30-60 minuta, pa ga treba ubrizgavati približno 30 minuta prije obroka kako bi se prigušio postprandijalni porast glukoze u krvi (34).

Brzodjelujući inzulini. Analozi brzog djelovanja rezultat su promjena u aminokiselinskoj strukturi humanog inzulina što dovodi do smanjenja stvaranja heksamernog inzulina nakon ubrizgavanja u potkožje. To dovodi do bržeg otapanja inzulina u monomere, brže apsorpcije inzulina u krvotok i kraćeg trajanja djelovanja. Pri prelasku s regularnog u

analog inzulina brzog djelovanja, dozu inzulina obično je potrebno smanjiti. U usporedbi s regularnim inzulinom, brzo djelujući analozi inzulina dovode do manje postprandijalne hiperglikemije i manje kasne postprandijalne hipoglikemije. Injekcija brzodjelujućeg inzulina 15-20 minuta prije obroka dovodi do maksimalnog smanjenja postprandijalnih promjena u koncentraciji glukoze, u usporedbi s ubrizgavanjem regularnog inzulina 30 ili više minuta prije obroka. U brzodjelujuće inzuline spadaju inzulin lispro, inzulin aspart i inzulin glulizin (35).

Inzulin srednjedugoga djelovanja. NPH inzulin je inzulin srednjeg djelovanja, čiji je početak djelovanja otprilike nakon 2 sata, vršni učinak je 6-14 sati, a trajanje djelovanja 10-16 sati (ovisno o veličini doze). Zbog širokog vrhunca i dugog djelovanja, NPH može poslužiti kao bazalni inzulin samo kada se dozira prije spavanja, ili bazalni i prandijalni inzulin ako se dozira ujutro (36).

Dugodjelujući inzulini. Dugodjelujući inzulini pružaju bazalnu pokrivenost inzulinom. Bazalni inzulini suzbijaju jetrenu glukoneogenezu kako bi se spriječilo povećanje razine glukoze tijekom posta u bolesnika s nedostatkom inzulina. Među pacijentima s dijabetesom tipa 1, bazalni inzulini dodatno sprječavaju ketogenezu (37). Inzulin glargin je topiv pri kiselom pH, a kada se ubrizga u potkožno tkivo pH otopine se neutralizira i nastaju mikroprecipitati inzulina glargin iz kojih se male količine inzulina oslobađaju tijekom 24 sata, što rezultira relativno stabilnom razinom inzulina tijekom dana. Inzulin glargin ima početak djelovanja oko 2 sata, a trajanje djelovanja 20-24 sata. Može se davati jednom dnevno u bilo koje doba dana ili dva puta dnevno u većim dozama (obično više od 50 jedinica dnevno) kako bi se bolje održao relativno jednoličan profil djelovanja. Njegova konzistentnija stopa apsorpcije i nedostatak značajnog vršnog djelovanja rezultiraju smanjenom noćnom hipoglikemijom kada se inzulin glargin koristi prije spavanja u usporedbi s NPH inzulinom (38). Inzulin detemir se polako apsorbira zbog jake povezanosti s albuminom u potkožnom

tkivu. Detemir ima početak djelovanja od oko 2 sata, a trajanje djelovanja 16-24 sata. Može se davati jednom ili dva puta dnevno (39).

7.4.2. Nuspojave inzulina

Hipoglikemija je najozbiljniji štetni učinak terapije inzulinom i glavna prepreka postizanju glikemijskih ciljeva u bolesnika s dijabetesom tipa 1 i dijabetesom tipa 2 koji zahtijevaju inzulin (40). Teška hipoglikemija može uzrokovati konfuziju, nesreće na motornim vozilima, napadaje i komu, a procjenjuje se da je uzrok smrti u 4-6% bolesnika s dijabetesom tipa 1. Pacijenti s dijabetesom tipa 2 koji su imali tešku hipoglikemiju imaju povećani rizik od smrti bez obzira na razinu njihove kontrole glikemije. Hipoglikemija povećava srčanu frekvenciju, sistolički krvni tlak, kontraktilnost miokarda i minutni volumen srca, što može nepovoljno utjecati na pacijente koji uz dijabetes imaju i bolest koronarnih arterija. Hipoglikemija može dovesti do povećanja smrtnosti zbog aritmogenih učinaka aktivacije simpatikusa i hipokalijemije, ili zbog srčane repolarizacije, posebno u starijih bolesnika s osnovnom srčanom bolešću (41). Čimbenici rizika za hipoglikemiju kod bolesnika liječenih inzulinom uključuju stariju dob, duže trajanje dijabetesa, bubrežnu insuficijenciju, prethodnu hipoglikemiju i niži HbA1c (42).

Debljanje je uobičajena nuspojava terapije inzulinom. Djelomično, debljanje može biti rezultat čestih epizoda hipoglikemije u kojima pacijenti konzumiraju dodatne kalorije za liječenje niske razine glukoze i često se prejedaju kao odgovor na glad. Jedan od anaboličkih učinaka inzulina je i poticanje unosa masnih kiselina u masno tkivo (43).

Reakcije preosjetljivosti rijetko se mogu razviti kao odgovor na inzulin ili jedan od njegovih aditiva (na primjer, protamin) i mogu rezultirati lokalnim eritemom, pruritusom ili više sistemskim reakcijama, uključujući anafilaksiju (43).

Lipodistrofija je promjena kože i potkožnog tkiva, u smislu atrofije i hipertrofije, na mjestu primjene inzulina. Lipoatrofija, karakterizirana kružnim uleknutim područjem kože

obično oko mjesta injekcije, vjerojatno je usko povezana s lokalnom alergijom na inzulin. Lipoatrofija je bila uobičajena za primjenu manje čistih i životinjskih inzulina, ali se više ne susreće. Za lipohipertrofiju je karakteristično razvijanje mekih potkožnih čvorova na mjestima ubrizgavanja koja se često koriste. Da bi se izbjegli lipohipertrofični učinci inzulina, pacijente treba uputiti da rotiraju mjesta ubrizgavanja inzulina (44).

7.4.3. Liječenje inzulinskom pumpom

Inzulinska pumpa ili terapija kontinuiranom potkožnom infuzijom inzulina, druga je opcija za intenzivnu inzulinsku terapiju koristeći samo inzulin brzog djelovanja. Terapija inzulinskom pumpom indicirana je kod bolesnika s dijabetesom tipa 1, kao i kod onih s dijabetesom tipa 2 s izrazitim nedostatkom inzulina (34). Terapija inzulinskom pumpom pokušava oponašati fiziološku sekreciju inzulina, davanjem kontinuiranih malih količina inzulina bazalnog ritma dopunjenih prandijalnim bolusima. Prilagođavanje bazalnog inzulina i bolusa omogućuje preciznije davanje inzulina u skladu s dnevnim promjenama individualne potrebe za inzulinom (45). Potencijalne prednosti inzulinskih pumpi uključuju manje povećanje tjelesne težine, manje slučajeva hipoglikemije i snižavanje razine HbA_{1c} u usporedbi s više dnevnih injekcija (46).

8. KOMPLIKACIJE ŠEĆERNE BOLESTI

Komplikacije dijabetesa mellitusa su česte među pacijentima s dijabetesom tipa 1 ili tipa 2, a istodobno su odgovorne i za značajan morbiditet i smrtnost. Kronične komplikacije dijabetesa mellitusa široko su podijeljene na mikrovaskularne i makrovaskularne, pri čemu je prevalencija prve znatno veća nego prevalencija potonje. Mikrovaskularne komplikacije uključuju neuropatiju, nefropatiju i retinopatiju, dok se makrovaskularne komplikacije sastoje

od kardiovaskularne bolesti, moždanog udara i bolesti perifernih arterija (47). Sindrom dijabetičkog stopala definiran je kao prisutnost ulkusa na stopalu povezanog s neuropatijom, perifernom arterijskom bolesti i infekcijom, a glavni je uzrok amputacije donjih udova (48). Pacijenti s dijabetesom mogu se predstaviti raznim akutnim krizama koje daju značajan kratkoročni rizik od obolijevanja i smrtnosti. Ova stanja uključuju dijabetičku ketoacidozu (DKA) i hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje (HHS) (49).

8.1. Akutne komplikacije

DKA i HHS su akutni, teški poremećaji izravno povezani s dijabetesom. DKA se ranije smatrao zaštitnim znakom T1DM, ali se javlja i kod pojedinaca s T2DM koji se ponekad mogu liječiti oralnim sredstvima za snižavanje glukoze. HHS se primarno opaža kod pojedinaca s T2DM. Oba su poremećaja povezana s apsolutnim ili relativnim nedostatkom inzulina, smanjenjem volumena i acidobaznim poremećajima (50).

8.1.1. Dijabetička ketoacidoza

DKA je uzrokovana smanjenom razinom inzulina, smanjenom upotrebom glukoze i povećanom glukoneogenezom zbog povišenih regulatornih hormona, uključujući katekolamine, glukagon i kortizol. DKA primarno zahvaća bolesnike s dijabetesom tipa 1, ali može se javiti i kod bolesnika s dijabetesom tipa 2, a najčešće je uzrokovana preskakanjem liječenja, infekcijom ili zlouporabom alkohola (51).

Bez mogućnosti da koristi glukozu, tijelo treba alternativne izvore energije. Aktivnost lipaze povećava se, uzrokujući razgradnju masnog tkiva koje daje slobodne masne kiseline. Te se komponente pretvaraju u acetilni CoA, od kojih neke ulaze u Krebsov ciklus za proizvodnju energije. Ostatak se razgrađuje na ketonska tijela (aceton, acetoacetat i β -hidroksibutirat). Ketonska tijela se mogu koristiti za energiju, ali se brzo nakupljaju. Glikogen i proteini se kataboliziraju da nastane glukoza. Ovi faktori zajedno potiču hiperglikemiju što dovodi do osmotske diureze što rezultira dehidracijom, metaboličkom acidozom i

hiperosmolarnim stanjem. Presentacija DKA varira ovisno o težini stanja i komorbiditetima. Poliurija s polidipsijom najčešći su simptomi, zajedno sa žeđi i gubitkom težine. Ostali česti simptomi su mučnina i povraćanje s abdominalnom boli. Dehidracija uzrokuje tahikardiju, oslabljeni turgor kože, suhe sluznice i ortostatsku hipotenziju. Metabolička acidoza može dovesti do kompenzacijskog dubokog (Kussmaulovog) disanja, dok se povišena koncentracija acetona može osjetiti kao voćni miris u pacijentovom dahu. Stanje svijesti može varirati od somnolencije do letargije i kome. Dijagnoza DKA temelji se na povišenoj razini glukoze u serumu (većoj od 13,88 mmol/L), povišenoj razini ketona u serumu, pH manjem od 7,3 i razini bikarbonata u serumu manjoj od 18 mmol/L (52). U liječenju treba nadoknaditi tekućinu, nekada i do 10 L, s fiziološkom otopinom, dati inzulin, te korigirati pH krvi i hipokalemiju (26).

8.1.2. Hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje

HHS je po život opasna metabolička dekompenzacija dijabetesa mellitusa koja predstavlja tešku hiperglikemiju i duboku dehidraciju, obično praćenu promjenama u svijesti u rasponu od letargije do kome. Za razliku od DKA u kojoj su acidemija i ketonemija ključne značajke, one su u HHS-u ograničene. HHS se javlja najčešće kod bolesnika s T2DM. HHS se obično javlja s manjim stupnjem inzulinopenije u usporedbi s DKA, ali patofiziologija se inače smatra sličnom. Za razliku od DKA, u HHS-u je na raspolaganju dovoljna količina inzulina za suzbijanje lipolize i ketogeneze, kao i za suzbijanje značajnijeg povišenja kontraregulacijskih hormona, poput kortizola, glukagona i hormona rasta. Međutim, postoji značajna hiperglikemija s rezultirajućom glikozurijom što dovodi do gubitka vode i elektrolita, dehidracije, smanjene bubrežne perfuzije, smanjenog klirensa glukoze i pogoršanja hiperglikemije, što u konačnici uzrokuje oslabljenu razinu svijesti. HHS obično ima sporiji početak od DKA, a simptomi se razvijaju tijekom nekoliko dana ili tjedana. Pacijenti se prezentiraju s poliurijom, polidipsijom, slabošću i zamagljenim vidom.

Izmijenjeno stanje svijesti je klasičan nalaz u HHS-u, ali mentalni se status može kretati od potpuno budnog do zbunjenog, letargičnog ili komatoznog. Napadaji se mogu pojaviti kod do 20% bolesnika. Fizikalni pregled otkriva fizičke znakove dehidracije, uključujući suhu sluznicu, slab turgor kože, hladne ekstremitete, hipotenziju i tahikardiju, a kod pacijenta nema mirisa po acetonu. Dijagnostički kriteriji za HHS uključuju tešku hiperglikemiju i hiperosmolalnost uz očuvanje gotovo normalnog pH i bikarbonata te minimalne ili odsutne ketone u serumu i/ili urinu. Za dijagnozu HHS-a razina glukoze u pacijenta trebala bi biti veća od 33.3 mmol/L, s pH > 7,3 i razinom bikarbonata većom od 20 mmol/L. U terapiji treba nadoknaditi volumen tekućine i dati inzulin, kao i kod DKA (53).

8.2. Kronične komplikacije

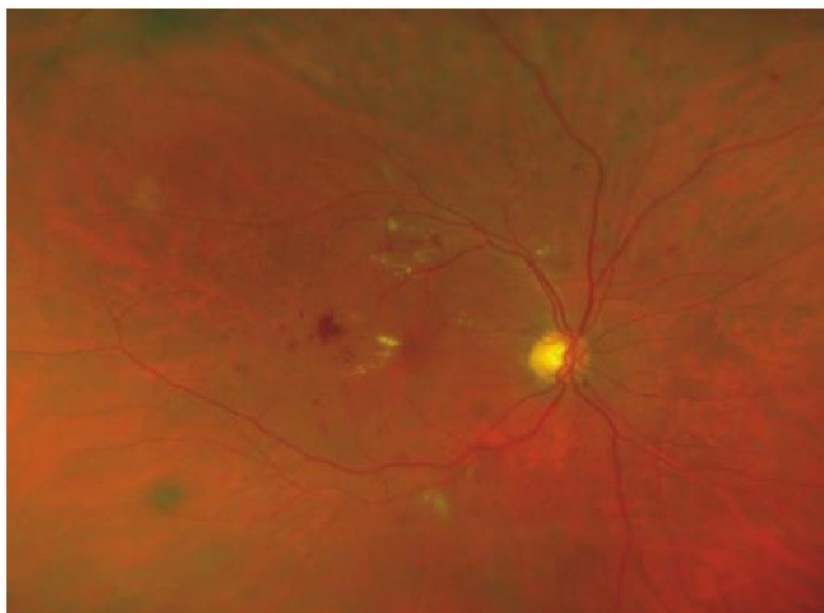
Sve je više dokaza da temeljni mehanizmi u patogenezi dijabetičkih komplikacija uključuju određene genetske i epigenetske modifikacije, prehrambene faktore i sjedeći način života (54). Mikrovaskularne komplikacije oba tipa DM-a rezultat su kronične hiperglikemije, a dokazi koji ukazuju na uzročnu ulogu kronične hiperglikemije u razvoju makrovaskularnih komplikacija manje su uvjerljivi (55).

8.2.1. Dijabetička retinopatija

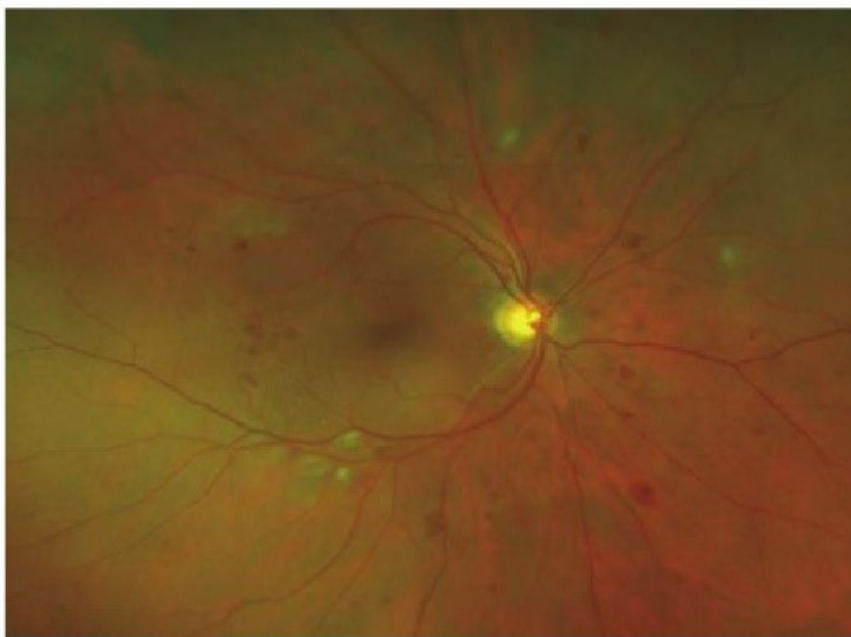
Dijabetička retinopatija (DR) je najčešća mikrovaskularna komplikacija dijabetesa mellitusa. DR trenutno pogađa gotovo 100 milijuna ljudi širom svijeta i postat će sve veći zdravstveni teret. DR spada u 2 široke kategorije: raniji stadij neproliferativne dijabetičke retinopatije (NPDR) i kasniji stadij proliferativne dijabetičke retinopatije napredni stadij (PDR) (56).

Klasifikacija NPDR temelji se na kliničkim nalazima koji se očituju vidljivim osobinama, uključujući mikroaneurizme, krvarenja u mrežnici, intraretinalne nepravilnosti mikrovaskularnog sustava i promjene venskog kalibra. PDR karakterizira obilježje patološke

preretinalne neovaskularizacije. U NPDR-u, postepena hipoperfuzija vaskularnog dna mrežnice, karakterizirana gubitkom integriteta žila, u konačnici dovodi do okluzije ili degeneracije kapilara. Lokalizirana kapilarna hipoperfuzija rezultira u regijama ishemije i oslabljenom oksigenacijom metabolički zahtjevnih neurona mrežnice. Progresivna kapilarna hipoperfuzija i rezultirajuća ishemija podupiru progresiju do PDR-a, što je potaknuto hipoksijom i ekspresijom proangiogenih faktora rasta, koji potiču aberantno stvaranje novih krvnih žila u mrežnici koje strše u preretinalni prostor. Neovaskularizacija mrežnice može rezultirati ozbiljnim gubitkom vida kad dovodi do krvarenja u staklasto tijelo ili do traksijskog odvajanja mrežnice. Smetnje vida u NPDR-u javljaju se samo ukoliko dolazi do promjena u području makule, npr. makularnog edema (57). Intraokularni načini liječenja dijabetičke očne bolesti uključuju lasersku fotokoagulaciju, intravitreusne injekcije anti-VEGF-a (Vaskularni endotelni faktor rasta, od engl. *vascular endothelial growth factor*) i steroidnih agenasa i vitreoretinalnu operaciju. Postojeće terapijske paradigme usredotočene su na liječenje uznapredovale bolesti, nakon što se razvije PDR ili makularni edem (58).



Slika 1. Neoproliferativna dijabetička retinopatija s prikazom mikroaneurizmi, mikrohemoragija i tvrdi eksudata. (58)



Slika 2. Proliferativna dijabetička retinopatija koja pokazuje prisutnost neovaskularizacije.
(58)

8.2.2. Dijabetička nefropatija

Dijabetička nefropatija vodeći je uzrok kronične bolesti bubrega u završnoj fazi u razvijenim zemljama. Smatra se mikrovaskularnom komplikacijom i javlja se i kod T1DM i kod T2DM. Poremećaj se prezentira trajnom albuminurijom i progresivnim padom eGFR-a. Točan uzrok dijabetičke nefropatije ostaje nepoznat, ali inzulinska rezistencija, genetika, hiperglikemija i autoimuni proces mogu biti uzroci. Kimmelstiel-Wilson čvorovi, zadebljanje bazalne membrane glomerula i glomerularna skleroza te upala su česte patologije opažene kod dijabetičke nefropatije (59).

Dijabetička nefropatija dijagnosticira se perzistentom albuminurijom u ranom jutarnjem urinu u dva ili više navrata u razmaku od najmanje tri mjeseca. Perzistentna albuminurija veća je od 300 mg tijekom 24 sata ili veća od 200 mikrograma u minuti. Umjereno povećana albuminurija je kada brzina izlučivanja albumina u urinu iznosi između 30 i 300 mg tijekom 24 sata i označava ranu dijabetičku nefropatiju. U ranom tijeku bolesti,

pacijenti su često asimptomatski i dijagnosticiraju se tijekom probira s razinama kreatinina od 30 do 300 mg / g. Jednom kada se pojavi nefropatija, pacijenti se prezentiraju s umorom, pjenušavim urinom i edemima nogu zbog hipoalbuminemije i nefrotskog sindroma. Liječenje dijabetičke nefropatije usmjereno je na četiri područja: smanjenje kardiovaskularnog rizika, kontrola glikemije, kontrola krvnog tlaka i inhibicija renin-angiotenzinskog sustava (RAS). Studije su pokazale značajno smanjenje rizika od razvoja proteinurije i mikroalbuminurije uz intenzivnu kontrolu hiperglikemije u T1DM. U T2DM, studije su pokazale da ciljana vrijednost HbA1c od 7% dovodi do nižeg rizika od mikrovaskularnih komplikacija, uključujući nefropatiju. Dokazana je korist blokatora angiotenzinskih receptora (ARB, od engl. *angiotensin receptor blocker*) u odgađanju napredovanja bubrežne bolesti. Iako je blokada RAS-a ključna za sprečavanje razvoja dijabetičke nefropatije, više studija pokazuje da je rana terapija u bolesnika s T1DM neučinkovita u sprečavanju razvoja mikroalbuminurije (60).

8.2.3. Dijabetička neuropatija

Dijabetička neuropatija (DN) odnosi se na simptome i znakove neuropatije u bolesnika s dijabetesom kod kojih su isključeni drugi uzroci neuropatije. Najčešći oblik je distalna simetrična neuropatija. DN je jedan od najčešćih uzroka periferne neuropatije. Odgovorna je za hospitalizaciju bolesnika s DM-om češće od ostalih komplikacija dijabetesa, a također je i najčešći uzrok netraumatične amputacije. Iako uzrok DN-a ostaje nepoznat, zna se da su ishemijske i metaboličke komponente uključene. Hiperglikemija izaziva reološke promjene, što povećava endotelni vaskularni otpor i smanjuje protok krvi u živcima (61).

Pacijenti s DN-om obično imaju utrnulost, trnce, bol i/ili slabost koji počinju u stopalima i šire se proksimalno tzv. distribucija čarapa i rukavica. Simptomi su simetrični, sa senzornim simptomima istaknutijim od motoričkih. Mnogi pacijenti s neuropatijom osjećaju kako im se čarape zgrću ili cipele ne odgovaraju. Čak paradoksalno imaju istovremeno i osjet

izuzetne osjetljivosti i utrnulosti. Utrnulost povezana s DN-om često uzrokuje probleme s ravnotežom koji mogu dovesti do padova. Uz to, pacijenti s teškim DN-om izloženi su riziku od ulceracije i amputacije donjih ekstremiteta, pri čemu 15% razvija ulkus tijekom svoje bolesti. Neuropatska bol jedan je od glavnih onesposobljavajućih simptoma bolesnika s DN-om. Teško je stanje za liječiti i zbog toga uzrokuje značajne patnje bolesnika i veliki društveni teret (62).

Za dijagnozu DN-a, fizikalni pregled treba uključivati i procjenu snage mišića, osjećaja trnce, položaja zgloba, dodira i temperature. U liječenju najvažnije je održavanje zadovoljavajuće koncentracije GUK-a i izbjegavanje alkoholnih pića. Bolnoj paresteziji, pogotovo kada je bol probadajućeg tipa, mogu pomoći triciklički antidepressivi i antikonvulzivi poput fenitoina, karbamazepina i gabapentina (61).

8.2.4. Dijabetička makroangiopatija

Hiperglikemija i inzulinska rezistencija viđeni kod dijabetesa i predijabetesa dovode do povećanja slobodnih kisikovih radikala, što pokreće unutarstaničnu molekularnu signalizaciju. Nastalo protrombotsko stanje i porast upalnih medijatora ubrzavaju aterosklerotske promjene i razvoj makrovaskularnih komplikacija. Pojedinci s dijabetesom ili predijabetesom imaju veći rizik od razvoja infarkta miokarda, moždanog udara i bolesti perifernih arterija (63).

Dijabetes je povezan s povećanim rizikom od koronarne srčane bolesti. U bolesnika bez prethodne anamneze infarkta miokarda (IM), sedmogodišnji rizik od IM-a je 20,2% za dijabetičare u odnosu na 3,5% za one koji nisu dijabetičari. Dijabetes negativno utječe i na ishode liječenja koronarne bolesti srca. Veliki problem stvara i činjenica da zbog dijabetičke neuropatije pacijenti s infarktom miokarda često ne osjećaju bol u prsima, što odgađa pravovremeno postavljanje dijagnoze (64).

Osim koronarne bolesti srca, dijabetes također povećava rizik od moždanog udara. Studije su pokazale porast rizika od moždanog udara za 35% u bolesnika s dijabetesom u odnosu na one bez dijabetesa (65). Dijabetes je također povezan s lošijim ishodom i većom invalidnošću nakon moždanog udara. Među pacijentima koji su primljeni zbog akutnog moždanog udara, dijabetes je bio povezan s većim rizikom od smrti ili funkcionalne ovisnosti (66).

Periferna arterijska bolest (PAD od engl. *peripheral arterial disease*) je uobičajena makrovaskularna komplikacija u bolesnika s dijabetesom. Studije su pokazale da među pacijentima starijim od 65 godina dijabetičari imaju dvostruko veću stopu PAD-a (definirano kao ABI <0,9), kao i 2,5 puta veći rizik od intermitentnih klaudikacija. U bolesnika s dijagnozom PAD-a, rizik od razvoja ishemijske ulceracije povećava se za više od 20% u 10 godina, s trostrukom većom vjerojatnošću kod dijabetičara (67).

8.2.5. Dijabetičko stopalo

Dijabetičko stopalo često je vrlo užasan invaliditet, s dugim nizom hospitalizacija i uz uvijek prisutni strah od moguće amputacije. Ulkusi dijabetičkog stopala česti su i procjenjuju se da se javljaju kod 15% svih dijabetičara tijekom života. Smatra se da 15 - 20% pacijenata s takvim ulkusima na kraju treba amputaciju. . Dijabetičko stopalo karakterizira klasičan trijas neuropatije, ishemije i infekcije. Oštećenje inervacije unutarnjih mišića stopala dovodi do neravnoteže između fleksije i ekstenzije zahvaćenog stopala. To stvara anatomske deformacije stopala koje stvaraju abnormalne koštane prominencije i tlačne točke, koje postupno uzrokuju pucanje kože i ulceracije. Autonomna neuropatija dovodi do smanjenog znojenja. Koža koja se nalazi iznad stopala postaje suha i sve podložnija pucanju i naknadnom razvoju infekcije. Gubitak osjeta kao dio periferne neuropatije pogoršava razvoj ulceracija jer pacijent ne osjete nastale traume, koje se stoga tokom vremena mogu pogoršati (68). Infekcija na dijabetičkom stopalu stanje je opasno po opstanak uda jer su posljedice duboke infekcije u

dijabetičkom stopalu katastrofalnije nego drugdje uglavnom zbog određenih anatomskih osobitosti. Stopalo ima nekoliko odjeljaka koji međusobno komuniciraju i infekcija se može proširiti iz jednog u drugi, a nedostatak boli omogućuje pacijentu da nastavi s hodanjem dodatno olakšavajući širenje infekcije. Kombinacija neuropatije, ishemije i hiperglikemije pogoršava situaciju smanjujući obrambene mehanizme (69).



Slika 3. Ulkus dijabetičkog stopala (69)



Slika 4. Gangrena kod pacijenta s teškom bolešću perifernih arterija (69)

Liječenje ulkusa na dijabetičkom stopalu uključuje nekoliko aspekata skrbi. Smanjenje opterećenja i debridman smatraju se ključnim za proces ozdravljenja dijabetičke rane stopala. Cilj smanjivanja opterećenja je redistribucija sile s mjesta ulkusa i rizičnih tlačnih točaka, na šire područje dodira. Otvoreni ulkus na dijabetičkom stopalu može zahtijevati debridman ako postoji nekrotično ili nezdravo tkivo. Debridman rane uključivat će uklanjanje okolnog kalusa, što smanjuje tlačne točke na nažuljanim mjestima na stopalu. Infekcija u dijabetičkom stopalu prijeti udovima i ponekad je opasna po život, pa se stoga mora liječiti agresivno (68).

9. TRUDNOĆA I ŠEĆERNA BOLEST

Trudnoća je složeno metaboličko stanje koje uključuje dramatične hormonalne promjene uz promjene adipocita i upalnih citokina. Postoje visoke razine estrogena, progesterona, prolaktina, kortizola, ljudskog korionskog gonadotropina, hormona rasta placente, humanog korionskog somatomammotropina, leptina i TNF- α . Metabolički gledano, prvo tromjesečje karakterizira povećana osjetljivost na inzulin, koja potiče akumulaciju masnog tkiva u ranoj trudnoći. Što posreduje ovu povećanu osjetljivosti na inzulin ostaje nejasno. Žene imaju povećan rizik od hipoglikemije, osobito ako ju prate mučnina i povraćanje u trudnoći (70). Posteljica je odgovorna za proizvodnju hormona, koji reprogramiraju fiziologiju majke kako bi postala otporna na inzulin u drugom i trećem tromjesečju trudnoće kako bi se rastućem fetusu osigurala dovoljna opskrba hranjivim tvarima (71). Glavni hormon posteljice zaslužan za stvaranje rezistencije na inzulin je humani placentarni hormon rasta. Inzulinska rezistencija u trudnoći služi udovoljavanju metaboličkim potrebama fetusa kojemu je potrebno 80% njegove energije u obliku glukoze, a istovremeno održava euglikemiju u majci (70).

9.1. Utjecaj šećerne bolesti na trudnoću

Važnost dijabetesa u trudnoći proizlazi iz činjenice da nosi značajan rizik i za fetus i za majku. Gestacijski dijabetes melitus (GDM) utječe na 2–5% svih trudnoća, već postojeći dijabetes komplicira 0,2% do 0,3% trudnoća. Ako majka ima hiperglikemiju, fetus će biti izložen ili održanoj hiperglikemiji ili povremenim pulsevima hiperglikemije; obje situacije prerano stimuliraju lučenje inzulina u fetusa. Fetalna hiperinzulinemija može uzrokovati porast tjelesne masti fetusa (makrosomija) što rezultira otežanim porođajem. Također može uzrokovati inhibiciju sazrijevanja plućnog surfaktanta što rezultira respiratornim distresom novorođenčeta (72). Fetus također može imati smanjenu razinu kalija uzrokovanu povišenom razinom inzulina i glukoze, pa stoga može imati i srčanu aritmiju. Fetalna organogeneza dovršava se sedam tjedana nakon začeća i tijekom ovog razdoblja postoji povećana prevalencija kongenitalnih anomalija i spontanih pobačaja kod dijabetičara s lošom kontrolom glikemije (73). U pripremi za trudnoću treba prekinuti oralne hipoglikemike i ako je potrebno započeti terapiju inzulinom. Glikemijsku kontrolu treba optimizirati s ciljem preprandijalne glukoze u krvi $<5,5$ mmol/l i HbA1c $<7\%$ (72).

9.2. Gestacijski dijabetes melitus

Gestacijski dijabetes melitus (GDM) najčešća je medicinska komplikacija trudnoće. Povezana je sa štetnim ishodima kod majki i novorođenčadi. Održavanjem odgovarajuće razine glukoze u krvi u GDM-u smanjuje se obolijevanje i majke i djeteta. Prevalencija GDM-a varira od 1-20% i raste u cijelom svijetu, paralelno s porastom učestalosti pretilosti i T2DM. Tijekom normalne trudnoće, progresivna inzulinska rezistencija razvija se sredinom trudnoće i napreduje tijekom trećeg tromjesečja. Da bi se nadoknadila periferna inzulinska rezistencija tijekom trudnoće povećava se izlučivanje inzulina iz majčine gušterače. Razvoj GDM-a nastaje kada ženina gušterača ne luči dovoljno inzulina da bi bio u stanju nositi se s

metaboličkim stresom inzulinske rezistencije. GDM se stoga razvije krajem drugoga tromjesečja, a prestaje odmah nakon poroda. Najčešći čimbenici rizika za GDM su pretilost, starija dob majke, GDM iz prethodnih trudnoća, jaka obiteljska anamneza dijabetesa, sindrom policističnih jajnika i trajna glukozurija (74).

Žene s GDM-om imaju povećanu učestalost hipertenzivnih poremećaja tijekom trudnoće, uključujući gestacijsku hipertenziju, preeklampsiju i eklampsiju. Povećava se rizik od polihidramnija koji može povećati rizik od prijevremenog porođaja. Prekomjerni rast fetusa i dalje je važan perinatalni problem u GDM-u. Posljedice prekomjernog rasta fetusa uključuju porođajnu traumu, veću vjerojatnost carskog reza i hipoglikemiju novorođenčadi. Ostala neonatalna oboljenja koja se češće javljaju u novorođenčadi kod žena s GDM-om uključuju hiperbilirubinemiju, hipokalcemiju, eritem i respiratorni distres sindrom. Dugotrajne komplikacije GDM-a uključuju dijabetes i kardiovaskularne bolesti kod majki i pretilost i dijabetes u djeteta. Kongenitalne anomalije ne javljaju se s povećanom vjerojatnošću u bolesnika s gestacijskim dijabetesom, jer se GDM obično javlja u drugom tromjesečju kada je embriogeneza završena (75).

Temelj liječenja GDM-a je kontrola glikemije. Početna terapija GDM-a je promjena životnih navika koja uključuje dijabetičku prehranu i svakodnevno vježbanje. Od pacijenata se traži da kod kuće često provjeravaju razinu glukoze kako bi osigurali postizanje glikemijskih ciljeva. Ako se ovim mjerenjima ne postignu glikemijski ciljevi, treba započeti farmakološku terapiju (74).

10. RASPRAVA

Šećerna bolest je kompleksna metabolička bolest koja ostavlja enorman utjecaj na pojedinca, kako zbog narušavanja zdravlja koje njezine komplikacije uzrokuju tako i zbog sveobuhvatnih promjena životnih navika koje bolesnik mora poduzeti u svrhu njezine kontrole, ali i na društvo u cjelini, prvenstveno zbog svoje velike prevalencije i značajnih financijskih troškova za zdravstvene sustave.

Dijabetes mellitus danas poprima razmjere jedne od najvećih epidemija na svijetu s gotovo desetinom odrasle populacije oboljele od ove bolesti. S rastom broja ljudi s prekomjernom tjelesnom težinom, koji sada već broje preko 1,7 milijardi odraslih i 155 milijuna djece diljem svijeta, i sve manjom fizičkom aktivnosti kao posljedicom sjedilačkog načina života dijabetes će u budućnosti predstavljati sve veći problem za zdravstvene sustave (76). Već danas na liječenje dijabetesa i komplikacija nastalih kao njegove posljedice u svijetu odlazi gotovo 900 milijardi USD godišnje. Uz teret što ga stavlja na zdravstveni sustav, dijabetes zbog svoje učestalosti skraćuje očekivano trajanje života populacije i smanjuje produktivnost radno sposobnih ljudi stvarajući tako nemjerljivu štetu za društvo i globalni ekonomski sustav.

Iako je dijabetes bolest koja se ispravnim pristupom može veoma dobro kontrolirati i na pacijenta ne mora ostaviti teže zdravstvene posljedice, razina discipline potrebna za njezino adekvatno liječenje čini ovu bolest jednom od bolesti za koju je najteže osigurati primjerenu razinu suradljivosti pacijenta. Kako se ozbiljni učinci bolesti ne osjećaju do razvoja kasnih komplikacija, ljudi ju često u početku ne shvaćaju dovoljno ozbiljno da bi bili spremni na sveobuhvatne životne promjene koju ova bolest zahtjeva. Pravilna prehrana i tjelesna aktivnost koje čine ključ u borbi protiv dijabetesa zahtijevaju u pacijentovoj percepciji veliku žrtvu jer je ta promjena doživotna, a pacijenti ne vide izravne koristi jer se mjere u dijabetesu svode na sprječavanje razvoja komplikacija. Farmakoterapija se percipira kao pravo liječenje,

a ne kao dopuna u slučaju nemogućnosti kontrole bolesti, stoga su pacijent koji započne s farmakološkim liječenjem često još manje spremni na potrebne promjene navika što u konačnici dovodi do pogoršanja bolesti.

Pacijentima u kojih se razviju komplikacije cijeli je život obilježen ovom bolešću. Njihove aktivnosti su podređene kontroli glikemije, zahtijevaju svakodnevnu terapiju, a posljedice komplikacija kao što su značajno smanjenje oštine vida i potencijalne amputacije mogu dovesti do razine invaliditeta koja značajno remeti kvalitetu života.

11. ZAKLJUČCI

- Šećerna bolest kronična je metabolička bolest velike prevalencije u svijetu koju karakterizira povišena razina glukoze u krvi kao rezultat apsolutnog ili relativnog manjka inzulina.
- Ovisno o razlogu nastanka razlikuju se 2 tipa šećerne bolesti, T1DM kao rezultat autoimunog razaranja β -stanica gušterače, te T2DM kao rezultat smanjene osjetljivosti organizma na inzulin.
- Najteže posljedice šećerne bolesti predstavljaju njezine komplikacije, dok najranije simptome karakteriziraju poliurija, polidipsija i polifagija.
- Dijagnoza se postavlja na temelju vrijednosti glukoze u krvi, utvrđene natašte ili OGTT testom, i/ili HbA1c.
- Cilj terapije je kontrola glikemije i sprječavanje komplikacija, a postiže se dijabetičkom prehranom, redovitom tjelovježbom, oralnim hipoglikemicima i egzogenim inzulinom.
- Akutne komplikacije bolesti javljaju se kod izrazito neregulirane hiperglikemije i predstavljaju po život opasna stanja, a uključuju dijabetičku ketoacidozu i hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje.
- Kronične komplikacije nastaju tijekom duljeg vremena i osjetno smanjuju kvalitetu života, a posljedica su mikrovaskularnih i makrovaskularnih poremećaja.
- Šećerna bolest može izazivati probleme u trudnoći i trajne posljedice po plod, zato je važno stalno praćenje glikemije.

12. SAŽETAK

Šećerna bolest je kompleksna metabolička bolest primarno obilježena povišenom koncentracijom glukoze u krvi kao odgovorom na apsolutni ili relativni manjak inzulina. Gotovo svaka deseta osoba na svijetu boluje od nje i jedan je od najčešćih neizravnih uzroka smrti. Može nastati kao posljedica razaranja β -stanica Langerhansovih otočića autoimunim procesom, ili kao rezultat smanjene osjetljivosti na inzulin. Kronična hiperglikemija uzrokuje osmotsku diurezu, što zbog smanjenja volumena izaziva žeđ. Zbog nemogućnosti ulaska glukoze u stanice osoba osjeća glad. Kao posljedica tih procesa nastaju karakteristični simptomi šećerne bolesti, a to su poliurija, polidipsija i polifagija. Kriteriji za postavljanje dijagnoze su koncentracija glukoze u krvi ≥ 7.0 mmol/L natašte, ili ≥ 11.1 mmol/L pri OGTT-u, te HbA1c $\geq 6.5\%$. Osnovu liječenja čini kontrola hiperglikemije, koja se postiže ispravnom prehranom i redovitom tjelovježbom, dok se pri nemogućnosti regulacije tim metodama poseže za oralnim hipoglikemicima, a u najtežim slučajevima i za terapijom inzulinom. Akutne komplikacije ove bolesti, dijabetička ketoacidoza i hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje, mogu biti smrtonosne, a liječe se prvenstveno nadoknadom tekućine i inzulinom. Kronične komplikacije, mogu dovesti do teškoga invaliditeta zbog jakog slabljenja vida ili potencijalne amputacije. Te komplikacije javljaju se prvenstveno zbog promjena na krvnim žilama i uključuju dijabetičku retinopatiju, nefropatiju, neuropatiju i makroangiopatiju. U trudnoći, šećerna bolest može dovesti do spontanog pobačaja ili deformacije ploda, a u majke može uzrokovati hipertenzivne komplikacije. Gestacijski dijabetes najčešća je komplikacija u trudnoći, a uzrokuje ga inzulinska rezistencija kao rezultat djelovanja hormona posteljice.

Ključne riječi: šećerna bolest, komplikacije, liječenje, dijagnostika

13. SUMMARY

Diabetes mellitus is a complex metabolic disease primarily characterized by elevated blood glucose levels in response to absolute or relative insulin deficiency. Almost one in ten people in the world suffer from it and it is one of the most common indirect causes of death. It can occur as a result of an autoimmune destruction of the pancreatic β -cells in type 1 diabetes, or due to insulin resistance in type 2 diabetes. Its main symptoms are polyuria, polydipsia and polyphagia. Hyperglycaemia causes osmotic diuresis, which in turn leads to loss of volume resulting in thirst. Patients feel hungry because cells are starving due to glucose impossibility to enter the cells without insulin. The criteria for diagnosis are blood glucose concentration ≥ 7.0 mmol/L on an empty stomach, or ≥ 11.1 mmol/L 2 hours after OGTT, and HbA1c $\geq 6.5\%$. The goal of the treatment is to maintain euglycaemia by proper nutrition, physical activity, and if necessary by oral hypoglycaemics or insulin. Acute complications of diabetes can be life threatening, and include diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state. Chronic complications can lead to blindness or loss of limb, and are primarily caused by changes in blood vessels. In pregnancy, it can lead to miscarriages or foetal deformity, and in mothers it can cause hypertensive complications. Gestational diabetes is the most common complication in pregnancy and is caused by insulin resistance as a result of placental hormones.

Keywords: diabetes, complications, treatment, diagnosis

14. LITERATURA

1. Solis-Herrera C, Triplitt C, Reasner C, et al. Classification of Diabetes Mellitus. [Updated 2018 Feb 24]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279119/>
2. World Health Organization. (1999) .Definition ,diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications :report of a WHO consultation .Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>
3. Mayfield J. Diagnosis and classification of diabetes mellitus: new criteria. Am Fam Physician. 1998;58(6):1355-1370.
4. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus², the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26: 3160–3167
5. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies [published correction appears in Lancet. 2010 Sep 18;376(9745):958. Hillage, H L [corrected to Hillege, H L]]. Lancet. 2010;375(9733):2215-2222. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9
6. Forouhi, N. and Wareham, N., 2014. Epidemiology of diabetes. Medicine, 42(12), pp.698-702.

7. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*, 2018. 41(5), pp.917-928.
8. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [published correction appears in *Diabetes Care*. 2010 Apr;33(4):e57]. *Diabetes Care*. 2010;33 Suppl 1(Suppl 1):S62-S69. doi:10.2337/dc10-S062
9. Echeverri AF, Tobón GJ. Autoimmune diabetes mellitus (Type 1A) In: Anaya JM, Shoenfeld Y, Rojas-Villarraga A, et al., editors. *Autoimmunity: From Bench to Bedside* [Internet]. Bogota (Colombia): El Rosario University Press; 2013 Jul 18. Chapter 29. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459476/>
10. Gutierrez DA, Puglisi MJ, Hasty AH. Impact of increased adipose tissue mass on inflammation, insulin resistance, and dyslipidemia. *Curr Diab Rep*. 2009;9(1):26-32. doi:10.1007/s11892-009-0006-9
11. Guthrie, R. A., & Guthrie, D. W. (2004). Pathophysiology of Diabetes Mellitus. *Critical Care Nursing Quarterly*, 27(2), 113–125. doi:10.1097/00002727-200404000-00003
12. Ramachandran A. Know the signs and symptoms of diabetes. *Indian J Med Res*. 2014;140(5):579-581.
13. Kumar R, Nandhini LP, Kamalanathan S, Sahoo J, Vivekanadan M. Evidence for current diagnostic criteria of diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2016;7(17):396-405. doi:10.4239/wjd.v7.i17.396
14. Gambino R. Glucose: a simple molecule that is not simple to quantify. *Clin Chem*. 2007;53:2040–2041.
15. Petersen PH, Jørgensen LG, Brandslund I, De Fine Olivarius N, Stahl M. Consequences of bias and imprecision in measurements of glucose and HbA1c for the diagnosis and prognosis of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 2005;240:51–60.

16. American Diabetes Association. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care* 2019 Jan; 42(Supplement 1): S46-S60.
17. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: systematic review of evidence for medical nutrition therapy effectiveness and recommendations for integration into the nutrition care process. *J Acad Nutr Diet* 2017;117:1659–1679.
18. Delahanty LM, Nathan DM, Lachin JM, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. Association of diet with glycated hemoglobin during intensive treatment of type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Clin Nutr* 2009;89:518–524
19. Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, Gill T, Colagiuri S, Gibson AA. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;139:239–252
20. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care* 2012;35:434–445
21. Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008;88:660–666
22. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids [Internet], 2005. Washington, DC, National Academies Press. Available from <http://www.nationalacademies.org/hmd/Reports/2002/Dietary-Reference-Intakes-for-Energy-Carbohydrate-Fiber-Fat-Fatty-Acids-Cholesterol-Protein-and-Amino-Acids.aspx>.

23. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al.; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34
24. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Washington, DC, U.S. Department of Health and Human Services, 2018
25. Little JP, Gillen JB, Percival ME, et al. Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol* (1985) 2011;111:1554–1560
26. Vrhovac B i sur. *Interna medicina*. 1. izd. 2. knjiga. Zagreb: Naprijed; 1991.
27. Ganesan K, Rana MBM, Sultan S. Oral Hypoglycemic Medications. [Updated 2020 May 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482386/>
28. Zjačić-Rotkvić V. Oralni hipoglikemizantni lijekovi u liječenju šećerne bolesti. *Medix*. 2009;15(80/81):107-113. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/68680>
29. Kaur Manjal S, Kaur R, Bhatia R, et al. Synthetic and medicinal perspective of thiazolidinones: A review. *Bioorg Chem*. 2017;75:406-423. doi:10.1016/j.bioorg.2017.10.014
30. Kalra S. Alpha glucosidase inhibitors. *J Pak Med Assoc*. 2014;64(4):474-476.
31. Ahrén B. DPP-4 inhibitors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2007;21(4):517-533. doi:10.1016/j.beem.2007.07.005
32. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017;24(1):73-79. doi:10.1097/MED.0000000000000311
33. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev*. 2005;26(2):19-39.

34. Donner T, Sarkar S. Insulin – Pharmacology, Therapeutic Regimens, and Principles of Intensive Insulin Therapy. [Updated 2019 Feb 23]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278938/>
35. Pampanelli S, Torlone E, Ialli C, Del Sindaco P, Ciofetta M, Lepore M, et al. Improved postprandial metabolic control after subcutaneous injection of a short-acting insulin analog in IDDM of short duration with residual pancreatic beta-cell function. *Diabetes Care*. 1995;18:1452–9.
36. Saleem F, Sharma A. NPH Insulin. [Updated 2019 Dec 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549860/>
37. Mavrogiannaki AN, Migdalis IN. Long-acting basal insulin analogs: latest developments and clinical usefulness. *Ther Adv Chronic Dis*. 2012;3(6):249-257. doi:10.1177/2040622312454158
38. Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care*. 2000;23:644–9.
39. Keating GM. Insulin detemir: a review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs*. 2012;72(17):2255-2287. doi:10.2165/11470200-000000000-00000
40. McCall AL. Insulin therapy and hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(1):57-87. doi:10.1016/j.ecl.2012.03.001
41. Desouza C, Salazar H, Cheong B, Murgu J, Fonseca V. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care*. 2003;26:1485–9.

42. de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, Anderson C, Dufouil C, Pillai A, et al. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia*. 2009;52:2328–36.
43. Patrick AW, Williams G. Adverse effects of exogenous insulin. Clinical features, management and prevention. *Drug Saf*. 1993;8(6):427-444. doi:10.2165/00002018-199308060-00004
44. Bindlish S, Presswala LS, Schwartz F. Lipodystrophy: Syndrome of severe insulin resistance. *Postgrad Med*. 2015;127(5):511-516. doi:10.1080/00325481.2015.1015927
45. Nimri R, Nir J, Phillip M. Insulin Pump Therapy. *Am J Ther*. 2020;27(1):e30-e41. doi:10.1097/MJT.0000000000001097
46. Mudaliar S, Edelman SV. Insulin therapy in type 2 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001;30:935–82.
47. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. *J Diabetes Res*. 2018;2018:3086167. Published 2018 Mar 11. doi:10.1155/2018/3086167
48. Tuttolomondo A., Maida C., Pinto A. Diabetic foot syndrome as a possible cardiovascular marker in diabetic patients. *Journal of Diabetes Research*. 2015;2015:12. doi: 10.1155/2015/268390.268390
49. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet*. 2007;369(9575):1823-1831. doi:10.1016/S0140-6736(07)60821-6
50. Kasper, D. L., & Harrison, T. R. *Harrison's principles of internal medicine*. 20. izd. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2018.
51. Trachtenbarg DE. Diabetic ketoacidosis. *Am Fam Physician*. 2005;71(9):1705-1714.

52. Westerberg DP. Diabetic ketoacidosis: evaluation and treatment. *Am Fam Physician*. 2013;87(5):337-346.
53. Milanesi A, Weinreb JE. Hyperglycemic Hyperosmolar State. [Updated 2018 Aug 1]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278976/>
54. Kautzky-Willer A., Harreiter J., Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Reviews*. 2016;37(3):278–316. doi: 10.1210/er.2015-1137.
55. Papatheodorou K, Papanas N, Banach M, Papazoglou D, Edmonds M. Complications of Diabetes 2016. *J Diabetes Res*. 2016;2016:6989453. doi:10.1155/2016/6989453
56. Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight*. 2017;2(14):e93751. Published 2017 Jul 20. doi:10.1172/jci.insight.93751
57. Stitt AW, et al. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2016;51:156–186. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.08.001
58. Corcóstegui B, Durán S, González-Albarrán MO, et al. Update on Diagnosis and Treatment of Diabetic Retinopathy: A Consensus Guideline of the Working Group of Ocular Health (Spanish Society of Diabetes and Spanish Vitreous and Retina Society). *J Ophthalmol*. 2017;2017:8234186. doi:10.1155/2017/8234186
59. Varghese RT, Jialal I. Diabetic Nephropathy. [Updated 2020 Mar 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534200/>
60. Lim AKh. Diabetic nephropathy - complications and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:361-381.

61. Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. *Postgrad Med J*. 2006;82(964):95-100. doi:10.1136/pgmj.2005.036137
62. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol*. 2012;11(6):521-534. doi:10.1016/S1474-4422(12)70065-0
63. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, Abi Khalil C. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7839101. doi:10.1155/2017/7839101
64. Haffner S. M., Lehto S., Rönnemaa T., Pyörälä K., Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*. 1998;339(4):229–234. doi: 10.1056/NEJM199807233390404.
65. O'Donnell M. J., Xavier D., Liu L., et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *The Lancet*. 2010;376(9735):112–123. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.
66. Jia Q., Zhao X., Wang C., et al. Diabetes and poor outcomes within 6 months after acute ischemic stroke: The China national stroke registry. *Stroke*. 2011;42(10):2758–2762. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.621649.
67. Lange S., Diehm C., Darius H., et al. High prevalence of peripheral arterial disease and low treatment rates in elderly primary care patients with diabetes. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2004;112(10):566–573. doi: 10.1055/s-2004-830408.
68. Pendsey SP. Understanding diabetic foot. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2010;30(2):75-79. doi:10.4103/0973-3930.62596

69. Amin N, Doupis J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the "foot at risk" to the novel diabetic ulcer treatment modalities. *World J Diabetes*. 2016;7(7):153-164. doi:10.4239/wjd.v7.i7.153
70. Buschur E, Stetson B, Barbour LA. Diabetes In Pregnancy. [Updated 2018 Jan 17]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279010/>
71. Handwerger, S. and M. Freemark, The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2000. 13(4): p. 343-56.
72. Abourawi FI. Diabetes mellitus and pregnancy. *Libyan J Med*. 2006;1(1):28-41. Published 2006 Jul 4. doi:10.4176/060617
73. Farrell T, Neale L, Cundy T. Congenital anomalies in the offspring of women with type 1, type 2 and gestational diabetes. *Diabetic med*. 2002;19:322–326.
74. Alfadhli EM. Gestational diabetes mellitus. *Saudi Med J*. 2015;36(4):399-406. doi:10.15537/smj.2015.4.10307
75. HAPO Study Cooperative Research Group. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358:1991–2002.
76. Tabish SA. Is Diabetes Becoming the Biggest Epidemic of the Twenty-first Century?. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2007;1(2):V-VIII.

15. ŽIVOTOPIS

Mislav Krmpotić rođen je 16. lipnja 1995. u Rijeci. U Rijeci završava Osnovnu školu Gornja Vežica. U istome gradu upisuje opći smjer u Prvoj sušačkoj hrvatskoj gimnaziji, koju završava 2014. kao učenik generacije. Iste godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. U akademskim godinama 2014./2015. i 2016./2017. nagrađen je Dekanovom nagradom za izvrsnost.