

# BeAM vrijednost u inzulin naivnih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenih s dvije vrste bazalnih inzulina i njegovo značenje za inteziviranje inzulinske terapije

---

Hodžić, Sven

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:536316>

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

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



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Sven Hodžić**

**BeAM VRIJEDNOST U INZULIN NAIVNIH BOLESNIKA SA  
ŠEĆERNOM BOLEŠĆU TIP 2 LIJEČENIH S DVIJE VRSTE  
BAZALNIH INZULINA I NJEGOVO ZNAČENJE ZA  
INTENZIVIRANJE INZULINSKE TERAPIJE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2019. /2020.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Mladen Krnić, dr. med.**

**Split, srpanj 2020. godine**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Sven Hodžić**

**BeAM VRIJEDNOST U INZULIN NAIVNIH BOLESNIKA SA  
ŠEĆERNOM BOLEŠĆU TIP 2 LIJEČENIH S DVIJE VRSTE  
BAZALNIH INZULINA I NJEGOVO ZNAČENJE ZA  
INTENZIVIRANJE INZULINSKE TERAPIJE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina 2019. /2020.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Mladen Krnić, dr. med.**

**Split, srpanj 2020. godine**

## Sadržaj

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD.....   | 1  |
| 1.1. Definicija šećerne bolesti .....                  | 2  |
| 1.2. Epidemiologija šećerne bolesti.....               | 2  |
| 1.3. Etiologija i klasifikacija šećerne bolesti.....   | 3  |
| 1.4. Patologija i patofiziologija šećerne bolesti..... | 5  |
| 1.5. Klinička slika šećerne bolesti.....               | 8  |
| 1.6. Dijagnostika šećerne bolesti.....                 | 8  |
| 1.7. Komplikacije šećerne bolesti .....                | 10 |
| 1.7.1. Akutne komplikacije.....                        | 10 |
| 1.7.2. Kronične komplikacije .....                     | 12 |
| 1.8. Liječenje šećerne bolesti .....                   | 15 |
| 1.8.1. Opće napomene .....                             | 15 |
| 1.8.2. Nefarmakološke mjere.....                       | 16 |
| 1.8.3. Peroralni antidijabetici.....                   | 18 |
| 1.8.4. Injektivna farmakološka terapija .....          | 19 |
| 1.9. Degludec i glargin U-300.....                     | 22 |
| 1.10. BeAM.....  | 23 |
| 2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....                              | 24 |
| 3. MATERIJALI I METODE.....                            | 26 |
| 3.1. Ispitanici.....                                   | 27 |
| 3.2. Vrsta i trajanje studije .....                    | 27 |
| 3.3. Metode i uzorkovanje podataka .....               | 28 |
| 3.4. Statistička obrada .....                          | 29 |
| 4. REZULTATI.....                                      | 30 |
| 5. RASPRAVA.....                                       | 37 |
| 6. ZAKLJUČCI .....                                     | 41 |
| 7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....                      | 43 |
| 8. SAŽETAK.....  | 49 |
| 9. SUMMARY.....  | 52 |
| 10. ŽIVOTOPIS.....                                     | 55 |

## **Popis kratica**

### **A**

ACE - angiotenzin konvertirajući enzim (*eng. angiotensin converting enzyme*)

ARB - blokator angiotenzinskih receptora (*eng. angiotensin receptor blocker*)

### **B**

BDP - bruto društveni proizvod

BOT - oralna terapija potpomognuta bazalnim inzulinom (*eng. basal insulin enhanced oral therapy*)

### **D**

DPP4 - dipeptil peptidaza 4

### **G**

GAD 65 - glutamat dekarboksilaza 65

GLP1 - peptid sličan glukagonu 1 (*eng. glucagone like peptide 1*)

### **H**

HbA1c - hemoglobin A1c

### **I**

IL-6 - interleukin 6

### **L**

LADA - latentni autoimuni dijabetes u odraslih (*eng. latent autoimmune diabetes in adults*)

### **M**

MODY - adultni dijabetes u mladih (*eng. maturity onset diabetes of the young*)

### **O**

OGTT - oralni test opterećenja glukozom (*eng. oral glucose tolerance test*)

### **S**

SGLT2 - natrij-glukoza kotransporter 2 (*eng. sodium-glucose cotransporter 2*)

### **T**

TNF  $\alpha$  - čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$  (*eng. tumor necrosis factor  $\alpha$* )

*Zahvaljujem se svom mentoru, doc.dr.sc. Mladenu Krniću, na velikodušnoj pomoći u izradi ovog diplomskog rada.*

*Također, zahvaljujem se svojim roditeljima i sestri za neizmjernu potporu tijekom cijelog mog školovanja.*

*Hvala mojim prijateljima i kolegama koji su mi olakšali proces studiranja.*

*Hvala mojoj Dariji na bezrezervnoj podršci, strpljenju i savjetima.*

## **1. UVOD**

## 1.1. Definicija šećerne bolesti

Šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus*) stanje je kronične hiperglikemije obilježeno poremećenim metabolizmom ugljikohidrata, proteina i masti. Bolest je karakterizirana akutnim metaboličkim komplikacijama te kasnim komplikacijama na velikim i malim krvnim žilama, živcima te bazalnim membranama različitih tkiva. Nastanak ove bolesti povezujemo s apsolutnim ili relativnim manjkom inzulina, inzulinskom otpornošću te prekomjernim djelovanjem hormona sa suprotnim učinkom od inzulina. Pojam šećerne bolesti odnosi se na niz entiteta koji dijele određena obilježja, od kojih je najvažnija prisutnost povišene koncentracije glukoze u krvi (1). U razvijenim zemljama, šećerna bolest vodeći je uzrok kroničnog zatajenja bubrega, netraumatskih amputacija donjeg uda i sljepoće u odraslih. Također, značajan je čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti, a zbog povećane incidencije diljem svijeta, šećerna bolest predstavlja sve veći javnozdravstveni problem i postaje vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta (2).

## 1.2. Epidemiologija šećerne bolesti

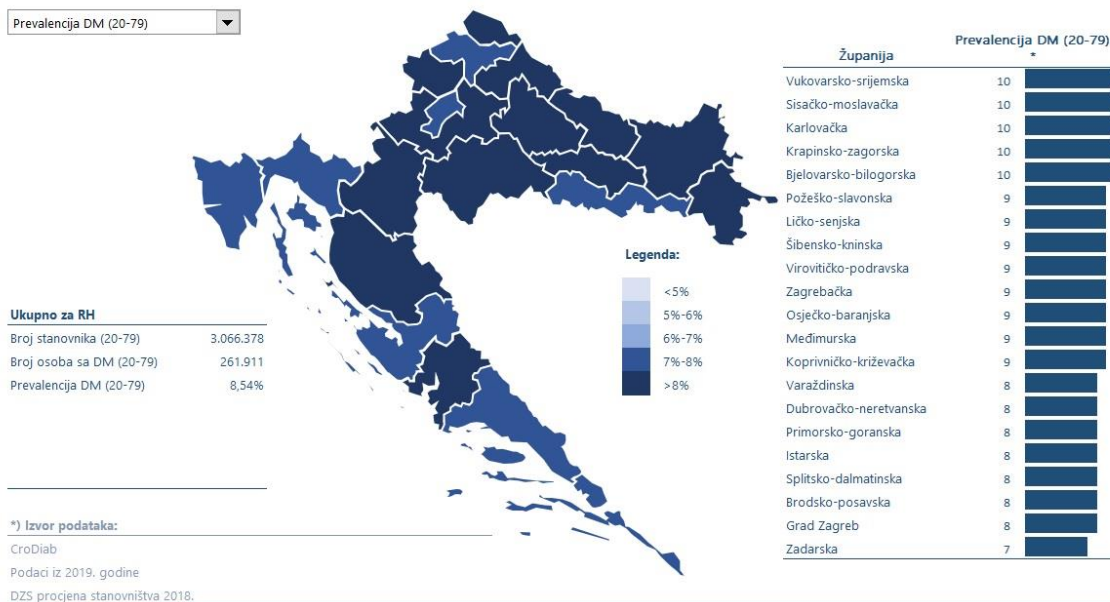
Šećerna bolest jedan je od vodećih svjetskih javnozdravstvenih problema. U 2019. godini, otprilike 463 milijuna odraslih (20-79 god.) bolovalo je od te bolesti, a procjenjuje se da će 2045. godine broj oboljelih iznositi 700 milijuna. Prevalencija šećerne bolesti povećava se u većini zemalja, dok čak 79 % oboljelih dolazi iz zemalja s niskim i srednjim BDP-om (bruto društveni proizvod). Smatra se da je u 2019. godini 1/5 ljudi starijih od 65 godina imalo šećernu bolest, dok u 232 milijuna ljudi nije dijagnosticirana. Preko 374 milijuna ljudi imalo je poremećenu toleranciju glukoze i bilo je u povećanom riziku za nastanak šećerne bolesti tipa 2. Iste godine više od 1,1 milijuna adolescenata i djece bolovalo je od šećerne bolesti tipa 1 diljem svijeta. Osim što je bila uzrokom 4,2 milijuna smrti u 2019. godini, šećerna bolest predstavlja i veliko financijsko opterećenje za zdravstvene sustave diljem svijeta. Naime, više od 760 milijardi američkih dolara potrošilo se na liječenje ove bolesti u 2019. godini, što iznosi oko 10 % svih zdravstvenih troškova za odrasle (3). U Hrvatskoj je 2019. godine bilo 315.298 ljudi oboljelih od šećerne bolesti, a broj oboljelih povećava se svake godine. Smatra se da je prava brojka oboljelih između 400.000 i 500.000 jer oko 40 % oboljelih nije imalo postavljenu dijagnozu. Šećerna bolest je u 2018. godini bila 4. uzrok smrti u Hrvatskoj s udjelom od 5,4%. Prevalencija šećerne bolesti po županijama u Hrvatskoj prikazana je na Slici 1 (4).



## ŠEĆERNA BOLEST U RH, 2019.

Odaberite pokazatelj:

Prevalencija DM (20-79) ▼



**Slika 1.** Prikaz prevalencije šećerne bolesti po županijama u Republici Hrvatskoj u 2019. godini (4).

### 1.3. Etiologija i klasifikacija šećerne bolesti

Većina pacijenata oboljelih od šećerne bolesti pripada dvjema kategorijama: *diabetes mellitus* tipa 1, koji je uzrokovan apsolutnim manjkom inzulina i *diabetes mellitus* tipa 2, koji je karakteriziran inzulinskom otpornošću s neadekvatnim kompenzatornim porastom izlučivanja inzulina. Žene koje u trudnoći razviju sliku šećerne bolesti pripadaju kategoriji oboljelih od *gestacijskog dijabetesa*, koji je svrstan u posebnu skupinu. Postoji i cijeli niz atipičnih i različitih vrsta šećerne bolesti, koji se svrstavaju zasebno u skupinu pod nazivom „drugi specifični tipovi“, a uzrokovani su raznim čimbenicima poput endokrinopatija, infekcija, lijekova, destrukcije gušterače ili genetskih defekata (5).

*Diabetes mellitus* tipa 1, nekoć poznat i kao „dijabetes ovisan o inzulinu“ i „juvenilni dijabetes“, zahvaća 5-10% ukupnog broja bolesnika oboljelih od šećerne bolesti. Nastaje kao posljedica staničnog autoimunog uništenja  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića gušterače. Marker tog autoimunog uništenja uključuju protutijela na inzulin, protutijela na stanice otočića gušterače, protutijela na glutamat dekarboksilazu 65 (GAD 65) te protutijela na tirozin fosfataze IA-2 i IA-2  $\beta$ . Smatra se da autoimuni proces koji dovodi do šećerne bolesti

tipa 1 ima višestruke genetske predispozicije na koje utječu okolišni čimbenici koji nisu dobro definirani (6).

*Diabetes mellitus* tipa 2, nekoć poznat i kao „dijabetes neovisan o inzulinu“ te „adultni dijabetes“, zahvaća 90-95% oboljelih od šećerne bolesti. Termin „dijabetes neovisan o inzulinu“ koristio se zbog toga što ovim bolesnicima nije neophodan inzulin u liječenju, barem u početku. U ovom tipu šećerne bolesti karakteristično je to što bolesnici imaju relativni manjak inzulina te što ne nalazimo autoimuno uništenje  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića gušterače. Za razliku od dijabetesa tipa 1, većina oboljelih je u određenoj mjeri pretila. Sama pretilost uzrokuje određeni stupanj otpornosti na inzulin. U ovih bolesnika mogu se naći normalne ili čak povišene razine inzulina, međutim, s obzirom na postojanje inzulinske otpornosti, one nisu dovoljne za održavanje normoglikemije. Rizik za obolijevanje od šećerne bolesti tipa 2 povećava se s godinama, porastom indeksa tjelesne mase te manjkom fizičke aktivnosti, a postoji i snažna genetska komponenta koja pridonosi razvoju ove bolesti (6).

Gestacijski dijabetes definira se kao bilo koji stupanj intolerancije glukoze koji se pojavio ili je prvi put prepoznat za vrijeme trudnoće. Ova definicija ne isključuje mogućnost da neprepoznata intolerancija glukoze ne datira prije početka trudnoće, pa je termin „hiperglikemija u trudnoći“ prikladniji za definiranje gestacijskog dijabetesa (7).

Skupina entiteta pod nazivom „drugi specifični tipovi“ obuhvaća cijeli niz raznih tipova šećernih bolesti, od kojih neki (prema dijelu autora) predstavljaju podtipove dijabetesa tipa 1 ili tipa 2. Primjerice, 20 % novorođenčadi koji su se zarazili rubella virusom preko majke u trudnoći razvijaju šećernu bolest tipa 1 pri rođenju. Različiti hormoni čije je djelovanje suprotno inzulinu (hormon rasta, kortizol, glukagon, katekolamini) mogu izazvati šećernu bolest kao posljedicu endokrinopatija koje uzrokuju pojačano lučenje tih hormona. Razne bolesti gušterače poput kroničnog pankreatitisa, tumora i traume gušterače, cistične fibroze te hemokromatoze mogu dovesti do pojave dijabetesa. Poznato je i da razni lijekovi poput beta blokatora, tiazidnih diuretika, flourokinolona, atipičnih antipsihotika i kortikosteroida mogu uzrokovati iatrogeno šećernu bolest. Šećerna bolest može biti uzrokovana genetskim defektima koji uzrokuju neonatalni dijabetes i adultni dijabetes u mladih (engl. *maturity onset diabetes of the young-MODY*) (5). Također, postoji poseban

entitet šećerne bolesti koji se naziva latentni autoimuni dijabetes odraslih (engl. *latent autoimmune diabetes of adults-LADA*), a koji je u osnovi podtip šećerne bolesti tipa 1 jer podrazumijeva postojanje protutijela protiv  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića gušterače, ali se manifestira kasnije u životu nego klasični tip 1 i ima značajno polaganiji nastup ovisnosti o inzulinu (8).

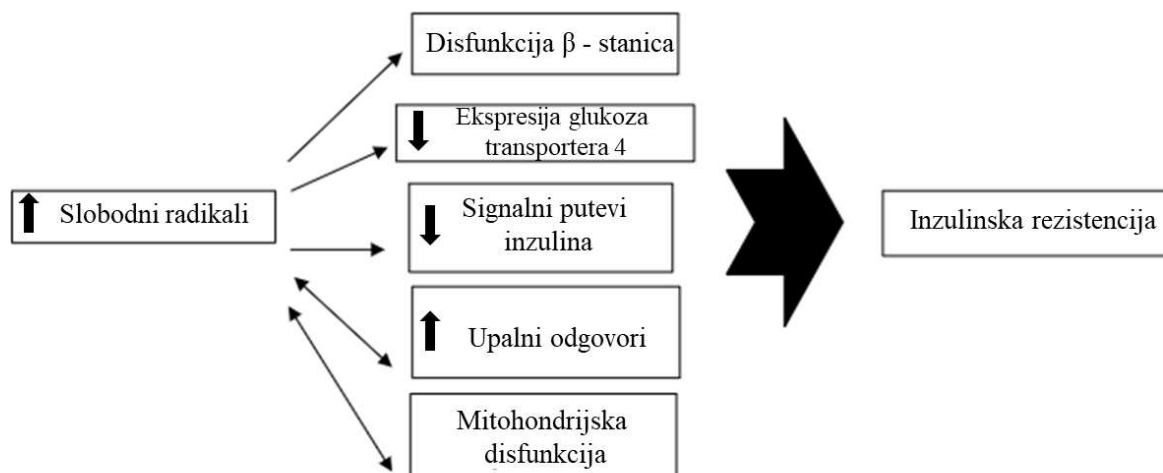
#### **1.4. Patologija i patofiziologija šećerne bolesti**

Osnovni proces koji dovodi do oštećenja  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića gušterače i posljedično do šećerne bolesti tipa 1 jest gubitak tolerancije limfocita T na vlastite antigene. Uzrok tog gubitka tolerancije može biti opstanak autoreaktivnog klona limfocita T u timusu, nepravilna funkcija regulatornih limfocita T ili neosjetljivost izvršnih limfocita T na regulatorne stanice. Sam proces koji dovodi do oštećenja  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića gušterače može se podijeliti u nekoliko patogenetskih cjelina, koje obuhvaćaju genetsku sklonost bolesti, utjecaj okoliša (virusna infekcija  $\beta$ -stanica), upalu Langerhansovih otočića (jaka infiltracija otočića limfocitima T) te naposljetku razaranje  $\beta$ -stanica (9, 10).

Podloga nastanka šećerne bolesti tipa 2 je kompleksna i uključuje međudjelovanje između više genetskih i okolišnih čimbenika koja rezultira progresivnim poremećajem koji se očituje inzulinskom otpornošću, poremećenom tolerancijom glukoze i disfunkcijom  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića gušterače. Prekomjerna tjelesna težina bitan je čimbenik koji pridonosi nastanku inzulinske otpornosti i poremećene tolerancije glukoze. Načini na koji prekomjerna tjelesna težina utječe na nastanak šećerne bolesti tipa 2 uključuju neravnotežu koncentracije hormona (hiperleptinemija, hiperglukagonemija i hipoadiponektinemija), povećanje koncentracije citokina (IL-6 (interleukin 6), TNF- $\alpha$  (faktor nekroze tumora  $\alpha$ )) i supresiju citokinske signalizacije. Nastanku inzulinske otpornosti, smanjenom izlučivanju inzulina i hiperglikemiji u šećernoj bolesti tipa 2 pridonosi i smanjenje koncentracije inkretina GLP-1 (peptid sličan glukagonu) u krvi. Kao odgovor na inzulinsku otpornost,  $\beta$ -stanice počinju pojačano lučiti inzulin kako bi održale euglikemiju. Kada  $\beta$ -stanice više ne mogu adekvatno kompenzirati inzulinsku otpornost pojačanim izlučivanjem inzulina, razvija se poremećena tolerancija glukoze s kliničkom slikom šećerne bolesti tipa 2. Čimbenici koji dovode do disfunkcije  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića gušterače uključuju glukotoksičnost, lipotoksičnost, oksidativni stres, upalu i formiranje nakupina amiloida (11).

Kliničke posljedice u šećernoj bolesti jednake su bez obzira koji je uzrok poremećaja metabolizma ugljikohidrata. Vodeći simptom je hiperglikemija, a kad koncentracija glukoze u plazmi premaši bubrežni prag za reapsorpciju glukoze (11 mmol/L), javlja se glukozurija (prisutnost glukoze u mokraći) koja dovodi do osmotske diureze. Sama osmotska diureza dovodi do stanične i izvanstanične dehidracije. U šećernoj bolesti poremećen je i metabolizam masti koji dovodi do pojačane lipolize (manjak inzulina pojačava aktivnost hormon osjetljive lipaze), povišenja koncentracije slobodnih masnih kiselina u plazmi te naposljetku povećane  $\beta$  oksidacije slobodnih masnih kiselina u jetri. Uslijed povišene  $\beta$  oksidacije slobodnih masnih kiselina pojačano se stvaraju ketonska tijela, a kako proizvodnja nadmašuje potrošnju ketonska tijela se nakupljaju u plazmi i uzrokuju metaboličku acidozu (dijabetičku ketoacidozu). Dijabetička ketoacidoza karakteristična je za šećernu bolest tipa 1, dok se u šećernoj bolesti tipa 2 znatno češće javlja hiperosmolarna koma bez ketoacidoze. Rijetko javljanje ketoacidoze u šećernoj bolesti tipa 2 objašnjava se postojanjem dovoljne količine endogenog inzulina koji inhibira lipolizu. Patofiziološki poremećaji u dijabetičkoj ketoacidozi dovode do brzog i dubokog disanja koje se naziva Kussmaulovo disanje, hiperkalcijemije, hiperkalijemije (iako je u organizmu prisutan ukupni manjak kalija) te povraćanja koje pogoršava dehidraciju i elektrolitnu neravnotežu. Ovi poremećaji, zbirno, mogu dovesti do kome i smrti. Metabolizam bjelančevina također je poremećen, pa je prisutna i smanjena sinteza i pojačan katabolizam bjelančevina, jer organizam stvara veću količinu supstrata za glukoneogenezu. Posljedica toga je slabljenje organizma, a u djece može dovesti do zaostajanja u rastu (12).

Oksidacijski stres jedan je od ključnih čimbenika u patofiziologiji inzulinske otpornosti i šećerne bolesti. On može pojačati inzulinsku neosjetljivost preko pet molekularnih mehanizama koji su prikazani na Slici 2 (13).



**Slika 2.** Oksidacijski stres potiče nastanak inzulinske otpornosti preko pet velikih molekularnih puteva (13).

U patofiziologiji šećerne bolesti tipa 1 i 2 kronična hiperglikemija dovodi do promjena u antioksidacijskim kapacitetima stanica što rezultira oksidacijskim stresom i posljedičnim staničnim oštećenjima. Naime, autofagija je antioksidacijski fiziološki proces u kojem se stanica rješava oštećenih organela i proteina te na taj način čuva stanicu od oksidacijskog stresa. Poremećaj autofagije dovodi do staničnog nakupljanja disfunkcionalnih organela poput mitohondrija. Mitohondrij je primarno mjesto nastanka reaktivnih spojeva kisika u stanici, a povećanje koncentracije tih spojeva nastaje kao posljedica poremećenog procesa autofagije te predstavlja jedan od mehanizama koji pridonosi nastanku inzulinske otpornosti (14).

Patofiziološka podloga gestacijskog dijabetesa uključuje više mehanizama. Sama trudnoća fiziološki ima dijabetogeni utjecaj zbog smanjenog izlučivanja inzulina, povećane koncentracije proinzulina, povećane razgradnje inzulina, povećanog izlučivanja hormona s antiinzulinskim utjecajem, lučenja placentalnih hormona koji imaju dijabetogeni utjecaj (humani placentalni laktogen) te smanjene osjetljivosti na inzulin. Ako je kompenzatorni hiperinzulinski odgovor na pogoršanu toleranciju glukoze u trudnoći nedovoljan, javlja se gestacijski dijabetes (15).

## 1.5. Klinička slika šećerne bolesti

Karakteristični simptomi koji se javljaju u manifestnoj fazi šećerne bolesti tipa 1 su: poliurija (pojačano mokrenje), polidipsija (pojačana žeđ), gubitak tjelesne težine te polifagija (pojačana glad). U određenih bolesnika uz karakteristične simptome javljaju se i noćna enureza (noćno mokrenje) te konstipacija (zatvor). U određenim slučajevima dijagnoza se postavi u asimptomatskoj fazi, a ponekad bolest tako brzo progredira da se dijagnoza postavi tek kad je osoba već razvila simptome dijabetičke ketoacidoze (16).

Šećerna bolest tipa 2 može se, slično šećernoj bolesti tipa 1, prezentirati klasičnim simptomima hiperglikemije koji uključuju polidipsiju, poliuriju, slabost, malaksalost, zamagljen vid i infekcije (najčešće genitalna kandidijaza). U nekim slučajevima hiperosmolarna neketonska koma u kojoj su pacijenti teško dehidrirani, pospani ili u nesvijesti može biti prva manifestacija šećerne bolesti tipa 2. Ponekad prvi simptomi šećerne bolesti tipa 2 mogu biti vezani uz kronične komplikacije te bolesti, a u preko 50 % bolesnika dijagnoza se postavi u asimptomatskoj fazi (17).

## 1.6. Dijagnostika šećerne bolesti

Dijagnostika šećerne bolesti u prošlosti se zasnivala isključivo na koncentraciji glukoze u plazmi, bilo mjerenjem koncentracije glukoze natašte, bilo mjerenjem koncentracije glukoze 2 sata nakon oralne konzumacije 75 grama glukoze (rastopljenih u 0,25 litara vode) u sklopu OGTT-a (test oralnog opterećenja glukozom). Uvođenjem A1c testa u kliničku praksu mjerenje glikiranog hemoglobina A1c (HbA1c) postaje komplementarno mjerenju razine glukoze u krvi u dijagnostici šećerne bolesti. Prednosti A1c testa u usporedbi s mjerenjem trenutne razine glukoze u krvi su veća praktičnost (nije potrebno da pacijent bude natašte) te manji utjecaj dnevnih kolebanja glikemije u sklopu perioda stresa ili infekcije na konačni rezultat. Mane mjerenja glikiranog hemoglobina A1c su nedostupnost tog testa u siromašnijim regijama svijeta te nepotpuna korelacija između HbA1c koncentracije i prosječne koncentracije glukoze u krvi nekih pojedinaca. Bitno je napomenuti da koncentracija HbA1c može varirati ovisno o narodnosti ispitanika, ali i u nekih ljudi s određenim vrstama anemija i hemoglobinopatija. Zbog toga što HbA1c vrijednost korelira s prosječnom koncentracijom glukoze u krvi prethodnih 8 do 12 tjedana, u provjeri kvalitete samokontrole glikemije u već dijagnosticiranih bolesnika sa šećernom

bolešću HbA1c test je pouzdaniji od mjerenja trenutačne koncentracije glukoze u krvi (18, 19).

Dijagnoza šećerne bolesti postavlja se ako je uz odgovarajuću kliničku sliku koncentracija HbA1c  $\geq 6.5$  %, koncentracija glukoze u krvi natašte  $\geq 7.0$  mmol/L, te ako je koncentracija glukoze u krvi  $\geq 11.1$  mmol/L u testu tolerancije oralnog opterećenja glukozom od 75 grama rastopljenih u 0,25 litara vode ili glikemijom većom od 11,1 mmol/L izmjenom u bilo kojem trenutku. Interpretacija dijagnostičkih testova šećerne bolesti prikaza je u Tablici 1. Nepotkrijepljenost nalaza primjerenom kliničkom slikom iziskuje potrebu za ponavljanjem ili promjenom testa u sklopu dijagnostike šećerne bolesti (20).

**Tablica 1.** Interpretacija dijagnostičkih testova šećerne bolesti (20).

| Stanje   | Test  |
|--|---|
| <b>Predijabetes (poremećena tolerancija glukoze)</b> | Koncentracija glukoze u plazmi $> 5,6$ mmol/L, a $< 6,9$ mmol/L<br>ili<br>Koncentracija glukoze u plazmi 2 sata nakon testa tolerancije oralnog opterećenja glukozom od 75 grama rastopljenih u 0,25 litara vode $> 7,8$ mmol/L, a $< 11$ mmol/L<br>ili<br>HbA1c $> 5,7$ %, a $< 6,4$ %   |
| <b>Dijabetes</b>                                     | HbA1c $\geq 6,5$ %<br>ili<br>Koncentracija glukoze u krvi natašte (najmanje 8 sati nakon prethodnog obroka) $\geq 7$ mmol/L<br>ili<br>Koncentracija glukoze u krvi 2 sata nakon testa tolerancije oralnog opterećenja glukozom od 75 grama rastopljenih u 0,25 litara vode $\geq 11,1$ mmol/L<br>ili<br>Klasični simptomi hiperglikemije s nalazom koncentracije glukoze $\geq 11,1$ mmol/L u bilo kojem trenutku |

Potvrda dijagnoze gestacijskog dijabetesa obavlja se testom tolerancije oralnog opterećenja glukozom od 75 grama rastopljenih u 0,25 litara vode prema preporuci Svjetske zdravstvene organizacije. Nalaz vrijednosti glukoze  $\geq 7,8$  mmol/L u plazmi venske krvi ili  $\geq 8,9$  mmol/L u plazmi kapilarne krvi 2 sata nakon opterećenja glukozom potvrđuje dijagnozu gestacijskog dijabetesa (15).

## 1.7. Komplikacije šećerne bolesti

Šećerna bolest povezana je s pojavom niza komplikacija koje možemo podijeliti na akutne i kronične.

### 1.7.1. Akutne komplikacije

U akutne komplikacije šećerne bolesti spadaju dijabetička ketoacidoza, hiperosmolarno neketotičko stanje, *laktacidoza* uzrokovana metforminom te hipoglikemija. Ako se pri pojavi akutnih komplikacija pravovremeno ne intervenira može doći do napredovanja u komu i smrt (21, 22).

Dijabetička ketoacidoza i hiperosmolarno neketotičko stanje najozbiljnije su i životno ugrožavajuće hiperglikemične komplikacije šećerne bolesti. Iako se oba entiteta mogu javiti u šećernoj bolesti tipa 1 i 2, dijabetička ketoacidoza znatno je učestalija u šećernoj bolesti tipa 1, a hiperosmolarno neketotičko stanje u šećernoj bolesti tipa 2. Važno je naglasiti da značajke oba poremećaja mogu postojati istovremeno u istog pacijenta. Bolesnik s dijabetičkom ketoacidozom prezentira se iscrpljenošću te klasičnim simptomima hiperglikemije: poliurijom, polidipsijom i gubitkom tjelesne težine. Česti su i gastrointestinalni simptomi poput mučnine, povraćanja te difuzne abdominalne boli. Neki bolesnici iskuse i neurološke simptome poput letargije, stupora i gubitka svijesti. Pri pregledu takvih pacijenata mogu se utvrditi znakovi dehidracije poput oslabljenog turgora kože, suhих mukoznih membrana, tahikardije i hipotenzije. Također, vrlo često je prisutno i Kussmaulovo disanje te zadržavanje na aceton. Laboratorijski nalazi u dijabetičkoj ketoacidozi uključuju hiperglikemiju, metaboličku acidozu s povećanim anionskim manjkom i povišenu koncentraciju ketonskih tijela u krvi i mokraći. Ovisno o stupnju acidoze i posljedičnom padu koncentracije bikarbonata u krvi dijabetičku ketoacidozu dijelimo na blagu, umjerenu te tešku. Znakovi hiperosmolarnog neketotičkog stanja uključuju poliuriju, polidipsiju, zamagljen vid i progresivno pogoršanje mentalnog statusa. Tipičan pacijent u kojeg se javlja ovaj patološki entitet obično je stariji od 60 godina koji pokazuje znakove akutne infekcije ili neke druge akutne bolesti koja je bila podloga nastanku ovog stanja. Fizikalni znakovi pacijenta s hiperosmolarnim neketotičkim stanjem slični su kao i u pacijenta s dijabetičkom ketoacidozom. Načela liječenja akutnih hiperglikemičnih komplikacija šećerne bolesti podrazumijevaju korekciju volumena, hiperglikemije, hiperosmolarnosti, neravnoteže elektrolita, ketonemije te identificiranje i liječenje precipitirajućih čimbenika (23).



Iako je metformin početni lijek izbora u farmakološkom liječenju šećerne bolesti tipa 2, određeni pacijenti ga ne bi smijeli primati zbog rizika od razvoja metforminom uzrokovane laktacidoze. Farmakološka podloga ove komplikacije leži u činjenici da metformin inhibira mitohondrijsku respiraciju u jetri te tako uzrokuje nakupljanje laktata u plazmi. Međutim, da bi došlo do razvoja ove komplikacije potrebna je pojava predležućeg stanja koje ometa normalan metabolizam laktata (ciroza, sepsa, kongestivno zatajenje srca, poremećena bubrežna funkcija) (24). Kad pacijent razvije znakove metforminom uzrokovane laktacidoze, potrebno je odmah prekinuti davanje metformina te započeti liječenje intravenskom nadoknadom tekućine i bikarbonatima. Ako se nastanak ove komplikacije nije prepoznao na vrijeme, može doći do razvoja šoka, te se u liječenju primjenjuje mehanička ventilacija, kardiovaskularna potpora te hemodijaliza (25). Bitno je napomenuti da postoji i laktacidoza neovisna o metforminu koja se javlja u stanjima izražne tkivne hipoksije (infarkt miokarda, kardiogeni šok, teška sepsa). Za razliku od metforminom uzrokovane laktacidoze, ona nije svojstvena dijabetičarima, ali osobe koje boluju od dijabetesa (naročito tipa 2) u povećanom su riziku za razvitak hipoksičnih kardiovaskularnih komplikacija koje su uzrok ove vrste laktacidoze (26).

Osim prethodno navednih akutnih komplikacija šećerne bolesti, potencijalno smrtonosna komplikacija može biti i *hipoglikemija*. Hipoglikemija, koja je najčešća akutna komplikacija u dijabetesu, definira se kao koncentracija glukoze niža od 3,9 mmol/L, ali se simptomi i znakovi hipoglikemije ne javljaju u svih pacijanata dok koncentracija glukoze ne padne < 3 mmol/L. Manifestacije hipoglikemije možemo podijeliti na neuroglikopenične i autonomne. Neuroglikopenični simptomi koji obuhvaćaju promjene ponašanja, zbunjenost, umor, napadaje, komu te potencijalnu smrt, posljedica su direktnog manjka glukoze u središnjem živčanom sustavu. Autonomni znakovi posljedica su reakcije autonomnog živčanog sustava na hipoglikemiju i mogu biti adrenergički (tremor, palpitacije, anksioznost) i kolinergički (znojenje, glad, parestezije). Najčešći uzrok hipoglikemične krize u bolesnika oboljelih od šećerne bolesti su lijekovi za liječenje šećerne bolesti poput meglitinida, derivata sulfonilureje i inzulina. Hipoglikemičnu krizu potrebno je što ranije prepoznati te adekvatno liječiti. Za pacijente koji su pri svijesti, može se dati voćni sok, šećer ili drugi ugljikohidratni obrok, ali ako je pacijent u nesvijesti potrebno je dati jednokratnu dozu od 1 miligrama glukagona intramuskularnom injekcijom, a u bolničkim uvjetima intravenskom primjenom

dekstroze, a potom infuzijom glukoze.. Nakon što smo postigli euglikemiju, kasnije je možemo održavati pripravcima hrane koji sadrže složene izvore ugljikohidrata (27).

### 1.7.2. Kronične komplikacije

Kronične komplikacije šećerne bolesti dijelimo na mikrovaskularne i makrovaskularne. Najvažnije *mikrovaskularne komplikacije* obuhvaćaju nefropatiju, retinopatiju i neuropatiju, dok se pod najvažnije *makrovaskularne komplikacije* ubrajaju moždani udar, kardiovaskularna bolest te bolest perifernih arterija. Sindrom dijabetičkog stopala obuhvaća oba tipa vaskularnih komplikacija i definiramo ga kao stopalo u oboljelih od šećerne bolesti koje ima povećani rizik za nastanak patoloških posljedica poput infekcije, ulceracije i oštećenja dubokih tkiva čija patogeneza obuhvaća bolest perifernih arterija i dijabetičku neuropatiju. Ovaj sindrom razlog je visoke prevalencije amputacija donjeg uda u oboljelih od šećerne bolesti. Posebnoj skupini komplikacija pripadaju povećana sklonost infekcijama, dentalnim bolestima i komplikacije u trudnica koje imaju gestacijski dijabetes (28).

*Dijabetička nefropatija* kronična je mikrovaskularna komplikacija šećerne bolesti koja se očituje mikroalbuminurijom i progresivnim zatajenjem bubrežne funkcije te je vodeći uzrok kroničnog bubrežnog zatajenja u razvijenim zemljama (29). Jedan od najvažnijih čimbenika koji čine patofiziološku podlogu dijabetičke nefropatije je pojačana neenzimska glikacija bjelančevina, proces u kojem se glukoza veže na proteine bez utjecaja enzima što posljedično dovodi do mikroangiopatije (12). U bubregu nastaju promjene glomerula koje uključuju zadebljanje bazalne membrane, difuznu mezangijsku sklerozu, nodularnu glomerulosklerozu te sklerozu krvnih žila (aterosklerozu i arteriolosklerozu), a povećana je i učestalost pijelonefritisa (9). Najbolja terapija dijabetičke nefropatije je prevencija koja se postiže adekvatnom kontrolom glikemije, lipidemije i krvnog tlaka (korištenjem ACE (angiotenzin konvertirajući enzim) inhibitora i/ili ARB-a (blokator angiotenzinskih receptora)). Nažalost, kad bubreg zataji hemodijaliza i transplatacija jedine su terapijske opcije (30).

Šećerna bolest najčešći je uzrok sljepoće u ljudi od 25 do 65 godina. Okularne komplikacije šećerne bolesti uključuju *dijabetičku retinopatiju*, neovaskularizaciju šarenice,

glaukom, kataraktu i mikrovaskularne abnormalnosti optičkog živca. Što se dijabetičke retinopatije tiče, ona je primarno bolest mrežnične mikrovaskulature koja obuhvaća začepljenje mrežničnih kapilara, trombozu i ishemiju. U šećernoj bolesti tipa 1 vaskularne promjene mrežnice zahvaćaju periferiju te podrazumijevaju retinalnu ishemiju i retinalnu neovaskularizaciju. Stražnji pol najčešće je mjesto nastanka vaskularnih promjena mrežnice u šećernoj bolesti tipa 2, a među njih ubrajamo mikroaneurizme, makularni edem i kapilarno curenje. Sljepoća nastaje zbog makularnog edema ili ishemije, krvarenja u staklasto tijelo ili traksijske ablacije retine. Najčešći uzrok sljepoće je makularni edem (31). Kao i u dijabetičkoj nefropatiji, najbolja „terapija“ dijabetičke retinopatije je prevencija, a kad dođe do pojave same bolesti, terapija izbora je laserska fotokoagulacija. U slučaju makularnog edema uz fotokoagulaciju primjenjuje se i terapija okularnim injekcijama tvarima protiv čimbenika rasta vaskularnog endotela (30).

*Dijabetička polineuropatija* najčešća je kronična komplikacija šećerne bolesti i javlja se gotovo u polovici oboljelih. Štoviše, vodeći je uzrok invalidnosti jer (među ostalim uzrocima) dovodi do ulceracija na stopalima, amputacija donjeg uda, poremećenog hodanja te ozljeda povezanih s padom. Šećerna bolest dovodi do raznih vrsta neuropatija poput kranijalne neuropatije, autonomne neuropatije, mononeuropatije, mononeuritis multipleksa, neuropatične kaheksije, radikulopleksus neuropatije i neuropatije uzrokovane liječenjem šećerne bolesti. Unatoč tome, dijabetička polineuropatija čini 75% svih neuropatija. Dijabetičku polineuropatiju definiramo kao simetričnu osjetnomotoričku polineuropatiju uzrokovanu metaboličkim i mikrovaskularnim promjenama koje su posljedica kronične hiperglikemije. Osjetni simptomi početno se javljaju na nožnim palcima i stopalima, zatim na ostalim dijelovima donjih udova te kasnije na šakama i rukama. Distribucija osjetnih simptoma kolokvijalno se naziva uzorkom „rukavica i čarapa“. Pod te simptome ubrajamo gubitak osjeta boli, osjećaj trnjenja, pečenja, „probadanja iglama“, „električnih šokova“, alodiniju (javljanje boli na podražaj koji normalno ne uzrokuje bol) i hiperalgeziju (povećanje osjetljivosti na bol). Dijagnozu možemo postaviti ako su pozitivna dva ili više navedena kriterija: neuropatska bol (alodinija i hiperalgezija), smanjenje osjeta distalnih dijelova udova i smanjenje ili odsutnost refleksa na gležnjevima. Agresivna kontrolna glikemije dokazano smanjuje rizik za nastanak dijabetičke polineuropatije u šećernoj bolesti tipa 1, dok se u šećernoj bolesti tipa 2 u smanjenju rizika za nastanak polineuropatije, uz kontrolu glikemije, naglasak stavlja na smanjenje pretilosti i adekvatno liječenje hipertenzije i dislipidemije. Najčešći simptom dijabetičke polineuropatije zbog kojeg se pacijenti javljaju liječniku je bol

koja se liječi tricikličkim antidepresivima i antikonvulzivima. Osim boli, pojava ulkusa na stopalima i ozljede povezane s padovima su, također, vrlo česte manifestacije dijabetičke polineuropatije koje je potrebno adekvatno liječiti (32).

Pojačana sklonost infekcijama još je jedan od značajnih uzroka morbiditeta i mortaliteta u oboljelih od šećerne bolesti. Osim pojačane sklonosti infekcijama poput osteomijelitisa, pijelonefritisa, cistitisa, celulitisa, sepse, peritonitisa i upale pluća, oboljeli od šećerne bolesti imaju i veći rizik razvijanja komplikacija i umiranja od infekcija. Prevalencija oboljevanja od rijetkih infekcija poput emfizematoznog pijelonefritisa, emfizematoznog kolecistitisa ili rinocerebralne mukormikoze veća je u oboljelih od šećerne bolesti. Infekcije određenim bakterijama kao što su *Staphylococcus aureus* i *Mycobacterium tuberculosis* češće su u bolesnika oboljelih od šećerne bolesti, a veći je i rizik od bakterijemije uzrokovan nekim bakterijama poput *Streptococcus pneumoniae* (33). Mehanizam infektivnih komplikacija objašnjava se pojačanom glikacijom imunoglobulina što vodi do gubitka njihove funkcije te smanjenjem granulocitne sposobnosti fagocitoze mikroorganizama kao rezultat kronične hiperglikemije u oboljelih od šećerne bolesti (34).

Infarkt miokarda, moždani udar i bolest perifernih arterija pripadaju makrovaskularnim komplikacijama šećerne bolesti. Ti patološki entiteti nisu specifični za šećernu bolest, ali imaju veću prevalenciju i u prosjeku se javljaju ranije u oboljelih od šećerne bolesti. Uzroke ovih komplikacija nalazimo u dijabetičkoj arteriopatiji koja je povezana s disfunkcijom endotela, aterosklerozom, hiperkoagulabilnošću krvi, promjenama u krvnom protoku i abnormalnostima trombocita. Oboljeli od šećerne bolesti tipa 2 često pate i od hipertenzije koja pridonosi nastanku makrovaskularnih komplikacija. Kao i u prethodno navedenim komplikacijama, ključ terapije makrovaskularnih incidenata je prevencija koja se postiže dobrom kontrolom glikemije, krvnog tlaka i lipidemije. Idealno bi bilo da se krvni tlak regulira ACE inhibitorima i/ili ARB-ima a u sekundarnoj prevenciji navedenih komplikacija pacijent bi trebao uzimati antitrombocitne lijekove poput aspirina i klopidogrela (35).

Bolest *dijabetičkog stopala* složena je komplikacija šećerne bolesti koja obuhvaća više mehanizama. Bolest perifernih arterija, dijabetička polineuropatija, poremećaji statičkog i dinamičkog opterećenja stopala uzrokovani atrofijom mišića noge uslijed motorne neuropatije te povećana sklonost infekcijama zajednički dovode do sindroma dijabetičkog

stopala. Taj sindrom rezultira pojavom dijabetičkih ulkusa na dijelovima stopala koji su izloženi pritisku. Smatra se da dijabetička ulceracija stopala prethodi 85% amputacija donjih udova što dovoljno govori o značaju prevencije i kvalitetnog liječenja ove bolesti. Prevencija se provodi regulacijom glikemije, a liječenje se dijeli na konzervativno i kiruško. Konzervativno obuhvaća liječenje sustavnih bolesti, primjenu adekvatnog zavojnog materijala te rasterećenje stopala primjenom specijalne obuće. Kiruško liječenje sastoji se od debridmana rane, korekcije deformiteta stopala, revaskularizacije, rekonstrukcije slobodnim kožnim transplatatima ili režnjevima te u krajnjem slučaju amputacije (34, 36).

## **1.8. Liječenje šećerne bolesti**

### **1.8.1. Opće napomene**

Ciljevi liječenja šećerne bolesti uključuju smanjenje simptoma hiperglikemije, smanjenje rizika za nastanak dugoročnih komplikacija i omogućavanje normalne kvalitete života pacijenta. Kako bi ostvario zadane ciljeve liječenja, liječnik mora odrediti optimalnu razinu glikemije koju želi postići za svakog pacijenta, omogućiti tom pacijentu adekvatnu edukaciju i lijekove da bi postigao željenu razinu glikemije te pratiti nastanak i liječiti komplikacije šećerne bolesti. Opće smjernice sveobuhvatne medicinske skrbi za pacijente sa šećernom bolešću prikazane su u Tablici 2. Simptomi hiperglikemije nestaju smanjenjem koncentracije glukoze u krvi ispod 11,1 mmol/L tako da se liječnik primarno fokusira na omogućavanje normalne kvalitete života pacijenta te smanjenje rizika za nastanak dugoročnih komplikacija. Metode liječenja šećerne bolesti može se podijeliti na nefarmakološke i farmakološke. U nefarmakološke metode ubrajaju se tjelesna aktivnost, dijeta i praćenje kontrole glikemije, dok farmakološkim metodama pripadaju lijekovi za snižavanje razine glukoze u krvi (37).

**Tablica 2.** Smjernice sveobuhvatne medicinske skrbi za pacijente sa šećernom bolešću (37).

|  |
|--|
| • Optimalna i individualizirana kontrola glikemije   |
| • Samokontroliranje razine glukoze u krvi  |
| • HbA1c testiranje (2 - 4 puta godišnje)   |
| • Edukacija pacijenta o samoliječenju šećerne bolesti (1 put godišnje)   |
| • Medicinska nutritivna terapija i edukacija o nutritivnoj terapiji (1 put godišnje)                               |
| • Pregled oftalmologa (1 - 2 puta godišnje)  |
| • Pregled stopala (1 - 2 puta godišnje pregled liječnika, svakodnevni samopregled pacijenta)                       |
| • Probir na dijabetičku nefropatiju (1 put godišnje)   |
| • Kontrola krvnog tlaka (4 puta godišnje)  |
| • Kontrola lipidnog profila i serumskog kreatinina (potrebno procijeniti glomerularnu filtraciju) (1 put godišnje) |
| • Cijepljenje protiv gripe, hepatitisa B i pneumokoka  |
| • Evaluacija potrebe za antitrombotičnom terapijom   |

### 1.8.2. Nefarmakološke mjere

Uzimajući u obzir činjenicu da nastanak komplikacija šećerne bolesti korelira s razinom glikemije, bilo bi poželjno da koncentracija glukoze u krvi pacijenta bude unutar normalnih vrijednosti. Nažalost, održavanje euglikemije kroz duže vremenske periode u oboljelih od šećerne bolesti može biti izuzetno zahtjevno. Neovisno o razini hiperglikemije, poboljšanje u kontroli razine glukoze u krvi smanjuje rizik za nastanak dugoročnih komplikacija šećerne bolesti. Kad se određuju optimalne vrijednosti glikemije (koristeći parametar HbA1c) moramo koristiti individualizirani pristup tako da HbA1c vrijednost bude što bliža normalnoj, ali bez rizika za nastanak značajne hipoglikemije. U većini slučajeva bilo bi poželjno da je HbA1c < 7%, a u mladim odraslim ljudima sa šećernom bolešću i bez značajnih komplikacija HbA1c vrijednost bi trebala iznositi  $\leq 6.5$  %. Više vrijednosti HbA1c prihvatljive su u jako mladim, starijima i bolesnicima sa značajnim komorbiditetima. Primjerice, zadovoljavajući HbA1c u starijih bolesnika s multiplim kroničnim bolestima može biti i 8% (37). Nedavna istraživanja dokazala su da sustavi koji kontinuirano prate razinu glukoze u krvi značajno smanjuju rizik od hipoglikemije u oboljelih od šećerne bolesti tipa 1 (38).

Najuspješnija nutritivna strategija za prevenciju i liječenje šećerne bolesti tipa 2 je ona koja je individualizirana, a uzima u obzir kulturu pojedinca, dostupnost hrane te osobne preference, ali i slijedi preporuke o potrebi raznolikosti prehrane. Dijete s ekstremnim kalorijskim ograničenjima i zabranom konzumiranja određenih tipova hrane mogu kratkoročno pridonijeti smanjenju tjelesne težine, no one nisu dugoročno održive. Idealna dijeta trebala bi biti provediva kroz duži vremenski period ili doživotno i osigurati adekvatnu količinu nutrijenata i energije kako bi se održala idealna tjelesna težina, stabilizirala razina glukoze u krvi i održao optimalan lipidni profil pojedinca. Potrebno je unositi dovoljnu količinu voća (oprez da količina voća ne bude prevelika) i povrća, povećati unos neprerađenih žitarica s visokom koncentracijom vlakana te ulja s niskim sadržajem zasićenih masnih kiselina, koristiti ribu i niskomasne mliječne proizvode kao izvore proteina te ograničiti unos visoko prerađene hrane. Smanjenje tjelesne težine mora biti prioritet, posebice redukcija visceralne masnoće, budući da visceralna pretilost pridonosi značajnom povećanju inzulinske otpornosti i napretku komplikacija u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 (39). Osobe koje boluju od šećerne bolesti tipa 1 trebaju prakticirati dijetu koja se temelji na prilagođavanju inzulina njihovom dnevnom unosu ugljikohidrata (40).

Fizička aktivnost važna je stavka programa liječenja šećerne bolesti i sprječavanja kardiovaskularnih komplikacija. U bolesnika sa šećernom bolešću fizička aktivnost ima niz korisnih učinaka kao što su povećanje kardiorespiracijske sposobnosti, povećanje snage, smanjenje inzulinske otpornosti, poboljšanje glikemijske kontrole, unaprjeđenje lipidnoga profila i održavanje tjelesne mase. Dokazano je da je umjerena do visoka razina fizičke aktivnosti udružena sa smanjenjem morbiditeta i mortaliteta u muškaraca i žena s oba tipa šećerne bolesti. Tjelovježba znatno djeluje na tijek bolesti, nastanak i progresiju komplikacija, ali i na ukupnu smrtnost bolesnika sa šećernom bolešću koja tijekom 20 godina može biti smanjena i za 50%. U liječenju i kontroli šećerne bolesti, fizička aktivnost ima temeljnu ulogu i minimum fizičke aktivnosti oboljelog od šećerne bolesti trebao bi biti 150 minuta/tjedno srednjega do snažnog intenziteta aerobnih vježbi svaki tjedan, raspoređenih u najmanje tri dana tjedno uz stanke od dva uzastopna dana (41).

### 1.8.3. Peroralni antidijetici

Kad promjena stila života više nije uspješna u liječenju šećerne bolesti tipa 2, u terapiju je nužno uvesti farmakološko liječenje. Taj tip liječenja možemo podijeliti na peroralno i injektibilno. Peroralnim antidijeticima pripadaju sljedeće skupine lijekova čija obilježja su detaljnije opisane u Tablici 3 (42, 43, 44):

- Inzulinski sekretagozi
- Inzulinski senzibilizatori
- Inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze
- SGLT-2 (natrij-glukoza kotransporter 2) inhibitori
- DPP-4 (dipeptil peptidaza) inhibitori

**Tablica 3.** Tipovi i mehanizmi djelovanja oralnih hipoglikemika (42, 43, 44).

| Skupina                                  | Ime  | Mehanizam djelovanja  |
|--|--|---|
| <b>Derivati sulfonilureje</b>            | Glibenklamid<br>Gliburid<br>Glipizid<br>Glimepirid | Poticanje izlučivanja inzulina  |
| <b>Derivati benzojeve kiseline</b>       | Repaglinid   | Poticanje izlučivanja inzulina  |
| <b>Derivati fenilalanina</b>             | Nateglinid   | Poticanje izlučivanja inzulina  |
| <b>Bigvanidi</b>                         | Metformin  | Smanjenje jetreneog stvaranja glukoze i povećanje inzulinske osjetljivosti  |
| <b>Tiazolidindioni</b>                   | Rosiglitazon<br>Pioglitazon                        | Smanjenje jetrenog stvaranja glukoze i povećanje inzulinske osjetljivosti   |
| <b>Inhibitori dipeptidil peptidaze-4</b> | Sitagliptin  | Poticanje izlučivanja inzulina, smanjenje koncentracije glukagona, usporavanje pražnjenja želudca, smanjivanje teka |
| <b>SGLT-2 inhibitori</b>                 | Dapagliflozin<br>Canagliflozin<br>Empagliflozin    | Inhibicija natrij-glukoza kotransportera 2  |



#### 1.8.4. Injektibilna farmakološka terapija

Injektibilnoj farmakološkoj terapiji pripadaju analozi peptida sličnog glukagonu 1, pralintid (koji nije registriran u EU) i inzulini. Analozi GLP-1 pripadaju skupini lijekova čije se djelovanje temelji na inkretinskom učinku (uz prethodno navedene DPP-4 inhibitore) te oni svoj učinak ostvaraju poticanjem sekrecije inzulina, usporavanjem pražnjenja želuca, smanjenjem teka i smanjenjem koncentracije glukagona (42, 43, 44).

Osnova liječenja šećerne bolesti tipa 1 je korištenje inzulina. Raspoloživi pripravci inzulina prikazani su u Tablici 4. Napredak u tehnologiji proizvodnje inzulina doveo je do stvaranja visokopročišćenih inzulina animalnog podrijetla (iako se još koriste u svijetu, animalnih inzulina u Hrvatskoj nema već 30 godina), humanih inzulina dobivenih genetičkim inženjeringom i inzulinskih analoga. Posljedica toga jest značajno smanjenje komplikacija inzulinske terapije (alergijske reakcije na inzulin, stvaranje antiinzulinskih protututijela i lipoatrofične promjene), posebice kad se koriste humani inzulini i inzulinski analozi. Međutim, ako se ne mijenjaju mjesta davanja inzulina, nerijetko mogu nastati lipohipertrofične promjene koje dovode do nepravilne resorpcije inzulina (16). Za odrasle bolesnike sa šećernom bolešću tipa 1 poželjna inzulinska terapija kombinacija je bazalnog inzulina i inzulina u bolusu (tzv. bazal-bolus inzulinski režim), gdje dugodjelujući inzulin ima funkciju bazalnog inzulina, dok se brzodjelujući inzulin daje u bolusu prije svakog većeg obroka (prandijalni inzulin). Također, potrebno je educirati bolesnike u prilagodbi doze prandijalnog inzulina prema dnevnom unosu ugljikohidrata, razini fizičke aktivnosti i koncentraciji kapilarne glukoze prije obroka. U starijih pacijenata sa šećernom bolešću tipa 1 ili u onih koji ne znaju ili ne žele primjenjivati režim korištenja bazalnog inzulina i inzulina u bolusu, preporučuje se režim gdje se dva puta dnevno prije jutarnjeg i večernjeg obroka daje fiksna mješavina dugodjelujućeg i kratkodjelujućeg inzulina (postoji i varijanta davanja ovih inzulina u 3 ili čak 4 doze). Ovakav režim nije optimalan u osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 1, jer zahtijeva strogu kontrolu fizičke aktivnosti, sadržaja i tempiranja obroka, ali se primjenjuje u osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2. U određenom broju slučajeva, ako prethodni režimi inzulinske terapije nisu postigli adekvatnu kontrolu glikemije ili ako pacijent ima ponavljajuće hipoglikemične krize, osobi oboljeloj od šećerne bolesti tipa 1 može se uvesti sustav kontinuirane potkožne inzulinske infuzije. Najveća prednost ovog sustava je mogućnost preciznog programiranja isporuke inzulina po satima. Bolesnik sam kontrolira boluse koje prilagođava obrocima. Iako se standardna terapija hipoglikemije sastoji

od konzumiranja oralne glukoze ili drugih izvora ugljikohidrata, pacijentima koji su u riziku za nastanak težih oblika hipoglikemije, može se propisati glukagon (37, 45, 46).

**Tablica 4.** Raspoloživi pripravci inzulina (47).

| Pripravak  | Podrijetlo    | Koncentracija (po mililitru)             |
|--|---------------|--|
| <b>Ultrakratkodjelujući inzulini</b>   |               |  |
| lispro inzulin (Humalog)   | humani analog | 100 IU*                                  |
| aspart inzulin (Novorapid)   | humani analog | 100 IU                                   |
| glulizin inzulin (Apidra)  | humani analog | 100 IU                                   |
| <b>Kratkodjelujući inzulini</b>  |               |  |
| regularni inzulin (ActrapidHumulin R)  | humani        | 100 IU; 500 IU                           |
| Inzulini srednjedugoga djelovanja  |               |  |
| NPH inzulin (Insuman basal, Humulin N)   | humani        | 100 IU                                   |
| <b>Fiksne mješavine inzulina</b>   |               |  |
| lispro inzulin + lispro inzulin s protaminom (Humalog Mix 25 i 50, 50/50 I 75/25 NPL Lispro)         | humani analog | 100 IU (25% + 75%; 50% + 50%)            |
| aspart inzulin + aspart inzulin s protaminom (Novomix 30, 70/30 NPA Aspart, Novomix 50 I 70 FlexPen) | humani analog | 100 IU (30% + 70%; 50% + 50%; 70% + 30%) |
| NPH inzulin 70 + regularni inzulin 30  | humani        | 100 IU (70% + 30%)                       |
| <b>Inzulini dugoga djelovanja</b>  |               |  |
| detemir inzulin (Levemir)  | humani analog | 100 IU                                   |
| degludec inzulin (Tresiba)   | humani analog | 100 IU                                   |
| glargin U-300 ( Toujeo)  | humani analog | 300 IU                                   |

\*Međunarodna jedinica (eng. *International unit* – IU)

Liječenje novodijagnosticirane šećerne bolesti tipa 2 započinje se metforminom. Ako je metformin kontraindiciran, liječenje možemo započeti DPP-4 inhibitorima, agonistima GLP-1 receptora, SGLT-2 inhibitorima, tiazolidindionima, derivatima sulfonilureje, glinidima, inhibitorima  $\alpha$ -glukozidaze ili inzulinom. Ako je početna HbA1c vrijednost  $\geq 7.5$  % ili se željena HbA1c vrijednost nije postigla početnom monoterapijom unutar tri mjeseca,

možemo razmatrati korištenje dvojne terapije. Ako dvojna terapija nakon tri mjeseca nije dovela do željene HbA1c vrijednosti, može se koristiti trojna terapija. Osnovu dvojne i trojne terapije čini metformin, a ostatak terapije može sadržavati bilo koji od prethodno navedenih oralnih hipoglikemika, ovisno o odluci liječnika. U posljednjih godinu dana ovakve preporuke su izmijenjene za bolesnike s dokazanom aterosklerotskom bolešću srca i/ili sa srčanim popuštanjem gdje se prednost u drugoj liniji terapije daje GLP-1 receptor agonistima i/ili SGLT-2 inhibitorima. Za pacijente koji ne mogu postići željenu HbA1c vrijednost oralnim hipoglikemicima, potrebno je uvesti terapiju inzulinom. Inzulin se uvodi i ako je prisutna početna HbA1c vrijednost > 9.0% zajedno sa simptomatskom hiperglikemijom ili metaboličkom dekompenzacijom. Liječenje inzulinom razmatra se i kad se ne može postići adekvatna kontrola glikemije u pacijenata s dekompenziranom hepatičnom ili renalnom insuficijencijom ili ako je pacijent prebolio srčani ili moždani udar (48). Terapijski režim pacijenta sa šećernom bolešću tipa 2 nakon uvođenja inzulina najčešće se sastoji od injekcija bazalnog inzulina u kombinaciji s oralnim hipoglikemicima (tzv. BOT shema-oralna terapija potpomognuta bazalnim inzulinom). U određenih pacijenata usprkos ovom terapijskom režimu javlja se postprandijalna hiperglikemija koja se ne može suzbiti povećanjem doze bazalnog inzulina zbog opasnosti od izazivanja hipoglikemije, stoga se postojećoj terapiji dodaje prandijalni kratkodjelujući inzulin (49, 50, 51). U procjeni potrebe za uvođenjem prandijalnog inzulina pomaže i BeAM vrijednost (vidjeti poglavlje 1.10.)

Najznačajnija nuspojava inzulinske terapije je hipoglikemija, stoga je primarni cilj stvaranja novih generacija bazalnih inzulina redukcija rizika od hipoglikemije. Zbog toga se danas u kliničkoj praksi koriste dugodjelujući bazalni inzulinski analozi, čiji učinak smanjuje rizik od hipoglikemije u usporedbi s prethodnim generacijama bazalnih inzulina. Dva najnovija bazalna inzulinska analoga, inzulini degludec i glargin U-300, imaju duže djelovanje, izazivaju manju glukovarijabilnost i manji rizik od hipoglikemije, od bazalnih inzulinskih analoga prve generacije (detemir i glargin U-100). Uspoređujući učinak degludeca i glargina U-300, dosadašnje kliničke studije nisu dokazale prednost korištenja jednog od ta dva bazalna inzulinska analoga nad drugim.

## 1.9. Degludec i glargin U-300

Degludec i glargin U-300 su dugodjelujući bazalni inzulini čiji učinci oponašaju fiziološko otpuštanje endogenog inzulina. Njihova obilježja uspoređena su u Tablici 5. Toujeo je zaštićeno ime pripravka koji sadrži glargin U-300 (300 UI/ml), a Tresiba je zaštićeno ime pripravka koji sadrži degludec (postoje dvije vrste lijeka od 100 i 200 UI/ml degludeca koje su bioekvivalentne). U Hrvatskoj je na tržištu dostupna samo Tresiba koja sadrži degludec od 100 UI/ml). Oba prethodno navedena lijeka (Toujeo i Tresiba) pružaju stabilnost u smislu dužeg zadržavanja u organizmu i manju glukovarijabilnost u odnosu na druge bazalne inzuline, što posljedično smanjuje rizik od noćnih hipoglikemija (52, 53).

**Tablica 5.** Usporedba obilježja Toujea i Tresibe (52).

| Zaštićeno ime pripravka                                | Toujeo                        | Tresiba                             |
|--|-------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Inzulin</b>   | Glargin                       | Degludec                            |
| <b>Tip inzulina</b>                                    | Dugodjelujući bazalni inzulin | Ultra dugodjelujući bazalni inzulin |
| <b>Proizvođač</b>                                      | Sanofi                        | Novo Nordisk                        |
| <b>Oblik</b>   | Štrcaljka                     | Štrcaljka                           |
| <b>Koncentracija ( UI/ml)</b>                          | 300                           | 100, 200                            |
| <b>Početak djelovanja</b>                              | 6 sati                        | 30 - 90 min                         |
| <b>Trajanje djelovanja</b>                             | 24 sata                       | 42 sata                             |
| <b>Vrijeme potrebno da se postigne stabilno stanje</b> | 5 dana                        | 3 - 4 dana                          |
| <b>Način primjene</b>                                  | Potkožno                      | Potkožno                            |
| <b>Frekvencija primjene</b>                            | Svakodnevno                   | Svakodnevno                         |
| <b>Skladištenje inzulina koji je u upotrebi</b>        | 28 dana na sobnoj temperaturi | 8 tjedana na sobnoj temperaturi     |
| <b>Dugotrajno skladištenje</b>                         | Hladnjak                      | Hladnjak                            |

## 1.10. BeAM

Neadekvatna titracija bazalnog inzulina predstavlja prepreku željene glikemijske kontrole i jedan je od razloga čestih terapijskih preinaka. Naime, u određenom trenutku sniženje HbA1c vrijednosti i koncentracije glukoze u krvi natašte dosegne plato, te se postojećom koncentracijom bazalnog inzulina ne može postići adekvatna kontrola glikemije. Daljnjim povećanjem koncentracije bazalnog inzulina značajno se povećava rizik od preopterećenja organizma inzulinom te čestih posljedičnih noćnih hipoglikemija. Zbog toga je nužno u terapiju uvesti prandijalni kratkodjelujući inzulin kako bi se prevenirale postprandijalne hiperglikemije, a istovremeno spriječio nastanak noćnih hipoglikemija uzrokovanih prevelikom koncentracijom bazalnog inzulina. Vrijeme početka uvođenja prandijalnog inzulina u terapiju može se odrediti mjerenjem BeAM vrijednosti. BeAM predstavlja razliku koncentracije glukoze u krvi prije spavanja i koncentraciju glukoze ujutro prije doručka (natašte). Prednosti ove vrijednosti uključuju jednostavnost, praktičnost, utemeljenost na dokazima te kliničku relevantnost. Koncentracija glukoze u krvi prije spavanja može biti pokazatelj eventualne postprandijalne hiperglikemije, a koncentracija ujutro prije doručka (natašte) može označavati preopterećenje bazalnim inzulinom i posljedičnu hipoglikemiju. Zaključujemo da viša BeAM vrijednost označava veću potrebu za korekcijom postprandijalne hiperglikemije, ali i veće preopterećenje bazalnim inzulinom. Iz svega navedenog dolazimo do zaključka da BeAM vrijednost može biti pokazatelj uvođenja prandijalnog kratkodjelujućeg inzulina u terapiju bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 kako bi se uspješno liječila postprandijalna hiperglikemija bez rizika za nastanak noćne hipoglikemije (54).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi postoji li statistički značajna razlika promjena BeAM vrijednosti i prosječnih koncentracija glukoze ujutro natašte i navečer prije spavanja nakon primjene glargina U-300 u odnosu na degludec te utvrđivanje postojanja statistički značajne promjene BeAM vrijednosti i prosječnih koncentracija glukoze natašte i navečer prije spavanja prije i nakon primjene degludeca, odnosno glargina U-300 u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2.

Hipoteze ovog istraživanja su:

1. BeAM vrijednost bit će manja nakon uvođenja bazalnog inzulina degludec u terapiju oboljelih od šećerne bolesti tipa 2.
2. BeAM vrijednost bit će manja kad se u terapiji bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 počne koristiti bazalni inzulin glargin U-300.
3. Neće doći do statistički značajne razlike promjena BeAM vrijednosti nakon primjene bazalnog inzulina glargin U-300 u odnosu na bazalni inzulin degludec u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.
4. Prosječne koncentracije glukoze ujutro natašte i navečer prije spavanja bit će manje nakon uvođenja bazalnog inzulina degludec u terapiju oboljelih od šećerne bolesti tipa 2.
5. Prosječne koncentracije glukoze ujutro natašte i navečer prije spavanja bit će manje nakon uvođenja bazalnog inzulina glargin U-300 u terapiju oboljelih od šećerne bolesti tipa 2.
6. Neće doći do statistički značajne razlike promjena prosječnih koncentracija glukoze ujutro natašte i navečer prije spavanja nakon primjene bazalnog inzulina glargin U-300 u odnosu na bazalni inzulin degludec u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

### **3. MATERIJALI I METODE**



Ovo istraživanje provedeno je u Kliničkom bolničkom centru Split na Klinici za unutarnje bolesti, Zavodu za endokrinologiju i dijabetologiju te Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu. Svi postupci za provođenje ovog istraživanja odobreni su od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split (2181-147-01/06/M.S.-20-12).

### **3.1. Ispitanici**

Ovo istraživanje započelo je 25 ispitanika koji se redovito kontroliraju u Zavodu za dijabetologiju i endokrinologiju Kliničkog bolničkog centra Split.

Svi ispitanici koji su započeli ovo istraživanje ispunjavali su jednake uključujuće kriterije. Ti kriteriji su: bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2, dob iznad 45 godina (uvjet je da su žene u menopauzi), dob ispod 65 godina, nedovoljna regulacija glikemije pri maksimalnoj ili submaksimalnoj dozi peroralnih hipoglikemika, HbA1c vrijednosti > 7.5% i korištenje terapije statinima. Ako ispitanici ne koriste statine, bit će im propisana terapija statinima. U slučaju da su ispitanici na antiagregacijskoj terapiji acetilsalicilatima, ona će im biti ukinuta za vrijeme provođenja istraživanja.

Potrebno je navesti i isključujuće kriterije: bolesnici na terapiji pioglitazonom, bolesnici na antikoagulantnoj terapiji, kronično bubrežno zatajenje s klirensom kreatinina < 60 ml/s, postojanje maligne bolesti, kronična bolest jetre, teška kardiovaskularna bolest uz preboljeni kardiovaskularni incident (infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult) te autoimune i reumatske bolesti.

Ispitanici su zamoljeni da nekoliko dana prije početka ispitivanja izbjegavaju vitaminske preparate i suplemente, da ne konzumiraju kavu, alkoholna pića i Coca-Colu te da 24 sata prije početka ispitivanja ne obavljaju nikakvu težu fizičku aktivnost.

### **3.2. Vrsta i trajanje studije**

Provedeno je ukriženo istraživanje koje se sastojalo od dva wash-out perioda i dva terapijska perioda. Nakon što su ispitanici uključeni u istraživanje slijedi sedmodnevni wash-out period koji podrazumijeva primjenu standardne doze metformina od 2x1000 mg tbl dnevno uz isključivanje ostalih peroralnih hipoglikemika.. Nakon što wash-out period završi,

ispitanici se randomiziraju u dvije skupine. Prema redoslijedu uključivanja bolesnicima se uz metformin uključuje ili degludec u jednoj, večernjoj, dozi ili glargin U-300 u jednoj, večernjoj, dozi. Tri dana prije prve točke započinje određivanje razine glukoze u krvi glukometrom u 7 standardiziranih termina.. Prvi terapijski period traje 12 tjedana. Kad završi prvi terapijski period započinje drugi wash-out period u trajanju od 7 dana. U tom periodu bolesnici također primaju samo metformin u istoj dozi. Nakon toga se mijenjaju inzulini među skupinama te kreće drugi terapijski period koji također traje 12 tjedana. Studija je ukupno trajala 6,5 mjeseci.

### **3.3. Metode i uzorkovanje podataka**

Uzorci su prikupljeni u periodu od 1. listopada 2018. godine do srpnja 2019. godine. Mjerenja glikemije provodila su se u 4 točke, prije i poslije korištenja bazalnog inzulina degludec te prije i poslije korištenja bazalnog inzulina glargin U-300. Glikemija se u svakoj fazi mjerila 3 dana u nizu glukometrom Bionime GM550 u sedam standardiziranih termina (natašte, 2 sata iza doručka, pred ručak, 2 sata iza ručka, pred večeru, 2 sata iza večere i pred spavanje). Za krajnju obradu podataka korištene su vrijednosti glukoze prvog dana pred spavanje, drugog dana ujutro natašte, drugog dana pred spavanje te trećeg dana ujutro natašte. Od te 4 vrijednosti glukoze izračunate su dvije BeAM vrijednosti (prva BeAM vrijednost kao razlika razina glukoze prvog dana pred spavanje i drugog dana natašte, te druga BeAM vrijednost kao razlika razina glukoze drugog dana pred spavanje i trećeg dana natašte), od kojih se dobila aritmetička sredina i u konačnici izračunala prosječna BeAM vrijednost. Od dviju navedenih vrijednosti jutarnjih koncentracija glukoze izračunala se aritmetička sredina i dobivena je prosječna vrijednost glukoze ujutro natašte. Istom metodom dobivena je prosječna vrijednost glukoze navečer prije spavanja. Navedene vrijednosti (BeAM, prosječna koncentracija glukoze ujutro natašte i navečer prije spavanja) predstavljaju primarne ishode naše studije. Ispitanicima je također izmjerena tjelesna visina, tjelesna težina i izračunat im je indeks tjelesne mase na početku istraživanja.

### 3.4. Statistička obrada

U ovoj studiji korišten je statistički program IBM SPSS Statistics, verzija 19, za obradu podataka (IBM Inc., Armonk, NY, USA). Kvantitativne varijable prikazane su kao aritmetička sredina s 95 %-tnim intervalom pouzdanosti i standardnom devijacijom. Sve varijable su numeričke s dva uzorka za svaki test. U ovom istraživanju korišten je studentov t-test za zavisne uzorke. Prvim testom smo ispitali postoji li promjena prosječne koncentracije glukoze u krvi ujutro natašte i navečer prije spavanja i BeAM vrijednosti nakon korištenja bazalnog inzulina glargin U-300, a drugim testom postoji li promjena prosječne koncentracije glukoze u krvi ujutro natašte i navečer prije spavanja i BeAM vrijednosti nakon korištenja bazalnog inzulina degludec. Treći test je uspoređivao razliku promjena BeAM vrijednosti i prosječne koncentracije glukoze u krvi ujutro natašte i navečer prije spavanja nakon korištenja bazalnog inzulina glargin U-300 u odnosu na bazalni inzulin degludec. Granica statističke značajnosti postavljena je pri  $P < 0.05$ .

## **4. REZULTATI**

Provedeno istraživanje kompletiralo je 22 ispitanika, od čega je 7 žena, a 15 muškaraca. Podaci tri ispitanika isključeni su iz konačne statističke analize. Jedan ispitanik je napustio studiju iz osobnih razloga, drugi ispitanik odbio je primati bazalne inzuline te se nastavio liječiti samo metforminom, a treći ispitanik nije imao sva potrebna mjerenja koncentracije glukoze u krvi. Osnovne značajke ispitanika na početku istraživanja prikazane su u tablici 6.

**Tablica 6.** Osnovne značajke ispitanika na početku istraživanja (n = 22).

|   |                     |
|---|---------------------|
| <b>Prosječna dob (godina) ± SD*</b>                         | <b>57,73 ± 7,03</b> |
| <b>Prosječna visina (cm) ± SD</b>                           | 175 ± 9,75          |
| <b>Prosječna težina (kg) ± SD</b>                           | 88,68 ± 14,25       |
| <b>Prosječna vrijednost ITM-a** (kg/m<sup>2</sup>) ± SD</b> | 28,75 ± 3,46        |

\*SD- standardna devijacija

\*\*ITM (indeks tjelesne mase) - računa se tako da se težina izražena u kilogramima podijeli sa kvadratom visine izraženom u metrima.

**Tablica 7.** Promjena BeAM vrijednosti nakon korištenja inzulina glargin U-300 (n = 22).

| <b>BeAM G1</b> | <b>BeAM G2</b> | <b>Δ BeAM G (BeAM G1- BeAM G2) ± SD</b> | <b>P-vrijednost</b> |
|----------------|----------------|---|---------------------|
| <b>2,026</b>   | 1,75           | 0,276 ± 2,509                           | 0.611               |

Promjena BeAM vrijednosti nakon dvanaestotjednog korištenja bazalnog inzulina glargin U-300 prikazana je u Tablici 7 te iznosi  $0,276 \pm 2,509$  i nije pokazala statistički značajnu razliku u odnosu na početnu vrijednost ( $P = 0,611$ , 95% CI = -0,837 do 1,389). Standardna devijacija promjene BeAM vrijednosti iznosi 2,509. Ta promjena BeAM vrijednosti dobila se razlikom prosječne BeAM vrijednosti prije korištenja glargina U-300 (BeAM G1 = 2,026) i prosječne BeAM vrijednosti nakon korištenja glargina U-300 (BeAM G2 = 1,75).

**Tablica 8.** Promjena BeAM vrijednosti nakon korištenja inzulina degludec (n = 22).

| BeAM D1 | BeAM D2 | $\Delta$ BeAM D ( BeAM D1- BeAM D2) $\pm$ SD | P-vrijednost |
|---------|---------|--|--------------|
| 1,486   | 1,526   | -0,038 $\pm$ 1,911                           | 0,926        |

Promjena BeAM vrijednosti nakon dvanaestotjednog korištenja bazalnog inzulina degludec prikazana je u Tablici 8 te iznosi  $-0,038 \pm 1,911$  i nije pokazala statistički značajnu razliku u odnosu na početnu vrijednost ( $P = 0,926$ , 95% CI =  $-0,885$  do  $0,809$ ). Standardna devijacija promjene BeAM vrijednosti iznosi 1,911. Ta promjena BeAM vrijednosti dobila se razlikom prosječne BeAM vrijednosti prije korištenja degludeca (BeAM D1 = 1,486) i prosječne BeAM vrijednosti nakon korištenja degludeca (BeAM D2 = 1,526).

**Tablica 9.** Usporedba promjene prosječnih BeAM vrijednosti nakon korištenja bazalnog inzulina glargin U-300 u odnosu na bazalni inzulin degludec (n = 22).

| $\Delta \Delta$ BeAM ( $\Delta$ BeAM G – $\Delta$ BeAM D) $\pm$ SD | P-vrijednost |
|--|--------------|
| 0,315 $\pm$ 2,516  | 0,564        |

Razlika promjene prosječnih BeAM vrijednosti nakon dvanaestotjednog korištenja bazalnog inzulina glargin U-300 u odnosu na bazalni inzulin glargin degludec prikazana je u Tablici 9 te iznosi  $0,315 \pm 2,516$  i nije pokazala statistički značajnu razliku ( $P = 0,564$ , 95% CI =  $-0,801$  do  $1,43$ ). Standardna devijacija razlike promjena BeAM vrijednosti iznosi 2,516.

**Tablica 10.** Promjena prosječne koncentracije glukoze ujutro natašte nakon korištenja bazalnog inzulina glargin U-300 (n = 22).

| <b>Prosječna koncentracija glukoze ujutro natašte prije korištenja glargina U-300 (mmol/L)</b> | <b>Prosječna koncentracija glukoze ujutro natašte nakon korištenja glargina U-300 (mmol/L)</b> | <b><math>\Delta</math> prosječne koncentracije glukoze ujutro natašte <math>G \pm SD</math></b> | <b>P-vrijednost</b> |
|--|--|---|---------------------|
| 9,94   | 8,83   | 1,11 $\pm$ 2,882  | 0,085               |

Promjena prosječne koncentracije glukoze ujutro natašte nakon dvanaestotjednog korištenja bazalnog inzulina glargin U-300 prikazana je u Tablici 10 te iznosi 1,11  $\pm$  2,882 i nije pokazala statistički značajnu razliku (P = 0,085, 95% CI = -0,167 do 2,388). Standardna devijacija promjene prosječne koncentracije glukoze ujutro natašte iznosi 2,882. Ta promjena prosječne koncentracije glukoze ujutro natašte dobila se razlikom prosječne koncentracije glukoze ujutro natašte prije korištenja glargina U-300 (9,94 mmol/L) i prosječne koncentracije glukoze ujutro natašte nakon korištenja glargina U-300 (8,83 mmol/L).

**Tablica 11.** Promjena prosječne koncentracije glukoze ujutro natašte nakon korištenja bazalnog inzulina degludec (n = 22).

| <b>Prosječna koncentracija glukoze ujutro natašte prije korištenja degludeca (mmol/L)</b> | <b>Prosječna koncentracija glukoze ujutro natašte nakon korištenja degludeca (mmol/L)</b> | <b><math>\Delta</math> prosječne koncentracije glukoze ujutro natašte <math>D \pm SD</math></b> | <b>P-vrijednost</b> |
|---|---|---|---------------------|
| 10,265  | 8,428   | 1,837 $\pm$ 3,139   | 0.012               |

Promjena prosječne koncentracije glukoze ujutro natašte nakon dvanaestotjednog korištenja bazalnog inzulina degludec prikazana je u Tablici 11 te iznosi 1,837  $\pm$  3,139 i pokazala je statistički značajnu razliku (P = 0,012, 95% CI = 0,446 do 3,229). Standardna

devijacija promjene prosječne koncentracije glukoze ujutro natašte iznosi 3,139. Ta promjena prosječne koncentracije glukoze ujutro natašte dobila se razlikom prosječne koncentracije glukoze ujutro natašte prije korištenja degludeca (10,265 mmol/L) i prosječne koncentracije glukoze ujutro natašte nakon korištenja degludeca (8,428 mmol/L).

**Tablica 12.** Usporedba promjene prosječnih koncentracija glukoze ujutro natašte nakon korištenja bazalnog inzulina glargin U-300 u odnosu na bazalni inzulin degludec (n = 22).

| <b><math>\Delta</math> <math>\Delta</math> prosječne koncentracije glukoze ujutro natašte<br/>(<math>\Delta</math> prosječne koncentracije glukoze ujutro natašte<br/>G – <math>\Delta</math> prosječne koncentracije glukoze ujutro<br/>natašte D) <math>\pm</math> SD</b> | <b>P-vrijednost</b> |
|---|---------------------|
| -0,728 $\pm$ 3,866  | 0,387               |

Razlika promjene prosječnih koncentracija glukoze ujutro natašte nakon dvanaestotjednog korištenja bazalnog inzulina glargin U-300 u odnosu na bazalni inzulin glargin degludec prikazana je u Tablici 12 te iznosi -0,728  $\pm$  3,866 i nije pokazala statistički značajnu razliku (P = 0,387, 95% CI = -2,442 do 0,986). Standardna devijacija razlike promjena prosječnih koncentracija glukoze ujutro natašte iznosi 3,866.

**Tablica 13.** Promjena prosječne koncentracije glukoze navečer prije spavanja nakon korištenja bazalnog inzulina glargin U-300 (n = 22).

| <b>Prosječna koncentracija glukoze navečer prije spavanja prije korištenja glargina U-300 (mmol/L)</b> | <b>Prosječna koncentracija glukoze navečer prije spavanja nakon korištenja glargina U-300 (mmol/L)</b> | <b><math>\Delta</math> prosječne koncentracije glukoze navečer prije spavanja G <math>\pm</math> SD</b> | <b>P-vrijednost</b> |
|--|--|---|---------------------|
| 11,966   | 10,56  | 1,386 $\pm$ 3,377   | 0,068               |



Promjena prosječne koncentracije glukoze navečer prije spavanja nakon dvanaestotjednog korištenja bazalnog inzulina glargin U-300 prikazana je u Tablici 13 te iznosi  $1,386 \pm 3,377$  i nije pokazala statistički značajnu razliku ( $P = 0,068$ , 95% CI = -0,111 do 2,884). Standardna devijacija promjene prosječne koncentracije glukoze navečer prije spavanja iznosi 3,377. Ta promjena prosječne koncentracije glukoze navečer prije spavanja dobila se razlikom prosječne koncentracije glukoze navečer prije spavanja prije korištenja glargina U-300 (11,966 mmol/L) i prosječne koncentracije glukoze navečer prije spavanja nakon korištenja glargina U-300 (10,56 mmol/L).

**Tablica 14.** Promjena prosječne koncentracije glukoze navečer prije spavanja nakon korištenja bazalnog inzulina degludec (n = 22).

| <b>Prosječna koncentracija glukoze navečer prije spavanja prije korištenja degludeca (mmol/L)</b> | <b>Prosječna koncentracija glukoze navečer prije spavanja nakon korištenja degludeca (mmol/L)</b> | <b><math>\Delta</math> prosječne koncentracije glukoze navečer prije spavanja D <math>\pm</math> SD</b> | <b>P-vrijednost</b> |
|---|---|---|---------------------|
| 11,752  | 9,953   | $1,799 \pm 2,993$   | 0.010               |

Promjena prosječne koncentracije glukoze navečer prije spavanja nakon dvanaestotjednog korištenja bazalnog inzulina degludec prikazana je u Tablici 14 te iznosi  $1,837 \pm 2,993$  i pokazala je statistički značajnu razliku ( $P = 0,010$ , 95% CI = 0,472 do 3,126). Standardna devijacija promjene prosječne koncentracije glukoze navečer prije spavanja iznosi 2,993. Ta promjena prosječne koncentracije glukoze navečer prije spavanja dobila se razlikom prosječne koncentracije glukoze navečer prije spavanja prije korištenja degludeca (11,752 mmol/L) i prosječne koncentracije glukoze navečer prije spavanja nakon korištenja degludeca (9,953 mmol/L).

**Tablica 15.** Usporedba promjene prosječnih koncentracija glukoze navečer prije spavanja nakon korištenja bazalnog inzulina glargin U-300 u odnosu na bazalni inzulin degludec (n = 22).

| <b>Δ Δ prosječne koncentracije glukoze navečer prije spavanja (Δ prosječne koncentracije glukoze navečer prije spavanja G – Δ prosječne koncentracije glukoze navečer prije spavanja D) ± SD</b> | <b>P-vrijednost</b> |
|--|---------------------|
| -0,413 ± 4,374   | 0,663               |

Razlika promjene prosječnih koncentracija glukoze navečer prije spavanja nakon dvanaestotjednog korištenja bazalnog inzulina glargin U-300 u odnosu na bazalni inzulin glargin degludec prikazana je u Tablici 15 te iznosi  $-0,413 \pm 4,374$  i nije pokazala statistički značajnu razliku ( $P = 0,663$ , 95% CI =  $-2,352$  do  $1,527$ ). Standardna devijacija razlike promjena prosječnih koncentracija glukoze navečer prije spavanja iznosi 4,374.

## **5. RASPRAVA**

Iako je BeAM vrijednost primarno namijenjena procjeni potrebe za uvođenje prandijalnog inzulina, bilo je zanimljivo utvrditi kako novouvedeni bazalni inzulini utječu na nju. Potencijalna razlika između njih mogla bi povećati poželjnost onog bazalnog inzulina koji bi smanjio BeAM i time produžio razdoblje do potrebe za inteziviranjem inzulinske terapije. To bi, nesumnjivo, predstavljalo prednost toga bazalnog inzulina.

Ispitanicima nismo utvrdili značajan porast BeAM vrijednosti nakon korištenja bazalnog inzulina degludec a nakon korištenja bazalnog inzulina glargin U-300 ispitanicima nije utvrđeno značajno smanjenje BeAM vrijednosti. Dosad nije objavljena nijedna studija koja je izravno proučavala utjecaj ova dva bazalna inzulina na BeAM u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, te se nametala potreba za takvom usporedbom. Naše istraživanje nije uspjelo dokazati značajnu razliku promjena BeAM vrijednosti nakon korištenja i jednog i drugog bazalnog inzulina glargin U-300 u odnosu na bazalni inzulin degludec, pa posljedično nije bilo ni razlika koje bi eventualno pokazao bazalni inzulin glargin U-300 u odnosu na bazalni inzulin degludec. Glavni razlog ovakvom ishodu studije, vjerojatno je premala doza inzulina bez titracije do cilja. Naime, zadržavanjem na početnoj (standardnoj inicijacijskoj) dozi inzulina od 0,2 UI/kg tjelesne težine, htjelo se izbjeći moguće hipoglikemije koje bi mogle utjecati na rezultat, ali i moguće razlike u ukupno postignutoj dozi ispitivanih bazalnih inzulina.

Naše istraživanje nije dokazalo značajno smanjenje prosječne vrijednosti glukoze ujutro natašte u pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 nakon korištenja bazalnog inzulina glargin U-300. Proučavajući promjenu prosječne koncentracije glukoze u krvi ujutro natašte nakon korištenja bazalnog inzulina degludec, pronašli smo značajno smanjenje, ali kad se usporedi razlika promjene prosječne koncentracije glukoze u krvi nakon korištenja glargina U-300 u odnosu na degludec, nije dokazana značajnost te promjene. Naše istraživanje također nije dokazalo značajno smanjenje prosječne vrijednosti glukoze navečer prije spavanja u pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 nakon korištenja bazalnog inzulina glargin U-300. Proučavajući promjenu prosječne koncentracije glukoze u krvi navečer prije spavanja nakon korištenja bazalnog inzulina degludec, pronašli smo značajno smanjenje, ali kad se usporedi razlika promjene prosječne koncentracije glukoze u krvi nakon korištenja glargina U-300 u odnosu na degludec, također nije dokazana značajnost te promjene.

Ako se zanemari nedovoljno sniženje glikemije i pretpostavi da, shodno izostanku statistički značajne razlike između ova dva inzulina, oni djeluju slično, ali i uzme u obzir rezultate prethodnih studija koje su kontroverzne i suprostavljene kad su u pitanju razlike među njima (Tibaldi i sur., Rosenstock i sur., Sullivan i sur.) može se zaključiti da se u početnim fazama inzulinskog liječenja u kojima se koriste relativno male doze inzulina, degludec i glargin U300 mogu koristiti ravnopravno, bez razlika u odnosu na BeAM vrijednost (52, 53, 55).

Originalno istraživanje iz kojega su uzeti podaci za našu studiju kao primarne ishode imalo je glukovarijabilnost, oksidacijski stres i parametre krvožilnih funkcija u dijabetičara. Primarni ishodi naše studije predstavljaju sekundarne ishode originalnog istraživanja. Ova studija dala je rezultate koji pokazuju da pacijenti koji boluju od šećerne bolesti tipa 2, a neuspješno reguliraju glikemiju peroralnim lijekovima i zato im je potreban dodatak bazalnog inzulina u liječenju, pokazuju određene promjene BeAM vrijednosti nakon uvođenja bazalnog inzulina.

Može se reći da su ograničenja ove studije relativno malen broj ispitanika te bi se u budućnosti istraživanja poput našeg trebala provoditi na znatno većem broju ispitanika. Nedostatak ove studije je i taj što su pacijenti sami sebi mjerili razinu glukoze u krvi pa vjerodostojnost dobivenih podataka nije potpuna. S obzirom na sve veću dostupnost uređaja za kontinuirano mjerenje glukoze, primjena takvog uređaja značajno bi povećala vjerodostojnost podataka, ali i povećala uvid u odstupanja razine glukoze u krvi tijekom cijelog promatranog razdoblja. Kako je već navedeno, ograničenje ovog istraživanja mogu predstavljati i niske doze inzulina primjenjivane u sklopu ove studije (0,2 UI/kg tjelesne težine -studija koju su proveli Haise i sur. koristila je dozu od 0,4 UI/kg tjelesne težine) te bi se u budućnosti mogle koristiti više doze inzulina radi povećanja kvalitete istraživanja ovog tipa (56).

S obzirom na specifičnost BeAM vrijednosti kao alata za pomoć pri procjeni potrebe za intenziviranjem BOT terapijske sheme prema bazal-plus ili bazal-bolus varijanti, bilo bi potrebno predefinirati vrijeme i barem približnu kalorijsku vrijednost večernjeg obroka, što s obzirom na primarne ciljeve originalne studije ovdje nije bilo učinjeno. Ovaj podatak također može značajno utjecati na vrijednosti BeAM. Kratko trajanje izlaganja inzulinu još je jedno od potencijalnih ograničenja, kao i moguća neujednačenost u trajanju dijabetesa (opet zbog

malog broja ispitanika), a preostali endogeni inzulin mogao bi imati značajan utjecaj na rezultate.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Nakon primjene bazalnog inzulina degludec u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 nije dokazano značajno povećanje BeAM vrijednosti.
2. Nakon primjene bazalnog inzulina glargin U-300 u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 nije dokazano značajno smanjenje BeAM vrijednosti.
3. Nije dokazana značajna razlika u promjeni BeAM vrijednosti nakon uvođenja bazalnog inzulina glargin U-300 u odnosu na bazalni inzulin degludec u terapiju oboljelih od šećerne bolesti tipa 2.
4. Nakon primjene bazalnog inzulina degludec u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 dokazano je značajno smanjenje prosječnih koncentracija glukoze ujutro natašte i navečer prije spavanja.
5. Nakon primjene bazalnog inzulina glargin U-300 u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 nije dokazano značajno smanjenje prosječnih koncentracija glukoze ujutro natašte i navečer prije spavanja.
6. Nije dokazana značajna razlika u promjeni prosječnih koncentracija glukoze ujutro natašte i navečer prije spavanja nakon uvođenja bazalnog inzulina glargin U-300 u odnosu na bazalni inzulin degludec u terapiju oboljelih od šećerne bolesti tipa 2.



## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Aganović I, Metelko Ž. Endokrini sustav, bolesti metabolizma i bolesti skeleta. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. 3. izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 1244.
2. Powers AC. Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification and Pathophysiology. U: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscazalo J, urednici. Harrison's principles of internal medicine. 19. izdanje. New York: McGrawHill Education; 2015 .str. 2399.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9. izdanje. Bruxelles, Belgija; 2019.
4. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab. Hzzj.hr [Internet]. Izvješće za 2019. godinu [citirano 29.4.2020.]. Dostupno na: <https://www.hzzj.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provodenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>
5. Solis-Herrera C, Triplitt C, Reasner C, DeFronzo RA, Cersosimo E. Classification of Diabetes Mellitus. [Updated 2018]. U: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
6. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association. Diabetes Care. 2010;33:62-9.
7. Alfadhli E. M. Gestational diabetes mellitus. Saudi medical journal. 2015;399–406.
8. Stenström G, Gottsäter A, Bakhtadze E, Berger B and Sundkvist G. Latent autoimmune diabetes in adults. Diabetes. 2005;36:68-72.
9. Kovač D, Aralica G, Čupić DF. Bolesti gušterače U: Damjanov I, Seiwert S, Jukić S, Nola M. Patologija. 4. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 518-21.
10. Marušić M, Kovač Z, Dekaris D, Sabioncello A. Imunopatofiziologija. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. i sur. Patofiziologija. 7 izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 519.
11. Anees A Siddiqui, Shadab A Siddiqui, Suhail Ahmad, Seemi Siddiqui, Iftikhar Ahsan, Kapendra Sahu "Diabetes: Mechanism, Pathophysiology and Management-A Review" Int. J. Drug Dev. & Res. 2013;5:1-23.
12. Gamulin S, Dusper B, Reiner Ž, Jonjić S, Lutkić A. Poremećaji metabolizma osnovnih tvari. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. i sur. Patofiziologija. 7 izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 188-92.

13. Yaribeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, Sahebkar A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020;1:13.
14. Gonzalez CD, Lee MS, Marchetti P, Pietropaolo M, Towns R, Vaccaro MI, Watada H, Wiley JW. The emerging role of autophagy in the pathophysiology of diabetes mellitus. 2011;7:2-11.
15. Đelmiš J. Dijabetes i trudnoća. U: Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J. *Porodništvo*. Zagreb: Medicinska naklada; 2009 .str. 370-1.
16. Dumić M. Bolesti endokrinog sustava. U: Mardešić D. *Pedijatrija*. 8. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 634-7.
17. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:11-61.
18. Use of Glycated Hemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2011.
19. Pippit K, Li M, Gurgle HE. Diabetes Mellitus: Screening and Diagnosis. *American Family Physician*. 2016;93:103-9.
20. Aganović I, Metelko Ž. Endokrini sustav, bolesti metabolizma i bolesti skeleta. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. 3. izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 1254.
21. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of Diabetic Complications. *Physiological Reviews*. 2013;93:137–88.
22. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemic Crises. *Medical Clinics of North America*. 2017;101:587–606.
23. Mathew P, Thoppil D. Hypoglycemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
24. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism*. 2015;65:20–9.
25. Moioli A, Maresca B, Manzione A, Napoletano AM, Coclite D, Pirozzi N i sur. Metformin associated lactic acidosis (MALA): clinical profiling and management. *Journal of Nephrology*. 2016;29:783–9.
26. English P, Williams G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. *Postgraduate Medical Journal*. 2004;80:253–61.

27. Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. *Journal of Diabetes Research*. 2018.
28. Ioannou K. Diabetic nephropathy: is it always there? Assumptions, weaknesses and pitfalls in the diagnosis. *HORMONES*. 2017;16:351-61.
29. Powers AC. Diabetes Mellitus: Complications. U: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscazalo J, urednici. *Harrison's principles of internal medicine*. 19. izdanje. New York: McGrawHill Education; 2015. str. 2424-6.
30. Infeld DA, O'Shea JG. Diabetic retinopathy. *Postgraduate Medical Journal*. 1998;74:129-33.
31. Switlyk KJ, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000 Research*. 2016;738.
32. Knapp, S. Diabetes and Infection: Is There a Link?- A Mini-Review. *Gerontology*. 2013;5:99–104.
33. Stanec Z, Žic R, Kozomara D. Plastična, rekonstrukcijska i estetska kirurgija. U: Kvesić A, Paladino J, Stanec Z, Gilja I, Vučkov Š, Brekalo Z i sur. *Kirurgija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2016 .str. 836.
34. Vinik A, Flemmer M. Diabetes and macrovascular disease. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2002;16:235–45.
35. Amin N, Doupis J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the “foot at risk” to the novel diabetic ulcer treatment modalities. *World Journal of Diabetes*. 2016;7:153.
36. Powers AC. Diabetes Mellitus: Management and therapies. U: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscazalo J, urednici. *Harrison's principles of internal medicine*. 19. izdanje. New York: McGrawHill Education; 2015. str. 2407-12.
37. Chamberlain JJ, Rhinehart AS, Shaefer CF, Neuman A. Diagnosis and Management of Diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Annals of Internal Medicine*. 2016;164:542–52.
38. Deed G, Barlow J, Kawol D, Kilov G, Sharma A, Hwa LY. Diet and Diabetes. *Australian Family Physician*. 2015;5:192-6.
39. Boles A, Kandimalla R, Reddy PH. Dynamics of diabetes and obesity: Epidemiological perspective. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2017;1863:1026–36.
40. Kokić S, Prašek M, Pavlić Renar I, Rahelić D, Pavić E, Jandrić Balen M, i sur. Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix*; 2011 .str. 8-34.

41. Sinclair AJ, Dunning T, Dhatariya K. Clinical guidelines for type 1 diabetes mellitus with an emphasis on older adults: an Executive Summary. *Diabetic Medicine*; 2019.
42. Hsia DS, Grove O, Cefalu WT. An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. 2016;1.
43. Kim MK, Ko SH, Kim BY, Kang ES, Noh J, Kim SK i sur. Clinical Practice Guidelines for Type 2 Diabetes Mellitus in Korea. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2019;43:398.
44. Siegmund T, Borck A, Zisman A., Bramlage P, Kress S. A higher blood glucose level pre-breakfast in comparison to bedtime is a contraindication for intensification of prandial insulin therapy in patients with type 2 diabetes – The impact of a negative BeAM value. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. 2018;14:34–8.
45. Chamberlain JJ. Treatment of type 1 diabetes: Synopsis of the 2017 American Diabetes Association standards of medical care in diabetes. *Annals of Internal Medicine* 2017.
46. Nolte MS. Hormoni gušterače i lijekovi za liječenje šećerne bolesti. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada. 2011. str. 732.
47. Khatib OMN. Guidelines for the prevention, management and care of diabetes mellitus. EMRO Technical Publications Series; World Health Organization. 2006;32:41-2.
48. Pathak R, Bridgeman MB. Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors In the Management of Diabetes. *PT*. 2010;35:509-13.
49. Zisman A, Morales F, Stewart J, Stuhr A, Vlajnic A, Zhou R. BeAM value: an indicator of the need to initiate and intensify prandial therapy in patients with type 2 diabetes mellitus receiving basal insulin. *BMJ Open Diabetes Research & Care*. 2016;4.
50. Drugs.com {Internet}. Toujeo vs Tresiba- What is the difference between them? From Drugs.com; Last updated 2018. Available from: <https://www.drugs.com/medical-answers/toujeo-tresiba-difference-between-3421755/>
51. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*: 2020;43:98-110.

52. Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A, Haldrup S, Sandberg V, Wolden ML, i sur. A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:1001-9.
53. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Cali AMG, i sur. More Similarities Than Differences Testing Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Insulin Degludec 100 Units/mL in Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The Randomized Head-to-Head BRIGHT Trial. *Diabetes care.* 2018;41:2147-54.
54. Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A, Haldrup S, Sandberg V, Wolden ML, i sur. A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2018.
55. Sullivan SD, Bailey TS, Roussel R, Zhou FL, Bosnyak Z, Preblich R, i sur. Clinical outcomes in real-world patients with type 2 diabetes switching from first- to second-generation basal insulin analogues: Comparative effectiveness of insulin glargine 300 units/mL and insulin degludec in the DELIVER D+ cohort study. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2018;20:2148-58.
56. Heise T, Nørskov M, Nosek L, Kaplan K, Famulla S, Haahr HL. Insulin degludec: Lower day-to-day and within-day variability in pharmacodynamic response compared with insulin glargine 300 U/mL in type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2017;19:1032–9.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi postoji li i kolika je promjena BeAM vrijednosti i prosječnih koncentracija glukoze u krvi ujutro natašte i navečer prije spavanja nakon korištenja bazalnog inzulina degludec, odnosno nakon korištenja bazalnog inzulina glargin U-300, odnosno utvrditi postoji li razlika između ova dva inzulina u učinku na navedene parametre.

**Ispitanici i metode:** Provedena je ukrižena studija koja je uključivala 22 ispitanika (7 žena i 15 muškaraca) s dijabetesom tipa 2. Podaci za ovu studiju dobiveni su mjerenjem glikemije koje se provodilo u 4 točke, prije i poslije korištenja bazalnog inzulina degludec te prije i poslije korištenja bazalnog inzulina glargin U-300. U svakoj točki glikemija se mjerila 3 dana u nizu u sedam standardiziranih termina. Analizom vrijednosti glukoze pred spavanje i natašte u sve četiri točke izračunate su i uspoređene promjene BeAM vrijednosti i promjene samih vrijednosti glukoze natašte i pred spavanje nakon primjene svakog inzulina.

**Rezultati:** Nije dokazano statistički značajno povećanje BeAM vrijednosti nakon uvođenja bazalnog inzulina degludec ( $\Delta$  BeAM D = -0,038, P = 0,926, SD = 1,911). Također nije dokazano statistički smanjenje BeAM vrijednosti u pacijenata koji su primali glargin U-300 ( $\Delta$  BeAM D = -0,038, P = 0,926, SD = 1,911). Uspoređujući razliku promjena BeAM vrijednosti nakon primjene glargina U-300 u odnosu na degludec nije pronađena statistički značajna razlika ( $\Delta$   $\Delta$  BeAM = 0,315, P = 0,564, SD = 2,516). Dokazano je statistički značajno smanjenje prosječne koncentracije glukoze u krvi natašte ( $\Delta$  prosječna koncentracija glukoze u krvi D = 1,837, P = 0,012, SD = 3,139) i prije spavanja ( $\Delta$  prosječna koncentracija glukoze u krvi D = 1,799, P = 0,010, SD = 2,993) nakon uvođenja bazalnog inzulina degludec. Nije dokazano statistički značajno smanjenje prosječne koncentracije glukoze u krvi natašte ( $\Delta$  prosječna koncentracija glukoze u krvi G = 1,11, P = 0,085, SD = 2,882) i prije spavanja ( $\Delta$  prosječna koncentracija glukoze u krvi G = 1,386, P = 0,068, SD = 3,377) nakon uvođenja bazalnog inzulina glargin U-300. Uspoređujući razliku promjena prosječnih koncentracija glukoze natašte ( $\Delta$   $\Delta$  prosječna koncentracija glukoze u krvi natašte = -0,728, P = 0,387, SD = 3,866) i prije spavanja ( $\Delta$   $\Delta$  prosječna koncentracija glukoze u krvi navečer prije spavanja = -0,413, P = 0,663, SD = 4,374) nakon primjene degludeca u odnosu na glargin U-300 nisu pronađene statistički značajne razlike.



**Zaključci:** Nije dokazano značajno povećanje BeAM vrijednosti nakon uvođenja bazalnog inzulina degludec, te značajno smanjenje BeAM vrijednosti nakon uvođenja bazalnog inzulina glargin U-300. Ovim istraživanjem nije dokazana značajna razlika u promjenama BeAM vrijednosti nakon korištenja bazalnog inzulina glargin U-300 u odnosu na bazalni inzulin degludec. Što se tiče prosječnih koncentracija glukoze ujutro natašte i navečer prije spavanja, ovo istraživanje je dokazalo značajno smanjenje tih koncentracija nakon uvođenja bazalnog inzulina degludec te nije dokazalo značajno smanjenje tih koncentracija nakon uvođenja bazalnog inzulina glargin U-300. Ovim istraživanjem nije dokazana značajna razlika u promjenama prosječnih koncentracija glukoze ujutro natašte i navečer prije spavanja nakon korištenja bazalnog inzulina glargin U-300 u odnosu na bazalni inzulin degludec.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title: BeAM value in insulin naive patients with type 2 diabetes treated with two different basal insulins and its meaning for the intensification of insulin therapy**

**Objective:** The aim of this study was to determine whether and how much there is a change in BeAM values and average fasting blood glucose levels and average pre-sleep blood glucose levels after using basal insulin degludec, or after using basal insulin glargine U-300, or to determine if there is a difference between these two insulins in effect on the above parameters.

**Patients and methods:** A crossover study involving 22 subjects (7 women and 15 men) with type 2 diabetes U-300 was conducted. Data for this study were obtained by measuring glycemia performed at 4 points, before and after the use of basal insulin degludec and before and after the use of basal insulin glargine U-300. At each point, glycemia was measured for 3 consecutive days in seven standardized terms. By analyzing pre-sleep and fasting glucose levels at all four points, changes in BeAM values and changes in pre-sleep and fasting glucose levels after administration of each insulin were calculated and compared.

**Results:** There was not statistically significant increase in BeAM values after introduction of basal insulin degludec ( $\Delta$  BeAM D = -0.038, P = 0.926, SD = 1.911). There also was not statistically significant decrease in BeAM value in patients receiving glargine U-300 ( $\Delta$  BeAM D = -0.038, P = 0.926, SD = 1.911). Comparing the difference in changes in BeAM values after application of U-300 glargine compared to degludec, no statistically significant difference was found ( $\Delta \Delta$  BeAM = 0.315, P = 0.564, SD = 2.516). There was a statistically significant decrease in the average fasting blood glucose concentration ( $\Delta$  average blood glucose concentration D = 1,837, P = 0,012, SD = 3,139) and pre-sleep blood glucose concentration ( $\Delta$  average blood glucose concentration D = 1,799, P = 0,010, SD = 2,993) after introduction of basal insulin degludec. Statistically significant decrease in average fasting blood glucose concentration ( $\Delta$  average blood glucose concentration G = 1.11, P = 0.085, SD = 2.882) and pre-sleep blood glucose concentration ( $\Delta$  average blood glucose concentration G = 1.386, P = 0.068, SD = 3,377) was not proved after the introduction of basal insulin glargine U-300. Comparing the difference between changes in average fasting glucose concentrations ( $\Delta \Delta$  average fasting blood glucose concentration = -0.728, P = 0.387 SD = 3.866) and pre-sleep blood glucose concentration ( $\Delta \Delta$  average pre-sleep blood glucose

concentration = -0.413, P = 0.663, SD = 4.374) after application of degludec compared to glargine U-300 no statistically significant differences were found.

**Conclusion:** There was not significant increase in BeAM value after the introduction of basal insulin degludec, and significant decrease in BeAM value after the introduction of basal insulin glargine U-300. This study did not prove significant difference in changes in BeAM value after use of basal insulin glargine U-300 compared to basal insulin degludec. Regarding average fasting blood glucose concentrations and pre-sleep blood glucose concentrations, this study showed significant decrease in these concentrations after the introduction of basal insulin degludec but significant decrease in these concentrations after the introduction of basal insulin glargine U-300 was not found. This study did not prove significant difference in changes in average fasting blood glucose concentrations and pre-sleep blood glucose concentrations after using basal insulin glargine U-300 compared to basal insulin degludec.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Osobni podaci:**

- Ime i prezime: Sven Hodžić
- Datum rođenja: 2. veljače 1995.
- Mjesto rođenja: Split
- Državljanstvo: hrvatsko
- Adresa: Omiš, Četvrt Vrilo 8
- E-mail: hodzicsven72@gmail.com

**Obrazovanje:**

- 2001. – 2009. Osnovna škola „Josip Pupačić“, Omiš
- 2009. – 2013. Srednja škola „Jure Kaštelan“, jezična gimnazija, Omiš
- 2014. – 2020. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet – doktor medicine

**Posebne vještine:**

- Strani jezici: engleski – izvrsno, njemački – osnovno
- Rad na računalu: Microsoft Office