Nadomjesno liječenje inzulinom

Jurić, Tatjana

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:930456

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Tatjana Jurić

Nadomjesno liječenje inzulinom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za internu medicinu Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Zavodu za endokrinologiju pod vodstvom prof.dr.sc. Ivane Pavlić-Renar i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

Kratice

SZO - Svjetska zdravstvena organizacija
MKB - Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema
CEZIH - Centralni zdravstveni informacijski sustav
HZZO - Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje
HbA1c - glikozilirani hemoglobin
GUK - glukoza u krvi
DD - ukupna dnevna doza inzulina
CHO - doza inzulina potrebna za korekciju ugljikohidrata u obroku (CHO, engl.*carbohydrate coverage insulin dose)*
UHO - ugljikohidrati (g)
Δgup - razlike izmjerene i željene glukoze u plazmi
ISF - čimbenik inzulinske osjetljivosti (ISF, engl. insulin sensitivity factor)

SADRŽAJ

1. Sažetak.....
2. Summary.....
3. UVOD.....1
3.1. Definicija i klasifikacija šećerne bolesti.....1
3.2. Epidemiologija.....3
4. KEMIJSKA SVOJSTVA I KARAKTERISTIKE INZULINA.....4
5. VRSTE INZULINA.....6
5.1. Brzodjelujući inzulini.....8
5.2. Kratkodjelujući inzulin.....9
5.3. Srednjedugodjelujući inzulini.....9
5.4. Dugodjelujući inzulini.....10
5.5. Predmiješani inzulini.....11
6. NAČIN PRIMJENE.....12
6.1. Prijenosna (pen) inzulinskaštrcaljka.....12
6.2. Inzulinske pumpe.....12
6.3. Umjetna gušterača (engl. artificial pancreas; bionic pancreas).....14
6.4. Alternativni načini primjene inzulina.....16
6.4.1. Oralni.....17
6.4.2. Perkutani.....17
6.4.3. Nazalni.....17
6.4.4. Inhalacijski.....18
7. REŽIMI DOZIRANJA.....19
7.1. Konvencionalna terpija.....19
7.2. Intenzivirana terapija inzulinom.....19
8. POKUŠAJI LIJEČENJA ŠEĆERNE BOLESTI.....22
8.1. Kirurške metode.....22
8.2. Primjena matičnih stanica.....23
9. HIPOGLIKEMIJA KAO KOMPLIKACIJA INZULINSKOG LIJEČENJA.....24
10. ZAKLJUČAK.....25
11. ZAHVALE.....27
12. LITERATURA.....28
13. ŽIVOTOPIS.....32

1. Sažetak

Nadomjesno liječenje inzulinom

Tatjana Jurić

Šećerna je bolest jedna od najkompleksnijih bolesti sadašnjice zbog svojih brojnih komplikacija te stalnog porasta oboljelih. Oboljeli od tipa 1 šećerne bolesti ne luče vlastiti endogeni inzulin te je nužno nadomjestiti ga terapeutski. Do otkrića inzulina, ova je bolest bila neizlječiva. Svrha je ovoga rada prikazati nadomjesno inzulinsko liječenje. Opisane su dostupne vrste inzulina, načini primjene te režimi doziranja. Inzulini se klasificiraju prema vremenu i načinu djelovanja. Primjenjuju se putem injekcija odnosno prijenosnih (pen) štrcaljki ili inzulinskih pumpi. U radu se opisuje razvoj umjetne gušterače koja djeluje obećavajuće za olakšavanje budućeg liječenja šećerne bolesti tipa 1. U novije vrijeme radi se i na razvoju alternativnih metoda primjene kao što su: oralni, transdermalni, nazalni, te inhalacijski. Poseban je naglasak stavljen na nadomjesno liječenje inzulinom intenziviranim režimom primjene. Prikazano je praktično izračunavanje bazal-bolus doze inzulina u intenziviranom režimu doziranja inzulina. Dan je kratak osvrt na pokušaje liječenja transplantacijom gušterače i Langerhansovih otočića te liječenje matičnim stanicama koje bi omogućile ponovno uspostavljanje endogenog lučenja inzulina u oboljelih. Takve vrsta liječenja sa sobom nosi posljedice zbog podvrgavanja kirurškom postupku te imunosupresivnog liječenja. Može se zaključiti kako je zlatni standard liječenja tipa 1 šećerne bolesti nadomjesno intenzivirano liječenje inzulinom. Provodi se bazal -bolus liječenje multiplim injekcijama inzulina ili uređajima s kontinuiranom supkutanom inzulinskom infuzijom takozvanim inzulinskim pumpama koje su za sada najrazvijeniji te najpovoljniji sustav liječenja. Najčešća je komplikacija intenziviranog inzulinskog liječenja hipoglikemija, no ona se najčešće može prevenirati te njezine posljedice umanjiti temeljitom i stalnom edukacijom pacijenta o praktičnoj primjeni inzulina.

Ovakav tip nadomjesnog liječenja inzulinom s obzirom na inzulinske pripravke te način primjene zasada je zasigurno najbolji, ali nije u potpunosti zadovoljavajući te se i dalje se traga za pripravcima poboljšanih svojstava i razvoju novih pripravaka koji bi bili pogodni za nove načine primjene.

Ključne riječi: hipoglikemija, inzulin, nadomjesno liječenje inzulinom, tip 1 šećerne bolesti.

2. Summary

Insulin replacement therapy

Tatjana Jurić

Diabetes mellitus is one of the most complex diseases nowadays because of its many complications and permanent increase in number of patients. Patients who suffer from type 1 diabetes do not secrete endogenous insulin by their own and it is necessary to replace it therapeutically. Until the discovery of insulin, this disease was incurable. The aim of this paper is to present insulin replacement therapy. Available types of insulin, routes of administration and dosage regimes are described. Insulin is classified according to the time and mode of action. Insulin is administered by an injection or notebook (pen) syringe or insulin pumps.This paper describes the development of an artificial pancreas, which seems promising for the future treatment of type 1 diabetes.More recently alternative methods of administration have been developed, such as: oral, transdermal, nasal, and inhalation. Special emphasis was placed on the insulin replacement therapy by intensified regimen. The practical calculation of basal-bolus insulin dose is shown in the intensified regimen insulin dosing. There is a brief review of modern attempts of treatment by the transplantation of the pancreas and islets and stem cell treatment. Those methods would enable the re-establishment of endogenous insulin secretion in patients. This kind of treatment has consequences due to undergoing the surgical procedure and the immunosuppressive treatment.It can be concluded that the gold standard for treatment type 1 diabetes is replacement intensified insulin therapy. Basal-bolus therapy is conducted with multiple insulin injections or devices with continuous subcutaneous insulin infusion so-called insulin pumps, which are so far the most developed and the most suitable treatment system. The most common complication of intensive insulin therapy is hypoglycemia.This type of insulin replacement therapy with respect to insulin preparations and the method of administration is so far certainly the best, but is not fully satisfactory. Preparations with improved properties and the development of new compositions that would be suitable for new ways of administration are still being looked for.

Keywords : hypoglycemia, insulin, insulin replacement therapy, type 1 diabetes.

3. UVOD

U ovom radu obrađivat će senadomjesnoinzulinsko liječenje. To se liječenje sprovodi u osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 1. Tip 1 šećerne bolesti odlikuje se oštećenjem ili uništenjem beta-stanica gušterače te je time uzrokovan nedostatak inzulina. Ovakvo nadomjesno liječenje inzulinom nužno je primjerice i kod pankreatektomiranih osoba te kod onih s teškim kroničnim pankreatitisom.
Potpuni nedostatak inzulina u ovih osoba potrebno je nadomjestiti terapeutski.
Ova je bolest do otkrića i sinteze molekule inzulina (1) praktički bila neizlječiva i brzo vodila u smrt (ketoacidoza).
Nadomjesnim liječenjem inzulinom moguće je liječiti i osigurati koliko-toliko dobru kvalitetu i dužinu života u ovih pacijenata.Izbor najoptimalnijeg režima liječenja i najpovoljnijih pripravaka prema novim spoznajama, stalna, uporna i kvalitetna edukacija pacijenata te kontinuirana kontrola i intenzivno liječenje bolesti važni su za kvalitetnu glukoregulaciju i posljedično tome dokazano (2) umanjen broj dugoročnih komplikacija šećerne bolesti.

3.1. Definicija i klasifikacija šećerne bolesti

"Šećerna je bolest stanje kronične hiperglikemije, karakterizirano poremećenim mehanizmom ugljikohidrata, masti i bjelančevina. Kao posljedica dugotrajne bolesti mogu se razviti kasne komplikacije na velikim i malim krvnim žilama, živcima te bazalnim membranama. Nastaje zbog apsolutnoga ili relativnog manjka inzulina, inzulinske rezistencije, povećanja stvaranja glukoze te prekomjerna djelovanja hormona s učinkom suprotnim od inzulina.Danas šećerna bolest predstavlja vodeći uzrok nastanka bubrežne insuficijencije i sljepoće u razvijenim zemljama(3)."

Šećerna bolest klasificira se (prema SZO i odgovarajuće šifre prema MKB- 10) kao:

- E10 Šećerna bolest tipa 1
- E11 Šećerna bolest tipa 2
- E13 Drugi specifični tipovi šećerne bolesti
- O24 Gestacijski tip šećerne bolesti

Indikacije za liječenje inzulinom su (3):

1. u osoba s tipom 1 šećerne bolesti u kojih je došlo do bitnog smanjenja ili prestanka lučenja inzulina iz beta- stanica gušterače
2. u osoba sa šećernom bolešću u kojih se nije uspjela postići zadovoljavajuća reguliranost razine glukoze u krvi uz primjenu dijabetičke dijete, tjelesne aktivnosti te samopraćenja i samozbrinjavanja, uz dodatak maksimalno dopuštene doze oralnih lijekova
3. u žena s gestacijskim oblikom šećerne bolesti tijekom trudnoće koja se ne može kontrolirati dijetom
4. u osoba sa šećernom bolešću u kojih je potrebno privremeno liječenje šećerne bolesti tijekom težih infekcija ili kirurškog zahvata, iako su prije toga liječeni oralnih lijekovima
5. u hitnim stanjima: ketoacidozi, hiperosmolarnoj komi, acidozi mliječnom kiselinom (laktoacidozi)
6. u osoba sa šećernom bolešću u kojih su nestale beta-stanice gušterače: operacija gušterače, kronični pankreatitis, hemokromatoza.

3.2. Epidemiologija

Usuvremenodobanastupilajetakozvanaepidemija šećernebolesti.Brojoboljelihstalnosepovećava. U Republici Hrvatskoj, prema podacima Centralnog zdravstvenog informacijskog sustava (CEZIH), u 2014. godini registrirano je 254.296 punoljetnih osoba s dijagnozom šećerne bolesti (4).

Prema nekim procjenama ta se brojka popela na 400 000 odraslih osoba (svaka deseta osoba u Hrvatskoj oboljela), te se pretpostavlja da 40% oboljelih nema postavljenu dijagnozu (5).

"U 2014. godini pristigle su klasične BIS (engl. Basic Information Sheet) prijave za 19.078 osoba sa šećernom bolešću. Od prijavljenih bolesnika njih 8,05% klasificirano je kao tip 1, 76,58% kao tip 2, 0,42% kao drugi tip i 3,57% kao gestacijski dijabetes. 54,03% bolesnika liječeno je oralnim hipoglikemicima, 25,84% oralnim hipoglikemicima u kombinaciji s inzulinom, 16,15% samo inzulinom dok je 3,76%

bolesnika liječeno samo osnovnim dijetetskim mjerama. Regulacija glikemije bila je dobra (HbA1c<6,5%) u 27,73%, granično zadovoljavajuća (6,5%<HbA1c<7,5%) u 34,52%, a loša (HbA1c>7,5%) u 37,74% bolesnika uz prosječne vrijednosti (aritmetička sredina ± standardna devijacija) HbA1c 7,32 ±1,39, glikemije natašte 8,51 ±2,78 te postprandijalne glikemije 10,08 ±3,54.(4)"

Prema podacima Nacionalnog registara osoba sa šećernom bolešću trošak liječenja šećerne bolesti i njezinih posljedica u Hrvatskoj iznosi 2,5 milijarde kuna godišnje, odnosno 11,5% proračuna HZZO-a. Najveći postotak tog iznosa odlazi na liječenje kroničnih komplikacija šećerne bolesti kao što su bolesti očiju, bubrega te krvožilnog sustava (5).

Uzevši u obzir veliki te stalno rastući broj populacije oboljele od šećerne bolesti, troškove liječenja od kojih prema navedenim podacima najviše otpada na liječenje komplikacija, te na koncu najvažnije ugroženost pacijenata, od najveće je važnosti obratiti pažnju na postavljanje pravovremene dijagnozu te optimalnog liječenja šećerne bolesti.

4.KEMIJSKA SVOJSTVA I ZNAČAJKE INZULINA

Inzulin je mali protein molekularne mase 5808. Sastoji se od 51 aminokiseline koje su rapoređene u dva lanca (A i B) međusobno povezana disulfidnim vezama.Inzulini koji su različitog podrijetla razlikuju se po pojedinim aminokiselinama unutar lanaca.Ljudska gušterača sadrži oko 8 mg inzulina, što se može preračunati u oko 200 bioloških jedinica (6).

Vrlo je važno poznavati značajke inzulina kako bi se moglo osigurati optimalno liječenje za pacijenta koje je najbliže endogenom lučenju te fiziološkom djelovanju inzulina. Posljedično tome bit će postignuta zadovoljavajuća glukoregulacija te smanjen rizik od hipoglikemije.
Inzulin ima 3 važne značajke (3):

a) vrijeme početka inzulinskog djelovanja
Pri ocjeni početka djelovanja potrebno je uskladiti hipoglikemijski početak djelovanja inzulina s hiperglikemijskim djelovanjem obroka što znači da vremenska usklađenost uzimanja obroka nakon injekcije inzulina mora biti pojedinačno određena.
Primjerice, ako se poslije potkožne injekcije inzulina prerano jede, hiperglikemijsko djelovanje hrane dovest će do postprandijalne hiperglikemije na koju inzulin ne može u tom trenutku djelovati jer ga još nema u cirkulaciji. S druge strane, prevelik razmak od uzimanja inzulina do uzmimanja obroka može dovesti do hipoglikemije jer je inzulin već apsorbiran, a još nema glukoze jer je obrok uzet prekasno.

b) vrijeme maksimalnog djelovanja
obično upućuje na doba kada su za pojedine inzulinske preparate hipoglikemijske reakcije najčešće. Za to doba bitno je istaknuti kako pacijent ne bi smio preskočiti obrok te provoditi tjelesnu aktivnost zbog povećanog rizika od hipoglikemijske reakcije (pridruženo hipoglikemijsko djelovanje inzulina te tjelesne aktivnosti).

c) vrijeme završetka djelovanja
podatak je koji je potrebno uzeti u razmatranje pri procjeni učinka liječenja inzulina i koliko bi često određenu vrstu inzulina davati.

Doze inzulina izražavaju se u biološkim jedinicama. Jedna jedinica inzulina ekvivalent je 45,5 μg (1/22 mg) čistog kristaliziranog inzulina. U Hrvatskoj se rabe uglavnom 100 ij/ mL (7). Nedavno su registrirani lispro (200 ij/mL i glargin (300 ij/mL) većih koncetracija.

Za inzulinske pumpe potrebni su posebni pripravci koncentriranijeg inzulina (500 ij/mL), radi manjeg volumena, stabilni dulje vremena na tjelesnoj temperaturi (8).

5. VRSTE INZULINA

Postoje prandijalni, bazalni i predmiješani inzulini. Po sastavu trenutno su u uporabi humani inzulini te inzulinski analozi.

TABLICA 1. Inzulin i inzulinski analozi dostupni u Hrvatskoj- 2016.

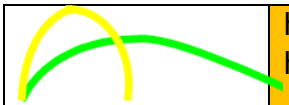
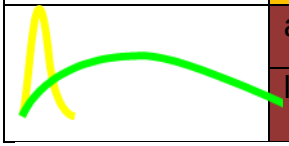
PRANDIJALNI INZULINI

humani regularni	*Actrapid HM*	B, U
	Humulin R	U
lispro	*Humalog*	U, J
lispro koncentrirani	*Humalog 200*	J
aspart	*Novorapid*	U, J
glulizin	*Apidra*	J

BAZALNI INZULINI

humani NPH	*Humulin N*	U
glargin, g.*biosimilar*	*Lantus, Abasaglar*	U, J
glargin koncentrirani	*Toujeo*	J
detemir	*Levemir*	J
degludek	*Tresiba*	J

PREDMIJEŠANI INZULINI

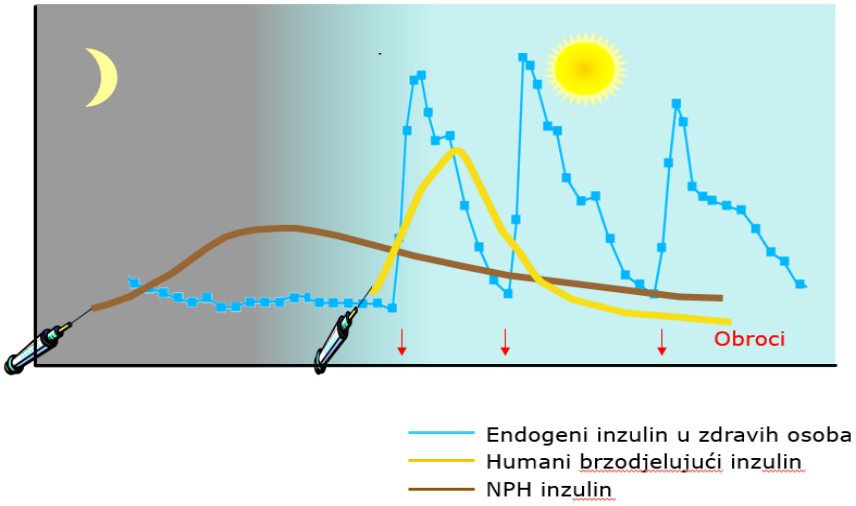
	humani regularni / humani NPH	*Humulin M3*	U
	aspart / a NPH	*Novomix 30, 50*	U, J
	lispro / l NPH	*Humalog Mix 25, 50*	U, J

humani inzulinanalog
B = bočice, U = ulošci, J = jednokratni penovi

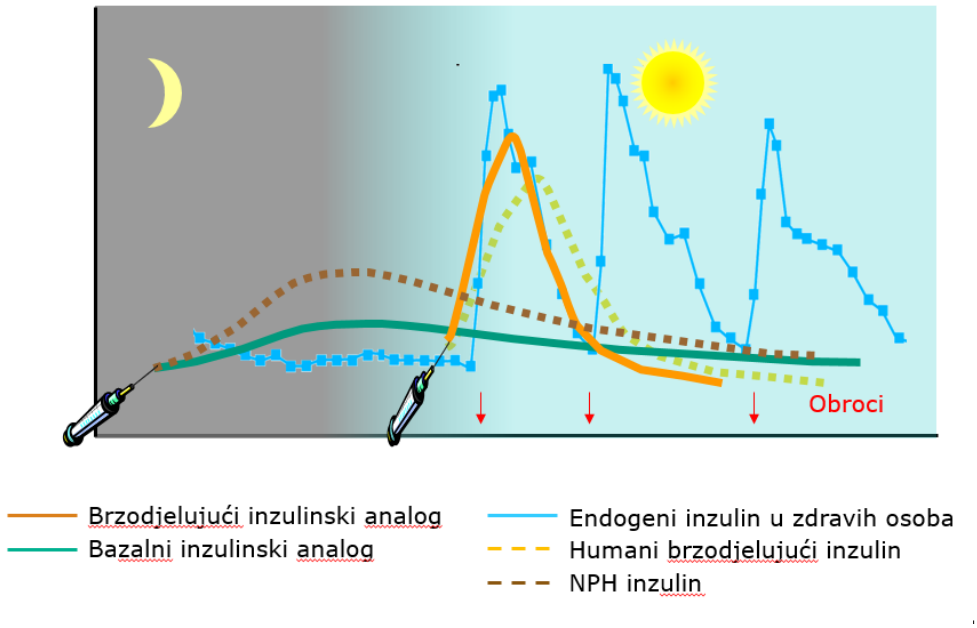
Inzulinski preparati općenito se dijele na brzodjelujuće, kratkodjelujuće, srednjedugodjelujuće, dugodjelujuće, te predmiješane inzuline (9).

Duljina i početak djelovanja svih inzulinskih pripravaka razlikuju se od vrijednosti navedenih u deklaracijama na preparatima. Bitno se istaknuti kako se u praktičnoj primjeni te podatke treba uzeti samo okvirno za orijentaciju (7).

Na slikama je prikazana krivulja fiziološkog lučenja inzulina, te krivulje djelovanja humanih te inzulinskih analoga, ukazujući kako je djelovanje inzulinskih analoga bliže fiziološkom djelovanju u usporedbi s humanim inzulinom.



Slika1. Krivulja fiziološkog lučenja inzulina i djelovanja egzogenog humanog inzulina. Modificirano i nadopunjeno prema: Polonsky et al. (1988.) str. 445. (10)



Slika 2. Krivulja fiziološkog lučenja inzulina, djelovanja egzogenog humanog inzulina te inzulinskih analoga. Modificirano i nadopunjeno prema: Polonsky et al. (1988.) str. 445. (10)

5.1.Brzodjelujući inzulini

Brzodjelujući inzulinipripravci su analozi humanih inzulina. U tim preparatima dolazi do zamjene aminokiselina u njihovom redoslijedu. Zahvaljujući takvom rasporedu aminokiselina, ne dolazi domeđusobne agregacije inzulina u otopini. To je omogućilo razvoj preparata s ubrzanom apsorpcijom (11).

Inzulinski analozi proizvedeni su tehnologijom rekombinantne DNK. Pri njihovoj sintezi cilj je bio napraviti molekule s farmakokinetičkim svojstvima koja će biti što sličnije endogenom inzulinu.
Ovi inzulini omogućuju nadomjestak inzulina za vrijeme obroka koji je najsličniji fiziološkom stanju- zbog brzog nastupa i ranog vršnog učinka čime bolje oponašaju normalno izlučivanje endogenog prandijalnog inzulina nego regularni inzulin(6).

Prilikom osvrta na njihovu važnost, bitno je istaknuti kako im je prednost to sto djeluju brže i mogu se uzimati neposredno prije obroka za razliku od regularnog inzulina. Što se tiče učinkovitosti, slični su humanom inzulinu, uz manju pojavu hipoglikemija (12).

Uspoređujući dostupne komercijalne pripravke inzulina, može se zaključiti kako brzodjelujući inzulini imaju najmanju varijabilnost u apsorpciji (otprilike 5%) u usporedbi s 25% za regularni inzulin i 25% do više od 50% za inzulinske analoge dugog djelovanja (6).

Na tržištu su dostupna tri inzulinska analoga brzog djelovanja:

a) inzulin lispro
b) inzulin aspart
c) inzulin glulizin

5.2. Kratkodjelujući inzulin

Regularni je inzulin topljivi kristalični cink-inzulin kratkog djelovanja koji se proizvodi tehnikama rekombinantne DNA za produkciju molekula istovjetnih humanom inzulinu. Regularni se inzulin može davati intravenski i u tom slučaju njegovo djelovanje trenutno (6).

Početak djelovanja nastupa 30 - 60 minuta nakon supkutane injekcije. Uzimanje obroka treba biti u tolikom vremenskom razmaku nakon injiciranja inzulina. Maksimum je djelovanja 4 - 6 sati nakon primjene. Trajanje učinka je oko 8 sati (7).

Inzulin tvori heksamere koji se u potkožnom tkivu disociraju u dimere.
Zbog toga je sporiji početak djelovanja i produženo vrijeme za postizanje maksimalnog učinka. Posljedično tomu, glukoza u krvi naraste brže nego inzulin te dolazi do pojave rane postpradnijalnehiperglikemije te je povišen rizik od razvitka kasne postprandijalne hipoglikemije (6).

Ove nedostatke primjene kratkodjelujućeg inzulina nastoji se nadomjestiti pripravcima inzulinskih analoga (8).

5.3. Srednjedugodjelujući inzulini

Srednjedugodjelujući pripravci netopljive su suspenzije inzulina kombinirane s proteinom protamin i cinkovim ionima. Na hrvatskom tržištu dolaze kao neutralni protaminski Hagedorn inzulini (NPH). Dolaze u obliku suspenzija mutnog izgleda (11).

Apsorpcija i početak djelovanja odgođeni su upravo ekvivalentnom kombinacijom inzulina i protamina tako da nijedan od njih ne djeluje u slobodnom obliku (izofan).Početak je djelovanja NPH inzulina unutar dva do pet sati, a učinci djeluju četiri do dvanaest sati. Primjenjuje se dva do četiri puta na dan (6).

Inzulin srednje dugog djelovanja kao (NPH i Lente) nema ravnomjereno djelovanje i velike su varijacije vremena postignutog maksimuma iz dana u dan što rezultira nepredvidivim hipoglikemijama (8).
NPH rijetko se primjenjuju upravo zbog svog nepredvidljivog djelovanja te varijabilnosti apsorpcije više od 50%. Kao zamjena za njih koriste se inzulinski analozi dugog djelovanja (6).

5.4. Dugodjelujući inzulini

Dugodjelujući pripravci analozi su inzulina. Najpoznatija su dva pripravka, detemir i glargin. Njihove su osnovne karakterstike dugotrajnost djelovanja te predvidljivije vršno djelovanje od NPH.
Inzulin detemir postiže svoje dugotrajno i ravnomjerno djelovanje jer se veže za albumin.Glargin topljiv je u kiselom okruženju, no nakon supkutane injekcije stvara mikroprecipitate u potkožnom tkivu, i na taj način osigurava dugotrajnu distribuciju (11).

Djelovanje dugodjelujućih inzulina superiornije je djelovanju NPH, unatoč ne tako značajnoj razlici u vrijednosti hemoglobina A1c. To govori u prilog tome da glukoregulacija nije značajno poboljšana, ali manja je incidencija hipoglikemija

izazvanih liječenjem.Pacijenti i liječnici trebali bi se pri izboru terapije voditi dostupnosću te troškovima liječenja (13).

Insulin degludek, nalazi se u formulaciji diheksamera. Sintetiziran je tako da ostaje topljiv,ali se nakon injekcije udružuje u multiheksamerni oblik. Za takve je karakteristike zaslužno acetiliranje molekule. Pokazuje poboljšana svojstva kao što su trajanje više od 24 h s malo varijabilnosti tijekom dana i iz dana u dan. Inzulin degludek ima visoki terapeutski potencijal, dugotrajno djelovanje i pogodan je za primjenjivanje jedanput dnevno. Uz kombiniranu primjenu s inzulinima brzog djelovanja, djeluje obećavajuće kao vrlo uspješna terapija (14).

5.5. Predmiješani inzulini

Mješavine brzodjelujućeg i srednje dugodjelujućeg inzulina u različitim omjerima (najčešće 30/70 ili 25/ 75) posljednjih su desetljeća u u širokoj uporabi. Predmiješani su inzulini kod nas dostupni samo u penovima. Mogu biti sastavljeni od humanog inzulina ili inzulinskih analoga (lispro i aspart) koji su pomiješani s odgovarajućim inzulinom vezanim na protamin (8).

6. NAČIN PRIMJENE

6.1. Prijenosna (pen) inzulinska štrcaljka

Inzulin se uglavnom primjenjuje supkutano.
Prijenosna (pen) inzulinska štrcaljka veličine je olovke. Primjenjuje se za višekratne supkutane primjene inzulina. Sadržava uloške s inzulinom i igle za jednokratnu uporabu.
Bitno je istaknuti za praktičnu primjenu kako se inzulin glargin i detemir moraju davati u odvojenim injekcijama, što znači da se ni ne miješaju akutno niti se spravljaju gotovi pripravci s drugim inzulinima (6).

6.2.Inzulinske pumpe

Inzulinske su pumpe uređaji za kontinuiranu supkutanu infuziju inzulina.
Već je 1976. započelo liječenje inzulinskim pumpama (15).
Inzulinskom pumpom kontinuirano se isporučuje inzulinski analog brzog djelovanja za bazalne potrebe i boluse prije obroka. Zbog napretka tehnologije današnje inzulinske pumpe malih su dimenzija poput mobitela. Pouzdane su, sigurne i jednostavne za primjenu (16).

Pumpa sadržava spremište inzulina, programski čip, tipkovnicu i ekran.
Inzulin se iz spremišta ulijeva kroz tanku plastičnu cjevčicu koja je povezana s umetnutim supkutanim infuzijskim priborom (6).
Pumpa se najčešće nalaziu posebnim torbicama, zaštitnim navlakama ili nosačima za pojasom, na leđima, oko noge ili na ramenu (17).
Abdomen je najpogodnije mjesto za infuzijski pribor, iako za to često služe i bokovi i bedra. Spremište inzulina, cjevčice i infuzijski pribor moraju se mijenjati svakih 2-3 dana u sterilnim uvjetima (6).

Korištenjem senzora glukoze uobliku malih elektroda koje se implantiraju supkutano moguće je pratiti tok glikemija tijekom 24 h. Senzori mogu i ne moraju biti povezani s inzulinskom pumpom (11).

Uređaji sadržavaju pumpu koja prema individualnim potrebama temeljenim na nalazu glukoze u krvi, otpušta nadomjesne bazalne i bolus doze inzulina.
Bazal-doza predstavlja nadomjestak fiziološkog bazalnog lučenja inzulina. Obično je brzina 24-satnog otpuštanja bazalnih doza relativno konstantna iz dana u dan, izračuna se za svakog bolesnika prema njegovim potrebama tijekom 24 sata, iako se povremeno može modificirati ovisno primjerice o tjelesnoj aktivnosti.
Količine bolusa nisu konstantne jer se vrijeme bolusa i njegova doza mijenjaju. Bolusi se rabe za korekciju hiperglikemije u krvi i te kao nadomjestak fiziološkog lučenja inzulina u vrijeme obroka s obzirom na količinu ugljikohidrata u hrani i te na tjelesnu aktivnost (6).

Pacijente je potrebno educirati o tehničkoj uporabi pumpe i načinu rada, tek nakon toga liječnik postavlja osnovne bazal-bolus postavke u inzulinsku pumpu te dodatno educira pacijenta o izračunavanju potrebnih jedinica inzulina za ugljikohidratni obrok i korektivnog faktora te korištenju ostalih programa isporuke inzulina, kao i o računanju ugljikohidrata u obroku kako bi isporuka bolus inzulina bila zadovoljavajuća (16).

Uporaba inzulinskih pumpi indicirana je u:

- oboljelih od šećerne bolesti tipa 1
- oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 ukoliko imaju lošu glukoregulaciju bazal-bolus terapijom, jaku inzulinsku rezistenciju te trebaju visoke doze inzulina (uključujući i trudnice)
- osoba koje imaju učestale noćne hipoglikemije te fenomen zore
- pojavi alergije na inzulin
- aktivnom stilu života (primjerice aktivno bavljenje športom) (17).

Budući da se inzulinskom pumpom koristi samo brzodjelujući inzulin koji se isporučuje kontinuirano u vrlo maloj dozi, u slučaju obustave isporuke inzulina može doći do hiperglikemije već unutar dva do četiri sata, a kasnije i do razvoja dijabetičke ketoacidoze unutar četiri do deset sati. Iz tog je razloga vrlo je važno uputiti pacijente da redovno mjere razinu glukoze u krvi, a u slučaju naglog porasta glikemije da provjere spoj inzulinske pumpe i katetera (16).

U nekoliko istraživanja dokazane su prednosti korištenja inzulinskih pumpi u liječenju u odnosu na konvencionalnu intenziviranu terapiju inzulinom. Prednosti su prvenstveno u bolje postignutoj glukoregulaciji i prema vrijednostima glukoze u krvi (GUK) i prema vrijednostima HbA1c te u tome što je smanjena potrebna doza inzulina (18- 19).

Prednost uporabe inzulinskih pumpi je i smanjen broj uboda prilikom primjene inzulina. Ukoliko se set mijenja svaka 2-3 dana korištenjem inzulinske pumpe napravi se 125 uboda na godinu, a uz bazal-bolus shemu uz minimalno četiri injekcije dnevno napravi se 1825 uboda na godinu (17).

Učestalost hipoglikemija primjenom inzulinske pumpe značajno je smanjena u odnosu na konvencionalnu intenziviranu inzulinsku terapiju. Tome je osobito pridonijela primjena brzodjelujućeg inzulinskog analoga (20).

Uporaba je kontraindicirana ukoliko je pacijent nesposoban ili nemotiviran za suradnju i uporabu inzulinske pumpe, bilo zbog tjelesnog, psihološkog ili socijalnog razloga (17).

6.3. Umjetna gušterača (engl. artificial pancreas; bionic pancreas)

Smanjenje tereta intenzivirane terapije i učestalosti hipoglikemija povezane s održavanjem normalnih razina razine glukoze, glavni je cilj liječenja šećerne bolesti tipa 1.Održavanje optimalne glukoregulacije iziskuje veliki trud i angažiranost pacijenta. Pristupu obliku računalnog algoritma koji bi oslobodio pacijenta potrebe stalnog provjeravanja razine šećera te odlučivanja o doziranju inzulina djeluje obećavajuće (21).

Umjetna je gušterača automatizirani uređaj koji koristi podatke o razini glukoze iz sustava za kontinuirano praćenje razine glukoze, kako bi odredio te primjenio dozu inzulina, u nekim slučajevima i glukagona, a sve s ciljem postizanja normalne glukoregulacije. Inzulin je obično injiciran u potkožno tkivo pomoću automatiziranih inzulinskih pumpa te infuzijskih setova (22).

Umjetna gušterača oponaša lučenje endokrine gušterače kod zdrave osobe. Sustav je zatvorenog oblika, a sastoji se od automatizirane inzulinske pumpe, sustava za kontinuirano praćenje razine glukoze u krvi te pametnog telefona opremljenog naprednim računalnim programom.

Računalni program prima podatke od sustava za kontinuirano praćenje razine glukoze koji kontinuirano mjeri glukozu, zatim na osnovu tih podataka izračunava i primjenjuje dozu inzulina bez ikakve intervencije pacijenta (21).

Sustav za kontinuirano praćenje razine glukoze uređaj je koji koristi ugrađeni senzor ugrađen u kožu kako bi mjerio glukozu u intersticijskoj tekućini. To se koristi za procjenu razine glukoze u krvi. Uređaj se kalibrira po intervalima mjerenja glukoze.
Senzor je postavljen 1 cm potkožno. Transmiter je povezan sa senzorom i prianja na kožu. Šalje bežični signal uređaju koji obično svakih pet minuta prikazuje i pohranjuje procijenjenu razinu glukoze u krvi. Korisnik može postaviti alarme za vrijednosti glukoze iznad i ispod graničnih vrijednosti te za velike brzine promjene (22).

Umjetne su gušterače u početku isporučivale samo inzulin za glukoregulaciju. No, zdrava gušterača u organizmu luči i inzulin i glukagon kako bi održavala optimalnu razinu glukoze u krvi. Glukagon se suprotstavlja učinku inzulina u jetri, potičući glukoneogenezu. Iako stanice koje luče glukagon iz gušterače u šećernoj bolesti tipa 1 nisu uništene, odgovor glukagona na hipoglikemiju poremećen je i pacijenti su u riziku zbog toga (21).

Bihormonalne umjetne gušterače (engl. bionic pancreas) luče i inzulin i glukagon.
Postoje neslaganja oko toga treba li umjetna gušterača isporučivati samo inzulin ili treba isporučivati i glukagon i inzulin.
Navodi se nekoliko razloga koji idu u prilog bihormonalnoj umjetnoj gušterači.
Iako je inzulin doziran ispravno u bilo kojem vremenu, zbog relativno spore apsorpcije nakon supkutane primjene, moguće je da doza ne bude ispravna nakon dopiranja inzulina u krv, primjerice ukoliko pacijent počne vjezbati.
Umjetna gušterača koja isporučuje samo inzulin može zaustaviti isporuku inzulina i oglasiti alarm za prijeteću hipoglikemiju, no može se dogoditi da to ne bude učinkovito ukoliko pacijent spava ili mu nisu dostupni oralni ugljikohidrati. Nasuprot

tome, automatizirana isporuka glukagona ne zahtijeva reagiranje pacijenta kako bi se spriječila epizoda hipoglikemija. Glukagon se razmjerno brzo apsorbira nakon supkutane primjene (vršna razina u krvi 15 - 20 minuta nakon primjene) (22).

Opasnost pri primjeni bihormonalnih umjetnih gušterača nastupa ukoliko se poremeti isporuka glukagona te isporuka inzulina ne bude prilagođena. Tada se povećava rizik od pojave hipoglikemijske epizode (22).

Potrebna su daljnja istraživanja koja će napraviti usporedbu između bihormonalne umjetne gušterače i umjetne gušterače koja isporučuje samo inzulin te odvagnuti njihove koristi, potencijalne rizike i isplativost.

Postoje neke poteškoće s primjenom umjetne gušterače u praksi.

Brzodjelujući analog inzulina i dalje ima relativno sporu apsorpciju nakon supkutane primjene i nestabilna formulacija trenutno dostupnog glukagona zahtijevala je dnevnu zamjenu glukagona sa svježe pripravljenom formulacijom. Usto, još uvijek nije dostupan uređaj koji integrira sve komponente umjetne gušterače. Oslanjanje samo na bežičnu vezu između inzulinskih i glukagonskih pumpi nije u potpunosti pouzdano (23).

Prednost umjetne gušterače je prilagođeno doziranje inzulina pacijentu prema njegovim potrebama koje se mijenjaju te i tijekom osjetljivog perioda tijekom spavanja (21).

Unatoč izazovima povezanih s trenutno dostupnom tehnologijom, u dvije kratkoročne studije, umjetna gušterača s bihormonalnim djelovanjem pokazala se djelotvornijom od standardnih inzulinskih pumpi. Provedenim istraživanjem pokazana je unaprijeđena kontrola glukoregulacije te smanjena učestalost pojave hipoglikemijskih epizoda u usporedbi sa standardnim inzulinskim pumpama (23).

6.4. Alternativni načini primjene inzulina

U novije vrijeme pokušava se otkriti nekoliko alternativnih načina primjene inzulina koji bi bili ugodniji i lakši za primjenute fiziološki prikladniji.

Nijedan od alternativnih putova davanja inzulina nije do sada primjenljiv u praktičnoj primjeni (8). Prikazan je kratak pregled nekoliko alternativnih načina primjene inzulina koji su u razvoju.

6.4.1. Oralni

Unatoč brojnim pokušajima tijekom posljednjih 9 desetljeća za razvoj oralne inzulinske terapije, takav pripravakjoš uvijek nije komercijalno dostupn.
Identificirano je trinaest tvrtki koje ispituju oralne pripravke inzulina. Međutim, samo šest od tih tvrtki objavilo je nove kliničke studije u posljednjih 5 godina.
Zanimljivo je da ova klinička izvješća čine tek 4% od znatno velikog ukupnog broja publikacija o razvoju oralnih pripravaka inzulina u tom vremenskom periodu.
S fokusom na podatke iz kliničkih te kliničko- eksperimentalnih dežurstava prikazano je kako je veliko znanstveno zanimanje za razvitak oralno bioekvivalentnih inzulinskih pripravaka, no to dosada nije došlo dalje od stadija prekliničkih istraživanja (24).

6.4.2. Perkutani

Transdermalni unos inzulina privlačna je neinvazivna metoda koja nudi praktičnu uporabu transdermalnog flastera. Međutim,koža je barijera koja sprječava apsorpciju korisnih količina inzulina. Istraživani su različiti pristupi kojima se nastojalo povećati transdermalnu dostavu inzulina, uključujući korištenje kemijskih pojačivača i iontoforeze , liposoma, ultrazvuka , toplinskih ablacija i mikroigala.
Mikrodermoabrazija može povećati propusnost kože na inzulin u količinama dovoljnim za smanjenje glukoze u krvi. Epidermis je zapreka za davanje inzulina , tako da uklanjanje epidermisa u potpunosti omogućuje znatno veću isporuku inzulina nego uklanjanje samo stratuma corneuma (25).

6.4.3. Udisajni

Čini se da je inhalacijski inzulin Exubera podjednako učinkovit kao injicirani kratkodjelujući inzulin. No, troškovi primjene inhalacijskog inzulina mnogo su veći tako da je malo vjerojatno da će primjena biti isplativa. Dugoročna je sigurnost neizvjesna. Preporučuju se dodatna istraživanja vezana za sigurnost, učinkovitost i isplativost inhalacije inzulina (26).

S udisajnim inuzulina se došlo najdalje u uporabi. Ipak, odustalo se od daljnjih ispitivanja većine. Dva su bila odobrena, ali je jednog proizvođač povukao zbog neisplativosti tako da je sada samo jedan u upotrebi (8).

6.4.4.Nazalni put davanja inzulina

CPEX Pharmaceuticals razvili su formulaciju rekombinantnog humanog inzulina za nazalno davanje pod trgovačkim nazivom "Nasulin". Nazalni se sprej sastoji od redovnog kratkogdjelujućeg humanog rekombinantnog inzulina otopljenog u vodi u kombinaciji s više uobičajenih pomoćnih sredstava (polisorbat 20, sorbitan-monolaurat, pamučno ulje i CPE -215). U pretkliničkim toksikološkim studijama u trajanju od tri mjeseca u štakora i pasa nisu pronađeni upalne reakcije .

Veće doze dovode do povećane razine inzulina te istovremeno i do većeg smanjenja glukoze u krvi . Maksimalan doza-odgovor bio je postignut kod dvije ponovljene primjene u obje nosnice do 100 j. Za razliku od drugih inzulinskih pripravaka , povećavanjem doze ne poveća se vrijeme maksimalnog djelovanja. Kratko djelovanje i hipoglikemija natašte bili su najčešći događaji . Dva ispitanika imala su lakše nuspojave vrtoglavicu i poliuriju koje su prošle spontano. Oni koji ne toleriraju pripremu i daljnje korištenje neće biti kandidati za dugoročno korištenje (27).

7. REŽIMI DOZIRANJA

7.1. Konvencionalna terapija

Konvencionalna inzulinska terapija propisuje se samo za osobe sa šećernom bolesti tipa 2, koje nemaju koristi od intezivne kontrole glukoze.

Inzulinski režim ima raspon od jedne do više injekcija na dan, koristeći se monoterapijom srednjedugog ili dugog djelovanja ili njegovom kombinacijom s inzulinom kratkog ili brzog djelovanja ili pripravcima mješavina inzulina. ima uobičajenu fiksnu dozu inzulina srednjedugog ili dugog djelovanja dok doze brzodjelujućeg ili kratkodjelujućeg inzulina variraju ovisno o razini glukoze u krvi prije injekcije (6).

7.2. Intenzivirana terapija inzulinom

U *Diabetes Control and Complications Trial*studiji1441 pacijenat s tipom 1 šećerne bolesti nasumično je raspoređen u skupine liječenih intenziviranom inzulinskom (n = 711) ili konvencionalnom (n = 730) terapijom i praćeno u prosjeku 6,5 godina.

Rezultatima je pokazano kako intenzivirana terapija uspješno i značajno odgađa razvijanje te usporava progresiju kroničnih komplikacija dijabetesa kao što su retinopatija, neuropatija te nefropatija u pacijenata s šećernom bolesti tipa 1. Cilj je takvog oblika liječenja postići glukoregulaciju koja je što je moguće bliže vrijednostima zdravih osoba (HbA1c < 7 %).

Šećerna je bolest teža što je veći razvijeni broj komplikacija. Komplikacije su u izravnoj korelaciji s dužinom trajanja bolesti i lošom glukoregulacijom.

Može se sa sigurnošću tvrditi kako je ovo istraživanje bilo prijelomno i na njemu počiva današnji način liječenja šećerne bolesti tipa 1 (2).

U iste kohorte DCCT ispitivanja (28) analiziralo se utječe li intenzivirano liječenje inzulinom s posljedičnim rizikom za hipoglikemiju na neuropsihološko nazadovanje pacijenata u usporedbi s konvencionalnom inuzlinskom terapijom.Neuropsihološke procjene napravljene su na početku istraživanja, u 2., 5. i 7. godini te na kraju istraživanja. Istraživanje je provedeno na 1441 ispitaniku između 13 i 39 godina koji boluju odšećerne bolesti tipa 1 ovisne u trajanju od 1-15 godina i nisu imali razvijene

kronične komplikacije. Došli su do zaključka kako intenzivirana terapija ne utječe na neuropsihološki status te kako nema razlike između onih koji su imali ponavljane epizode hipoglikemija te onih kojima se to nije događalo učestalo.

U bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 ne postoji endogeno lučenje inzulina, stoga je potrebno nadomjestiti nepostojeći inzulin terapeutski. Takav oblik liječenja naziva se nadomjesno inzulinsko liječenje. Prilikom započinjanja inzulinskog nadomjesnog liječenja, potrebno je izabrati odgovarajuću vrstu inzulinskog pripravka s obzirom na njihove osnovne karakteristike.

Bazal-bolus liječenje multiplim injekcijama ili kontinuiranom infuzijom inzulina s mijenjanjem brzine infuzije postalo je standard za šećernu bolest tipa 1. Bazalno liječenje pokriva bazalne potrebe organizma, dok se bolusom dozira inzulin potreban za regulaciju ugljikohidrata unesenih obrokom (8).

Preporučuje se primjena brzodjelujućih inzulinskih analoga neposredno prije glavnih obroka uz 1-2 doze dugodjelujućeg inzulinskog analoga (29).

Ukupna dnevna potreba za inzulinom u jedinicama prema nekim je mjerilima jednaka tjelesnoj težini izraženoj u kilogramima x 0,55. Otprilike polovina ukupne dnevne doze inzulina pokriva potrebu za bazalnom sekrecijom inzulina, a ostatak doze pokriva potrebe tijekom obroka i korekcije visokog šećera u krvi. To je približna računica koja se mora prilagoditi individualnim potrebama pojedinog bolesnika (6).

Suvremeni je pristup računanje potrebnih bolusa inzulina prema količini ugljikohidrata u obroku, što daje veću slobodu u odabiru hrane.
Za jednu jedinicu (15 g) ugljikohidrata treba približno 1 ij inzulina brzog djelovanja kako glikemija ne bi porasla. To vrijedi za pacijetne s urednom osjetljivošću na inzulinom, dok se kod pacijenata s razvijenom rezistencijom na inzulin, doza povećava (7).

Bolus-doze za korekciju razine glukoze tijekom obroka, užine i visokog šećera u krvi u inteziviranom režimu inzulinske terapije propisuju se pomoću formula. Bolesnik se

koristi formulama za izračunavanje bolus-doze brzodjelujućeg inzulina uzimajući u obzir količinu ugljikohidrata u obroku, trenutačnu vrijednost glukoze u krvi i ciljne vrijednosti glukoze (6).

Bolus-doze(7)određuju se izračunom doze inzulina potrebne za korekciju ugljikohidrata u obroku te izračunom doze potrebne za korekciju glikemije ukoliko je mjerenjem glukoze u krvi prije obroka pronađena visoka razina.
Takozvanim pravilom 500 (ili 450 za analoge) može se na temelju ukupne dnevne doze procijeniti koliko grama ugljikohidrata pokriva jedna jedinica inzulina: 500 (ili 450) podijeli se s ukupnom dnevnom dozom (DD) i za toliko je grama ugljikohidrata potrebna 1 ij inzulina.
Doza inzulina potrebna za korekciju ugljikohidrata u obroku (CHO, engl.*carbohydrate coverage insulin dose)*

CHO= g UHO**/** (500 (450) / DD)

Pri računanju potrebne doze prije obroka treba uračunati i dozu potrebnu za korekciju glikemije ukoliko je ona prije obroka previsoka.
Formula za korekciju visoke vrijednosti glukoze u krvi izražava se kao predviđeni pad glukoze u plazmi (u mmol/ L) nakon jedne jedinice inzulina.
To se računa dijeljenjem razlike izmjerene i željene glikemije (Δgup) s čimbenikom inzulinske osjetljivosti (ISF, engl. insulin sensitivity factor). ISF dobiva se tako da se 100 (ako se radi s analogom) ili 80 (ukoliko se koristi regularni inzulin) podijeli s ukupnom dnevnom dozom inzulina: za toliko se mmol/ L očekuje pad glikemije uz 1 ij inzulina.

korekcijska doza za visoke vrijednosti glukoze =Δgup/ ISF

ISF= 100 (80) / DD

Ukupna bolus-doza inzulina prije obroka računa se pomoću zbroja korekcijske doze za visoke vrijednost glukoze u krvi i doze inzulina potrebne za korekciju ugljikohidrata u obroku.

Ukupna bolus-doza inzulina prije obroka = **g UHO/ (**500 (450) / DD) + Δgup/ ISF

8. POKUŠAJI LIJEČENJA ŠEĆERNE BOLESTI

Pred znanstvenike su postavljeni novi izazovi za pronalaženje suvremenijih metoda liječenja šećerne bolesti tipa 1 koji bi imali prednosti pred standardnim liječenjem intenziviranim nadomjesnom terapijom inzulinom. Od suvremenih metoda bit će istaknuto liječenje šećerne bolesti transplantacijom gušterače i Langerhansovih stanica te primjenom matičnih stanica.

8.1. Transplantacija gušterače i Langerhansovih otočića

Suvremene su kirurške metode liječenja transplantacija gušterače i Langerhansovih otočića. Kandidati su za ove vrste terapije pacijenti sa šećernom bolesti tip 1 koji unatoč optimalnom provođenju inzulinskog liječenja imaju jako loše reguliranu bolest te oni koji imaju krajnji stadij bubrežnog zatajenja i istodobno im je potrebna transplanatacija bubrega.

Uspješno sprovodena transplantacija pankreasa pokazala se učinkovitom u značajno poboljšanoj kvaliteti života osoba oboljelih od šećerne bolesti, prvenstveno zbog eliminiranja potrebe za egzogenim inzulinom, učestalim mjerenjem glukoze u krvi te mnogih dijetnih ograničenja. Donirane su gušterače najčešće kadaverskog porijekla, ali se i mali broj transplantacija vrši i uz pomoć živog donora. Pronađeno je kako je znantno reducirano pojavljivanje akutnih komplikacija šećerne bolesti kao što su hipoglikemije te hiperglikemične komplikacije,primjerice ketoacidoza. Što se tiče kroničnih komplikacija, pronađen je samo djelomičano povoljan utjecaj na njih.

Budući da se transplanatacija gušterače vrši obično nakon tek 20 godina od postavljene dijagnoze šećerne bolesti, tek ostaje pitanje je li to povezano s malim utjecajem na redukciju kroničnih komplikacija koje bi valjalo istražiti (30).

Manje invazivna metoda liječenja je transplantacija Langerhansovih otočića.

Transplantacija Langerhansovih otočića mogla bi biti povoljna nadomjesna terapija beta- stanica. Terapija bi mogla biti povoljna za unaprjeđenje glukoregulacije te smanjenje komplikacija šećerne bolesti.

Uspjeh liječenja ovisi o podobnosti pacijenta te je pod utjecajem kvalitete otočića donora, tehničkih ograničenja postupka te imunosupresivne terapija nakon

transplantacije. Međutim, nije pronađena dovoljna razina dokaza koja bi to potvrdila prednosti, a isto tako ni neželjene popratne pojave transplantacije Langerhanosovih otočića. Potrebna su daljnja opsežna istraživanja s dovoljnom razinom dokaza (31).

8.2. Primjena matičnih stanica

Problematično je kod transplanatacije gušterače i otočića to što nije dostupan dovoljan broj doniranih organa za presađivanje. Stoga su potaknuta brojna istraživanja alternativnih metoda kojima bi se mogle dobiti beta- stanice koje bi proizvodile inzulin. Terapija matičnim stanicama podrazumijeva zamjenu uništenih i afunkcionalnih beta- stanica iz pluripotentnih ili multipotentnih matičnih stanica. I embrionalne matične stanice (dobivene iz stanica unutar blastociste) i odrasle matične stanice koriste se za generiranje surogat- beta stanica ili na neki drugi način pokušavaju vratiti funkcioniranje beta- stanica (32).

9. HIPOGLIKEMIJA KAO KOMPLIKACIJA INZULINSKOG LIJEČENJA

Najčešća je nuspojava uzrokovana inzulinskim liječenjem hipoglikemija. Uzrokovana je ukoliko primjena inzulina, uzimanje obroka i tjelesna aktivnost nisu usklađeni.
Češće hipoglikemije nužna su i popratna nuspojava intenzivirane inzulinske terapije (33).
Hipoglikemija se javlja kada razina glukoze u krvi padne ispod 2,5 mmol/L.

Postoje dva tipa hipoglikemične reakcije.
Autonomna reakcija očituje se simptomima kao što su hladni znoj, glad
drhtavica, palpitacije,parestezije, bljedilo te uznemirenost te služi kao upozorenje za pacijenta i omogućava pravovremeno samozbrinjavanje pacijenta ukoliko su simptomi prepoznati na vrijeme. Neuroglukopenične reakcije vode do deprivacije moždanih funkcija. Simptomi su zbunjenost, malaksalost, poremećaji ponašanja, smetnje koncetracije, smetnje vida, glavobolje, vrtoglavice, te na koncu koma i konvulzije. Ukoliko je hipoglikemija prolongirana može voditi do ozbiljnog oštećenja mozga i do smrti (34).
Pacijenti moraju biti educirani o simptomima kojima se hipoglikemija očituje kako bib je pravovremeno prepoznali, o prevenciji epizode, te o načinu na koji trebaju reagirati u slučaju pojave hipoglikemije(33).
Najčešće se hipoglikemična epizoda može uspješno ''samoliječiti''.
Ukoliko je moguće oralno se uzimaju ugljikohidrati u obliku šećera, meda, voćnih sokova, mlijeka, krekera i slično. Incijalna doza glukoze oralno je 20g. To se treba ponavljati svakih 15- 20 minuta ukoliko simptomi nisu nestali ili je razina glukoze u krvi i dalje niska. Savjetuje se uzimanje obroka vrlo brzo nakon što je razina glukoze porasla stoga što je porast razine glukoze u krvi kao odgovor na oralni unos glukoze samo privremen (< 2h).
Parenteralna je terapija neophodna kad pacijent zbog neuroglukopenične reakcije nije u stanju uzeti ugljikohidrate oralno. Glukagon je metoda izbora u tom slučaju i injiciraju ga primjerice članovi obitelji oboljelog (34).

Zasada nema u znatnoj mjeri dostupne terapije koja bi bila pogodna za pacijente s šećernom bolesti tipa 1 koji pate od ponavljanih epizoda hipoglikemije te je stoga velika je potreba raditi na razvijanju iste (35).

10. ZAKLJUČAK

Ovakav tip nadomjesnog liječenja inzulinom s obzirom na inzulinske pripravke te način primjene zasada je zasigurno najbolji, ali nije u potpunosti zadovoljavajući te se i dalje se traga za pripravcima poboljšanih svojstava i razvoju novih pripravaka koji bi bili pogodni za nove načine primjene.

Uz svoje očigledne prednosti za život i zdravlje oboljelih od šećerne bolesti tipa 1, pripravci inzulina dosada nisu uspjeli do kraja dosegnuti dovoljnu razinu sličnosti fiziologiji endogenog inzulina.

Način je davanja inzulina nefiziološki i neudoban. Inzulin se fiziološki luči u portalni sistem, a supkutanom primjenom nastupa nefiziološki visoka periferna inzulinemija (8).

I dalje se traga za pripravcima poboljšanih svojstava i razvoju novih pripravaka koji bi bili pogodni za nove načine primjene, kao što su oralni, perkutani, inhalacijski te nazalni put davanja inzulina. No, to dosada nije urodilo plodom i ovi pripravci nisu još uvijek zaživjeli u praktičnoj primjeni.

Inzulinski analozi (brzodjelujući te dugodjelujući inzulini) optimalniji su izbor liječenja šećerne bolesti od humanih inzulina (brzodjelujućeg te srednjedjelujućeg inzulina) zbog svoje fiziološki veće sličnosti s endogenim inzulinom, bržeg početka djelovanja te manje varijabilnosti.

Zlatni standard liječenja oboljelih od šećerne bolesti tipa 1 nadomjesno je intenzivirano liječenje inzulinom. Provodi se bazal -bolus liječenje multiplim injekcijama inzulina ili uređajima s kontinuiranom supkutanom inzulinskom infuzijom takozvanim inzulinskim pumpama koje suzasada najrazvijeniji te najpovoljniji sustav liječenja. Računanje bolus- doze inzulina omogućuje smanjenje restriktivnih dijetnih mjera i olakšava primjenu inzulina.

Razvoj umjetne gušterače djeluje obećavajuće za olakšavanje budućeg liječenja šećerne bolesti tipa 1. To je pristup koji bi oslobodio pacijenta potrebe stalnog provjeravanja razine šećera te odlučivanja o doziranju inzulina u obliku računalnog algoritma.

Najčešća je komplikacija intenziviranog inzulinskog liječenja hipoglikemija, no ona se najčešće može prevenirati te njezine posljedice umanjiti temeljitom i stalnom edukacijom pacijenta o praktičnoj primjeni inzulina.Nužno je voditi računa o

vremenskom razmaku između primjene inzulina, uzimanja obroka te tjelesne aktivnosti.

Također se pokušavaju razviti nove metode liječenja šećerne bolesti koje bi dokinule potrebu egzogenog injiciranja inzulina. U te metode spadaju transplantacija gušterače i Langerhansovih otočića te liječenje matičnim stanicama. Tim bi se metodama ponovno uspostavilo endogeno lučenje inzulina te bi poboljšale kvalitetu života oboljelih osoba te unaprijedile kontrolu bolesti i posljedično tome prevenirale ili barem znatno umanjile njene komplikacije. Ovakav način liječenja sa sobom nosi moguće komplikacije podvrgavanja kirurškom zahvatu te imunosupresivnom liječenju. Ovo također je još u razvoju,ali potencijala ima.

11. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Ivani Pavlić- Renar koja mi je strpljivo i rado pomagala u pisanju ovog diplomskog rada. Zahvaljujem se svojoj obitelji jer su mi bili podrška kako tijekom cijelog studija, tako i uvijek u životu. Na koncu, zahvaljujem se svojim prijateljima za uljepšavanje i olakšavanje studentskog perioda života.

12. LITERATURA

1.Rosenfeld L. Insulin: Discovery and controversy. Clin Chem. 2002; 48:12 2270–88.

2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med.1993; 329:977-86

3.Aganović I, Metelko Ž. Endokrini sustav i bolesti metabolizma: Šećerna bolest. U:Vrhovac B, Francetić I, Jakšić J, Labar B, Vucelić B et al, ur. Interna medicina(treće i promijenjeno izdanje). Zagreb: Naklada Ljevak; 2003. Str. 1253-1263.

4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2014. godinu. Poljičanin T, Benjak T, ur. [Internet] Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2015 [pristupljeno 10.05.2016.]. Dostupno na: http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2015/05/ljetopis_2014.pdf

5.Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Odsjek za dijebetes s registrom osoba sa šećernom bolesti

(http://www.hzjz.hr/sluzbe/sluzba-za-epidemiologiju/odjel-za-nadzor-i-istrazivanje-ne-zaraznih-bolesti/odsjek-za-dijabetes-s-registrom-osoba-sa-secernom-bolesti/).

[pristupljeno 04.03.2016.]

6.Nolte SM. Hormoni gušterače i lijekovi za liječenje šećerne bolesti. U: Katzung BG (Trkulja V, Klarica M, Šalković- Petrišić M. Petrišić str. ur. hrv. izd.), ur. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str. 727-751.

7. Pavlić- Renar I. Kontrola hiperglikemije, praćenje i liječenje: Inzulin u liječenju šećerne bolesti. U: Vrca Botica M, Pavlić- Renar I i sur., ur. Šećerna bolest u odraslih. Zagreb: Školska knjiga; 2012. Str. 102- 110.

8. Pavlić- Renar I. Inzulin –skoro sto godina. Hrvatski časopis za javno zdravstvo. 2016;12:75-81.

9. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin treatment in type 1 and type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2003; 289(17):2254-64

10. Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects.J Clin Invest.1988; 81:442-8

11. Piljac A, Metelko Ž. Inzulinska terapija u liječenju šećerne bolesti. Medix. 2009;15:116-121.

12. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, Pieber TR. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. Arch Intern Med. 2005;165(12):1337-44.

13. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, Beyene J et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. BMJ.2014 Oct 1;349:g5459. doi: 10.1136/bmj.g5459.

14. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribel U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec an ultra-long-acting basal insulin. Pharm Res. 2012;29(8):2104–14.doi: 10.1007/s11095-012-0739-z.

15.Lenhard MJ, Reeves GD. Continuous subcutaneuous insulin infusion: a comprehensive review of insulin pump treatment. Arch Inter Med. 2001;161(19)2293-300.

16.Prašek M. Inzulinske pumpe i kontinuirano mjerenje glukoze u liječenju osoba sa šećernom bolešću. Hrvatski časopis za javno zdravstvo. 2016;12: 82-87.

17. Baretić M. Kontrola hiperglikemije, praćenje i liječenje: Inzulinske pumpe. U: Vrca Botica M, Pavlić- Renar I i sur., ur. Šećerna bolest u odraslih. Zagreb: Školska knjiga; 2012. Str. 111-121.

18. DeVries J, Snoek F, Kostense P, Masurel N, Heine R, Dutch Insulin Pump Study Group. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection treatment in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. Diabetes Care. 2002;25:2074-80.

19. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2002;324(7339):705.

20. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycaemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. Diabetes Care. 1996;19:324-327.

21. David DM, Russell SJ. The future of care for type 1 diabetes. CMAJ. 2013; 185(4):285-6. doi:10.1503/cmaj.130011.

22. Russell SJ. Progress of artificial pancreas devices towards clinical use: the first outpatient studies. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2015;22:106-111.

23. Russell SJ, El-Khatib FH, Sinha M, Magyar KL, McKeon K, Goergen LG, Balliro C, Hillard MA, Nathan DM, Damiano ER. Outpatient glycemic control with a bionic pancreas in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2014 Jul;371(4):313-25. doi: 10.1056/NEJMoa1314474.

24. Zijlstra E, Heinemann L, Leona Plum-Mörschel L. Oral Insulin Reloaded: A Structured Approach. J Diabetes Sci Technol. 2014;8:458–65.

25. Andrews S, Lee JW, Choi SO, Prausnitz MR. Transdermal insulin delivery using microdermabrasion.Pharm Res. 2011;28:2110–8.

26. Black C, Cummins E, Philip S, Waugh N. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of inhaled insulin in diabetes mellitus: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2007;11:1-126.

27. Stote R, Marbury T, Shi L, Miller M, Strange P. Comparison pharmacokinetics of two concentrations (0.7% and 1.0%) of Nasulin, an ultra-rapid-acting intranasal insulin formulation. J Diabetes Sci Technol.2010;4:603–9.

28. American College of Physicians.Effects of intensive diabetes treatment on neuropsychological function in adults in the Diabetes Control andComplications Trial**.** Ann Intern Med. 1996 Feb 15;124(4):379-88. doi:10.7326/0003-4819-124-4-199602150-00001

29. Mooradian AD, Bernbaum M, Albert SG. A rational approach to starting insulin treatment. Ann Intern Med. 2006;145(2):125-34.

30. Robertson RP, Davis C, Larsen J, Stratta R, Sutherland DE. Pancreas and islet transplantation forpatients with diabetes. Diabetes Care. 2000;23(1):112-6.

31. Health Quality Ontario. Pancreas Islet Transplantation for Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Clinical Evidence Review. Ont Health Technol Assess Ser [Internet]. 2015 Sep 1[pristupljeno 25.05.2016.];15(16):1-84. Dostupno na: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4664938

32. Hussain MA, Theise ND. Stem-cell treatment for diabetes mellitus. Lancet. 2004;364(9429):203-5

33.Pavlić- Renar I. Komplikacije šećerne bolesti: Akutne komplikacije šećerne bolesti. U: Vrca Botica M, Pavlić- Renar I i sur., ur. Šećerna bolest u odraslih. Zagreb: Školska knjiga; 2012. Str. 122-211.

34. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. Diabetes Care. 2003;26(6):1902-12.

35.Mcrimmon RJ, Sherwin RS. Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. Diabetes. 2010;59(10): 2333- 2339.

13. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI Ime i prezime: Tatjana Jurić
Datum i mjesto rođenja: 12.8.1991., Podgorica, Crna Gora
E- mail: tatjana.juric@hotmail.com

Rođena sam 12. kolovoza 1991. u Podgorici, u Crnoj Gori. U Mostaru sam završila OŠ,a nakon toga Gimnaziju fra Grge Martića, također u Mostaru. Tijekom pohađanja osnovne škole rekreativno sam se bavila sportom karate iz kojeg imam osvojeni smeđi pojas. 2010.godine upisala sam se na Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom svojeg školovanja učila sam talijanski, francuski, njemački te engleski jezik, od kojih aktivno koristim jedino engleski. 2016. godine aktivno sam sudjelovala na Kongresu nastavnika obiteljske medicine izlaganjem postera s nazivom "Hemeroidi- uzrok teškog zdravstvenog stanja".