Liječenje šećerne bolesti inzulinskom pumpom

Klaneček, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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:105:529451

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

Petra Klaneček

Liječenje šećerne bolesti inzulinskom pumpom

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu, na Sveučilišnoj klinici za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma "Vuk Vrhovac", KB Merkur pod vodstvom doc. dr. sc. Dragice Soldo Jureša i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

POPIS KRATICA

2-h PG - koncentracija glukoze u krvi mjerena 2 sata nakon OGTT-a (*engl. 2-h PG, 2-hour plasma glucose*)

ADA - Američko udruženje za šećernu bolest (*engl. ADA, American Diabetes Association*)

CGMS - Sustav za kontinuirano mjerenje koncentracije glukoze u krvi (*engl. CGMS, Continous Glucose Monitoring System*)

CT - kompjutorizirana tomografija (*engl. CT, Computed tomography*)

DCCT - Studija kontrole šećerne bolesti i nastajanja komplikacija šećerne bolesti (*engl. DCCT, Diabetes Control and Complication Trial*)

FIASP - brzodjelujuća formulacija aspart inzulina

FPG - glukoza u krvi natašte (*engl. FPG, Fasting plasma glucose*)

GADA - autoantitijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline (*engl. GADA, Glutamic acid decarboxylase autoantibodies*)

GLUT-4 prijenosnik (*engl. GLUT-4, Glucose transporter type 4*)

GUK - glukoza u krvi

HbA1c - glikirani hemoglobin

HLA - geni HLA regije – humani leukocitni antigen ubraja se u sustav antigena tkivne kompatibilnosti *(engl. HLA, Human Leucocyte Antigens)*

HZJZ - Hrvatski zavod za javno zdravstvo

IAA - autoantitijela na inzulin (*engl. IAA, Insulin autoantibodies*)

IA-2A - autoantitijela 2 udružena s inzulinomima (*engl. IA-2A, Insulinoma associated 2 autoantibodies*)

ICA - autoantitijela na betastanice (*engl. ICA, Islet cell autoantibodies*)

ICR - inzulinsko-ugljikohidratni omjer (*engl. ICR, Insulin-to-Carb Ratio*)

IDF - Međunarodna dijabetička udruga (*engl. IDF, International Diabetes Federation*)

IFG - poremećaj tolerancije glukoze natašte (*engl. IFG, Impaired fasting glucose*)

IGT - poremećaj tolerancije glukoze (*engl. IGT, Impaired glucose tolerance*)

ISF - faktor inzulinske osjetljivosti (*engl. ISF, Insulin sensitivity factor*)

MODY - adultni oblik šećerne bolesti mladih osoba (*engl. MODY, Maturity onset diabetes of the young*)

NICE smjernice – smjernice britanskog nacionalnog instituta (*engl. National Institute for Health and Care Excellence*)

NMR - nuklearna magnetska rezonanca (*engl. NMR, Nuclear Magnetic Resonance*)

NPH inzulin – neutralni protamin Hagedorn inzulin

OGTT - test oralnog opterećenja glukozom (*engl. OGTT, Oral glucose tolerance test*)

RTG - rendgensko snimanje (*engl. RTG, Radiography tomography*)

WHO - Svjetska zdravstvena organizacija (*engl. WHO, World Health Organization*)

SADRŽAJ

Sažetak

Summary

1. UVOD....1
2. EPIDEMIOLOGIJA ŠEĆERNE BOLESTI....4
3. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI....6
4. PATOFIZIOLOGIJA ŠEĆERNE BOLESTI TIPA 1....8
5. LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI TIPA 1....10
   5.1. TEMELJNE MJERE LIJEČENJA....11
      5.1.1. LIJEČENJE PRAVILNOM PREHRANOM....11
      5.1.2. LIJEČENJE TJELESNOM AKTIVNOSTI....12
   5.2. INZULINI....13
      5.2.1. POVIJEST INZULINA....13
      5.2.2. MEHANIZAM DJELOVANJA INZULINA....14
      5.2.3. VRSTE INZULINSKIH PRIPRAVAKA....14
      5.2.4. BAZAL-BOLUS TERAPIJA....15
      5.2.5. BAZALNI INZULINI....15
         5.2.5.1. NPH inzulin – neutralni protamin Hagedorn inzulin....15
         5.2.5.2. Ultradugodjelujući bazalni inzulinski analozi....16
      5.2.6. PRANDIJALNI INZULINI....18
         5.2.6.1. Humani kratkodjelujući inzulini – regularni inzulin....18
         5.2.6.2. Brzodjelujući inzulinski analozi – lispro, aspart, glulizin....18
6. KONTINUIRANO MJERENJE GLUKOZE....20
7. INZULINSKE PUMPE....22

7.1. ŠTO JE INZULINSKA PUMPA? 22
7.2. PRINCIP RADA INZULINSKE PUMPE 23
7.3. INDIKACIJE ZA LIJEČENJE INZULINSKOM PUMPOM 24
7.4. KOMPLIKACIJE LIJEČENJA INZULINSKOM PUMPOM 25
7.5. PREDNOSTI I NEDOSTATCI LIJEČENJA INZULINSKOM PUMPOM 26
7.6. EDUKACIJA BOLESNIKA 27
8. PREPORUKE ZA LIJEČENJE INZULINSKOM PUMPOM 29
9. ZAKLJUČAK 30
10. ZAHVALE 31
11. LITERATURA 32
12. ŽIVOTOPIS 35

SAŽETAK

NASLOV RADA: Liječenje šećerne bolesti inzulinskom pumpom

AUTOR: Petra Klaneček

Šećerna bolest je po učestalosti među prvih deset najčešćih kroničnih nezaraznih bolesti. Danas predstavlja sve veći javnozdravstveni problem zbog značajnog porasta incidencije. Razlikujemo 4 osnovna tipa šećerne bolesti, a to su šećerna bolest tipa 1, šećerna bolest tipa 2, posebni tipovi šećerne bolesti te gestacijska šećerna bolest. U etiologiji šećerne bolesti važno je međudjelovanje genetičkih, imunosnih i okolišnih čimbenika. Kod šećerne bolesti tipa 1 dolazi do autoimunog razaranja betastanica gušterače što rezultira apsolutnim manjkom inzulina i posljedično poremećajem metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina. Vrlo je važno uspješno liječiti šećernu bolest i održavati normoglikemiju kako bi se spriječio i usporio razvoj kroničnih komplikacija, posebice mikrovaskularnih komplikacija. U liječenju se primjenjuju nemedikamentozne mjere – pravilna prehrana i tjelesna aktivnost te inzulin i lijekovi za liječenje šećerne bolesti. Kod šećerne bolesti tipa 1 nužna je primjena inzulina, a danas su u upotrebi humani inzulini i inzulinski analozi. Najbolji uspjeh u liječenju postiže se intenziviranom inzulinskom terapijom što podrazumijeva primjenu više aplikacija inzulina dnevno (barem 4) ili primjenu inzulina putem inzulinske pumpe. Inzulinska pumpa predstavlja novu, modernu tehnologiju u terapiji šećerne bolesti kojom se omogućava kontinuirana supkutana isporuka inzulina. Pumpom smo se približili tzv. "umjetnoj gušterači", postiže se lučenje inzulina najsličnije fiziološkom te je posljedično bolja regulacija glikemije i prema GUK profilu i prema vrijednostima HbA1c u odnosu na konvencionalnu intenziviranu inzulinsku terapiju. Za uvođenje inzulinske pumpe u terapiju postoje jasno definirane indikacije te je osim toga ključna dobra edukacija, suradljivost i motiviranost bolesnika.

KLJUČNE RIJEČI: šećerna bolest tipa 1, apsolutni manjak inzulina, intenzivirana inzulinska terapija, inzulinska pumpa

SUMMARY

TITLE: Management of diabetes mellitus with insulin pump

AUTHOR: Petra Klaneček

Diabetes is one of the ten most common chronic non-communicable diseases. Today, due to a significant increase in its incidence, it represents a growing public health challenge. There are four main types of diabetes mellitus: type 1 diabetes, type 2 diabetes, special types of diabetes and gestational diabetes. For the understanding of the etiology of diabetes mellitus, the interaction of genetic, immunological and environmental factors is crucial. Type 1 diabetes occurs because of an autoimmune destruction of pancreatic beta cells, which results in an absolute lack of insulin, and consequently in a distorted carbohydrate, fat, and protein metabolism. Successful management of diabetes mellitus and the maintenance of normoglycemia are vital in order to prevent and slow down the progression of chronic complications, especially of microvascular complications. In the management, non-medicamentous measures – healthy diet and physical exercise – as well as insulin and appropriate diabetes medications, are employed. In case of type 1 diabetes, it is necessary to take insulin; today, human insulin and insulin analogues are used. The most effective diabetes mellitus type 1 treatment is intensive (flexible) insulin therapy, which encompasses either multiple daily injections (at least four) or the administration of insulin via an insulin pump. The insulin pump represents a new, modern technical advance used in the treatment of diabetes mellitus, which enables continuous subcutaneous insulin infusion. The pump is a step towards the so-called “artificial pancreas” considering that its insulin administration is the closest to mimicking physiological insulin secretion, which leads to a better regulation of glycaemia according to both, the blood glucose profile and HbA1c values, in comparison with the traditional intensive insulin therapy. There are clearly defined indications for the administration of an insulin pump, however, quality education, cooperation and the patient’s motivation are also crucial factors in the administration.

KEY WORDS: type 1 diabetes, absolute lack of insulin, intensive insulin therapy, insulin pump

1. UVOD

Šećerna bolest je multisustavna, kronična, metabolička bolest. Prisutan je poremećeni metabolizam ugljikohidrata, proteina i masti koji nastaje zbog apsolutnog ili relativnog manjka inzulina. Inzulin kao glavni anabolički hormon ima važnu ulogu u metabolizmu glukoze, povećava unos glukoze u stanice te tako smanjuje koncentraciju glukoze u krvi. Uslijed apsolutnog manjka inzulina ili rezistencije perifernih tkiva na inzulin dolazi do kronične hiperglikemije. Hiperglikemija može izazvati akutne metaboličke komplikacije, primjerice ketoacidozu ili hiperosmolarnu komu ili pak rezultira postupnim oštećenjem tkiva, posebice krvnih žila i živaca te razvojem kroničnih mikrovaskularih i makrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti. Danas je općeprihvaćena klasifikacija šećerne bolesti prema preporukama Američkoga udruženja za šećernu bolest (*engl. ADA, American Diabetes Association*). Osobama sa postavljenom dijagnozom šećerne bolesti važno je utvrditi tip bolesti zbog razlike u pristupu, prognozi i terapiji (1). Razlikujemo četiri osnovna tipa šećerne bolesti:

1. Šećerna bolest tipa 1
2. Šećerna bolest tipa 2
3. Ostali posebni tipovi šećerne bolesti
4. Gestacijska šećerna bolest

Tablica 1. Etiološka klasifikacija šećerne bolesti. Prema: *Vrhovac B i sur. (2008.), str. 1244.*

1. ŠEĆERNA BOLEST TIPA 1 (uništene β-stanice gušterače – apsolutni manjak inzulina) a) autoimunosni poremećaj b) idiopatski
2. ŠEĆERNA BOLEST TIPA 2 (inzulinska rezistencija i/ili smanjeno lučenje inzulina)
3. OSTALI POSEBNI TIPOVI ŠEĆERNE BOLESTI a) genetički poremećaji β-stanica (MODY 1,2,3; mitohondrijska DNA) b) genetički poremećaji u djelovanju inzulina (tip A inzulinske rezistencije, lepreanuhizam) c) bolesti egzokrinog dijela gušterače (pankreatitis, pankreatektomija, neoplazma, cistična fibroza)

d) endokrinopatije (akromegalija, Cushingov sindrom, glukagonom, feokromocitom)
e) šećerna bolest izazvana lijekovima (glukokortikoidi, β-adrenergički agonisti)
f) zarazne bolesti (coxsackie, rubela)
g) poremećaji inzulinskih receptora (sindrom stiff-man)
h) genetski sindromi povezani sa šećernom bolešću (sindromi: Down, Klinefelter, Turner)
4. GESTACIJSKA ŠEĆERNA BOLEST

Tip 1 i tip 2 su najčešći oblici šećerne bolesti. Više od 90% bolesnika ima tip 2 šećerne bolesti; znatno manje tip 1 s učestalošću oko 7%, dok su drugi tipovi bolesti relativno rijetki. Prije se smatralo da se tip 1 pojavljuje isključivo u djece, a tip 2 u odrasloj i starijoj dobi. Danas se zna da se oba tipa šećerne bolesti mogu pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi, iako se tip 1 obično javi prije 40. godine života, dok se tip 2 najčešće javlja u starijoj dobi, ali se može razviti i ranije posebice kod pretilih adolescenata.

Etiologija šećerne bolesti razlikuje se ovisno o tipu bolesti. Tip 1A šećerne bolesti je autoimunosni poremećaj nastao razaranjem betastanica Langerhansovih otočića gušterače što rezultira insuficijencijom i potpunim prestankom lučenja inzulina. Tip 1B nema poznate etiologije. Kod tipa 1B ne nalazimo karakteristične promjene razaranja betastanica kao u tipu 1A, ali također nalazimo potpuni manjak inzulina i sklonost razvoju ketoacidoze (1).

Tip 2 šećerne bolesti karakteriziran je rezistencijom perifernih tkiva na inzulin te poremećenim i smanjenim lučenjem inzulina iz gušterače.

Grupa posebnih tipova šećerne bolesti ima različite uzroke nastanka šećerne bolesti, a u prošlosti se ova skupina nazivala sekundarnim dijabetesom. U grupu posebnih tipova dijabetesa spadaju nasljedni oblici kao što je primjerice MODY (*engl. Maturity onset diabetes of the young*), različite mutacije inzulinskih receptora, patologija egzokrinog dijela gušterače, različite endokrinopatije, lijekovi (npr. kortikosteroidi, tiazidi, propranolol), zarazne bolesti (1).

Gestacijska šećerna bolest podrazumijeva pojavu šećerne bolesti prvi put za vrijeme trudnoće. U oko 10% žena šećerna bolest nastala u trudnoći ostaje trajno, dok kod većine trudnica nakon poroda dolazi do normalizacije vrijednosti glukoze u krvi. Stoga je potrebno u takvih žena 6 tjedana nakon poroda napraviti OGTT.

Klinička slika i simptomi variraju ovisno o dobi osobe, o tipu šećerne bolesti te drugim postojećim bolestima. Tipični trijas simptoma čine obilno mokrenje (poliurija), žeđanje

(polidipsija) te pojačani apetit (polifagija). Ti simptomi izraženiji su kod pacijenata s tipom 1 šećerne bolesti, posebice ako se bolest javi u ranijoj dobi. Uz to se često javlja i brzo mršavljenje, umor, smanjena otpornost organizma te podložnost infekcijama što često rezultira kožnim problemima kao što su prištići i ekcem na koži. U žena se može javiti svrbež spolnih organa. Pacijenti s tipom 2 šećerne bolesti često nemaju karakteristične simptome ili uopće nemaju simptome pa se bolest često otkriva slučajno iz laboratorijskih nalaza indiciranih zbog drugih patologija. Obično prođe i do 10 godina od početka bolesti do postavljanja dijagnoze šećerne bolesti tipa 2 pa je velik broj pacijenata neprepoznat i već ima razvijene kasne komplikacije u trenutku postavljanja dijagnoze (1).

2. EPIDEMIOLOGIJA ŠEĆERNE BOLESTI

Šećerna bolest je po učestalosti među prvih deset najčešćih kroničnih nezaraznih bolesti u svijetu pa tako i u Republici Hrvatskoj. Danas predstavlja sve veći javnozdravstveni problem zbog značajnog porasta incidencije koja poprima pandemijske razmjere (posebice tip 2 šećerne bolesti). Porast incidencije je u korelaciji sa nezdravim stilom života, lošim prehrambenim navikama, smanjenom tjelesnom aktivnošću te porastom pretilosti što rezultira lošijom kvalitetom života oboljelih osoba, većim brojem kroničnih komplikacija, a time se i ekonomski sve više opterećuje zdravstveni sustav (2).

Prema procjenama Međunarodne dijabetičke udruge (*engl. IDF, International Diabetes Federation*) prevalencija šećerne bolesti u svijetu za 2011. iznosi 8.3%, dok je u Europi učestalost 8,1% u dobnoj skupini 20 – 79 godina (3). Radi se o 415 milijuna oboljelih osoba od šećerne bolesti u čitavom svijetu. Također pretpostavke su da se polovica oboljelih ne liječi uopće jer nema postavljenu dijagnozu. Isto tako polovica dijagnosticiranih se ne pridržava propisane terapije te nema dobro reguliranu bolest. Pretpostavke su da će do 2030. prevalencija narasti do 22% na području Europe (3). Zabrinjavajući je veliki porast učestalosti koji se ne snižava zadnjih par desetljeća. Važan javnozdravstveni problem predstavlja visoka incidencija šećerne bolesti u slabije razvijenim zemljama te zemljama u razvoju gdje se bolest ne dijagnosticira pravovremeno i ne liječi adekvatno. Također porast incidencije može se djelomično pripisati i starenju stanovništva, duljem životnom vijeku i višem očekivanom trajanju života s jedne strane kao i provođenju probira, prepoznavanju te boljoj zdravstvenoj zaštiti i skrbi s druge strane (2). Osim velikog broja oboljelih te rastuće incidencije, gotovo 5 milijuna ljudi godišnje umire od posljedica šećerne bolesti pa je ona i značajan uzrok mortaliteta te se ubraja u 10 vodećih uzroka smrtnosti čovječanstva.

U Republici Hrvatskoj od 2000. godine razvijen je Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab kojega vode Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) i Sveučilišna klinika Vuk Vrhovac. Svi liječnici primarne i sekundarne zdravstvene zaštite koji u skrbi imaju pacijente sa šećernom bolešću dužni su jednom godišnje poslati podatke u registar za vođenje evidencije (4). Zadnje dostupno izvješće je iz 2015. godine prema kojemu je u Hrvatskoj registrirano 260 092 punoljetnih osoba s dijagnozom šećerne bolesti (5). Međutim najvjerojatnije preko 40% oboljelih osoba još uvijek nema postavljenu dijagnozu što nas dovodi do gotovo 400 000 odraslih osoba sa šećernom bolešću u našoj državi. Prevalencija

šećerne bolesti u skupini od 20 do 79 godina u Republici Hrvatskoj u 2015. godini iznosi 8.34% (6). Učestalost prema županijama pokazuje najveću prevalenciju u Gradu Zagrebu i Splitsko-dalmatinskoj županiji, a najmanju u Ličko-senjskoj županiji (6).

3. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI

Koncentracija glukoze u krvi ključni je parametar pri postavljanju dijagnoze šećerne bolesti. Prema ADA smjernicama dijagnoza šećerne bolesti može se postaviti na temelju vrijednosti glukoze u krvi natašte (*engl. FPG, fasting plasma glucose*) što podrazumijeva da je uzorak krvi uzet nakon što osoba barem 8 sati prije vađenja nije konzumirala hranu ili piće s kalorijama. Idući dijagnostički kriterij uključuje provođenje testa oralnog opterećenja glukozom (*engl. OGTT, oral glucose tolerance test*). Osoba popije otopinu u kojoj je otopljeno 75 grama glukoze te se 2 sata nakon takvog "opterećenja" glukozom određuje vijednost glukoze u krvi (*engl. 2-h PG, 2-hour plasma glucose*). Treći način za dijagnosticiranje šećerne bolesti podrazumijeva uzimanje uzorka krvi bilo kada, neovisno o obroku pri čemu se dobiva tzv. "random" koncentracija glukoze. Ukoliko se na taj način nađe povišena koncentracija glukoze u krvi uz prisutne simptome šećerne bolesti u osobe se postavlja dijagoza. U dijagnostičke kriterije ADA je uvrstila i vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA1c). Sva 4 dostupna kriterija/testa podjednako su vrijedna u postavljanju dijaganoze šećerne bolesti te se mogu primjenjivati u djece, adolescenata i u odrasloj dobi (7).

Tablica 2. Kriteriji za dijagnozu šećerne bolesti. Prema: *American Diabetes Association (Classification and Diagnosis of Diabetes)* 2019.

Kriteriji za dijagnozu šećerne bolesti
1. koncentracija glukoze u krvi natašte (1) ≥ **7.00 mol/l (**2)
ILI
2. OGTT- koncentracija glukoze nakon 2 sata ≥ **11.1 mmol/l (**2)
ILI
3. HbA1c ≥ **6.5% (**2)
ILI
4. kod bolesnika s klasičnim simptomima hiperglikemije (poliurija, polidipsija, nenamjerni gubitak tjelesne mase) bilo koja slučajna ("random") koncentracija glukoze ≥ **11.1 mmol/l**
(1) natašte označava odsutnost kalorijskog unošenja tijekom zadnjih 8 sati (2) mjerenje je nužno ponoviti

Za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti ukoliko osoba spada u neki od prva 3 kriterija potrebna su minimalno 2 uzastopna mjerenja. Za četvrti kriterij dovoljno je jedno mjerenje u kojem je glukoza iznad 11.1 mmol/l te uz prisutnost tipičnih simptoma da se postavi dijagnoza šećerne bolesti (7).

Predijabetes je stanje u kojem nisu zadovoljeni kriteriji za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti, ali je koncentracija glukoze u krvi ipak povišena i iznad normalnih referentnih vrijednosti. Kriteriji za predijabetes navedeni su u *tablici 3*. U osoba s predijabetesom postoji povećan rizik od razvoja šećerne bolesti kasnije tijekom života te rizik od kardiovaskularnih oboljenja. U takvih osoba često je prisutna i povišena tjelesna težina (posebice abdominalna ili visceralna pretilost), dislipidemija (povišeni trigliceridi i/ili sniženi HDL kolesterol) te hipertenzija (7).

Tablica 3. Kriteriji za kategorije predijabetesa. Prema: *American Diabetes Association (Classification and Diagnosis of Diabetes)* 2019.

Kategorije predijabetesa
koncentracija glukoze u krvi natašte: **5.6-6.9 mmol/l – IFG**
ILI
OGTT- koncentracija glukoze u krvi nakon 2 sata: **7.8-11.0 mmol/l – IGT**
ILI
HbA1c: **5.7-6.4 %**

Važno je napomenuti da Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) kao i brojne druge organizacije vezane uz šećernu bolest za kriterij predijabetesa uzimaju IFG vrijednost od 6.1-6.9 mmol/l (7).

4. PATOFIZIOLOGIJA ŠEĆERNE BOLESTI TIPA 1

Šećerna bolest tipa 1 posljedica je međudjelovanja genetičkih, imunosnih i vanjskih čimbenika. Osoba s genetičkom predispozicijom za šećernu bolest rodi se s očuvanim betastanicama, ali tijekom života zbog pokretanja autoimunih procesa dolazi do razaranja betastanica i pojave bolesti. Još uvijek nije točno poznato koji su to okolišni faktori koji potaknu autoimuni proces. Kao potencijalni pokretači imunosnog razaranja gušterače navode se virusne infekcije (enterovirusi, coxsackie virus, citomegalovirus, rubeola, mumps), antigeni kravljeg mlijeka, neki određeni sastojci hrane, lijekovi, cijepljenje (8). Razaranje betastanica je različitog trajanja: u nekih osoba je vrlo brzo, dok je u drugih znatno sporije te može trajati i godinama. Stoga se šećerna bolest prepoznaje i dijagnosticira u različitim dobnim skupinama. Kada se razori više od 80% mase betastanica, pojavljuju se simptomi šećerne bolesti. Simptomi mogu biti izraženiji u stanjima kada je povećana potreba za inzulinom primjerice u slučaju stresa ili infekcije te se tada često i prvi put prepozna dijabetes (1).

Autoimuni proces na gušterači izaziva insulitis s limfocitnom infiltracijom. Postoje određeni autoimuni biljezi koji upućuju na autoimuno razaranje gušterače i prediktori su razvoja šećerne bolesti tipa 1, primjerice autoantitijela na betastanice (*islet cell autoantibodies* - ICA), autoantitijela na inzulin (*insulin autoantibodies* - IAA), autoantitijela na dekarboksilazu glutaminske kiseline (*glutamic acid decarboxylase autoantibodies* - GADA), autoantitijela 2 udružena s inzulinomima (*insulinoma associated 2 autoantibodies* – IA-2A), aktivirani limfociti u otočićima, peripankreasnim limfnim čvorovima i u cirkulaciji, citokini te limfociti T (1). Ti biljezi mogu biti korisni u ranoj fazi bolesti kada upućuju na autoimuni proces u gušterači iz kojega se može, ali i ne mora pojaviti šećerna bolest.

Autoimuni proces postupno uništava betastanice. Pri tome su najznačajniji mehanizmi smrti betastanica uništavanje zbog direktne citotoksičnosti CD8+ limfocita, procesom apoptoze te djelovanje metabolita dušikova oksida (1). Nakon što se potpuno razore betastanice, dolazi do atrofije otočića. Krajnji rezultat gubitka betastanica je apsolutni nedostatak inzulina koji dovodi do poremećaja metabolizma ugljikohidrata, proteina i masti i pojave simptoma šećerne bolesti. Bez inzulina nema unosa glukoze u stanice, dolazi do glikogenolize te glukoneogeneze u jetri. Ti procesi doprinose razvoju hiperglikemije, a u masnom tkivu dešava se lipoliza pri čemu se povećava koncentracija triglicerida, slobodnih masnih kiselina i glicerola koji se metaboliziraju u ketone. Manjak inzulina izaziva i proteinolizu. U ranoj fazi

prisutna je hiperglikemija, a kasnije se javljaju i glukozurija, ketonemija, ketonurija i metabolička acidoza. Također prisutna je osmotska diureza koja se očituje poliurijom te izaziva dehidraciju (8).

Nasljeđivanje šećerne bolesti tipa 1 je poligensko. Rizik od razvoja dijabetesa tipa 1 u općoj populaciji je 0,4%. U slučaju da majka ima tip 1 šećerne bolesti rizik se povećava na 1%, a ukoliko je otac bolestan rizik je 3%. Rizik obolijevanja braće i sestara oboljele osobe je 6%, što predstavlja 15 puta veću vjerojatnost oboljevanja nego u općoj populaciji. U 90-95% slučajeva dijabetes tipa 1 javlja se bez pozitivne obiteljske anamneze, iako je jasno utvrđena genetička predispozicija za razvoj dijabetesa. Tome je tako zbog toga što osim genetičke predispozicije svakako postoje dodatni modulirajući čimbenici koji utječu na razvoj i ispoljavanje bolesti što je zapaženo na primjeru jednojajčanih blizanaca. Naime dijabetes se razvije u 30-70% slučajeva samo u jednog jednojajčanog blizanca. Najveću povezanost s dijabetesom tipa 1 imaju geni HLA regije *(engl. human leucocyte antigen)* čiji proteinski produkti imaju ključnu ulogu u modulaciji imunosne reakcije. Tako većina oboljelih od dijabetesa tipa 1 ima specifičan haplotip DR3 i/ili DR4. Također je utvrđeno i da su pojedini aleli lokusa HLA DQ i DP povezani s povećanim rizikom od razvoja šećerne bolesti tipa 1. Osim HLA regije još je barem 20 kromosomskih regija koje se povezuju s nasljednom sklonošću za šećernu bolest i danas se intenzivno istražuju (1).

5. LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI TIPA 1

Temeljni cilj liječenja šećerne bolesti tipa 1 je uspostava metaboličke ravnoteže u organizmu, dobra kontrola glikemije te sprečavanje akutnih i kroničnih komplikacija bolesti (1). U liječenju šećerne bolesti tipa 1 u svih oboljelih nužna je nadomjesna terapija inzulinom. Međutim osim primjene inzulina za uspješno liječenje bitne su i nemedikamentozne metode koje se međusobno isprepliću. One uključuju edukaciju pacijenata o šećernoj bolesti, mogućim komplikacijama bolesti, primjeni terapije, važnosti dobre regulacije glikemije, provođenju samokontrole glikemije te samozbrinjavanju u slučaju pojave komplikacija te o prilagodbi jedinica inzulina ovisno o obroku i/ili tjelesnoj aktivnosti. Važno je da bolesnik vodi dnevnik samokontrole kojeg pokazuje liječniku na svakoj kontroli te na taj način dobiva savjete i raspravlja s liječnikom o rezultatima regulacije bolesti (1). Vrlo važan aspekt liječenja su i promjena načina života, pravilna i prilagođena prehrana, tjelesna aktivnost te psihosocijalna potpora (9). Ne postoji formula koja bi bila primjenjiva na svakog pacijenta već se sve ove mjere provode i prilagođavaju individualno obzirom na karakteristike i način života pacijenta te je ključna kontinuirana evaluacija, edukacija i savjetovanje pacijenata (10).

Istraživanja su pokazala da se pravilnom i dobrom edukacijom, podizanjem svijesti o bolesti, samokontrolom i brigom o vlastitom zdravlju te promjenom načina života, pravilnom prehranom i dostatnom fizičkom aktivnošću postiže bolja regulacija šećerne bolesti, smanjuje broj hospitalizacija, smanjen je broj akutnih i usporen nastanak kasnih komplikacija te su se na taj način također smanjili troškovi u zdravstvu koji se izdvajaju za šećernu bolest (1). Studija kontrole šećerne bolesti i nastajanja komplikacija šećerne bolesti (*Diabetes Control and Complication Trial* - DCCT) dokazala je da u oboljelih od šećerne bolesti tipa 1 dobra regulacija glikemije znatno smanjuje nastanak i pogoršanje postojećih mikrovaskularnih komplikacija. U pojavi i razvoju makrovaskularnih komplikacija nije bilo značajnije povezanosti s dobrom regulacijom šećerne bolesti. Zaključak studije bio je da svaki bolesnik treba težiti što boljoj regulaciji glikemije i što nižim vrijednostima HbA1c jer kronična hiperglikemija ima bitnu ulogu u patogenezi mikrovaskularnih komplikacija (11).

5.1. TEMELJNE MJERE LIJEČENJA

5.1.1. LIJEČENJE PRAVILNOM PREHRANOM

Veliki izazov u liječenju šećerne bolesti za većinu bolesnika je planiranje i prilagodba jelovnika. U pacijenata s tipom 1 šećerne bolesti dokazano je da se adekvatnom prehranom postiže sniženje HbA1c vrijednosti za čak 1 do 1.9%. Ne postoji jedinstveni obrazac prehrane, već se ona individualno kreira i prilagođava pojedincu. Svaki pacijent s dijabetesom treba biti educiran i uključen u planiranje prehrane zajedno s medicinskim timom i dijetetičarom. Kod planiranja jelovnika treba uzeti u obzir pacijentove navike vezane uz jedenje i prehranu, osobne preference, primjerice religijska, kulturološka, tradicijska uvjerenja, socijalno stanje i ekonomski status pacijenta te metaboličke ishode. Naglasak treba staviti na usvajanje obrazaca zdrave prehrane s unosom zdravih nutrijenata, a manje je bitno koje će se specifične namirnice unositi (9). Današnje su preporuke da se prehrana sastoji od 15-20% proteina, 20-30% masnoća i 55-60% ugljikohidrata (1). Najvažnije je da je prehrana uravnotežena, raznovrsna te da nadoknadi dnevne potrebe energije obzirom na dob, spol i aktivnosti osobe (1). Preporuča se raspodjela hrane u barem 3 do 6 obroka i međuobroka dnevno da bi se postiglo što ravnomjernije lučenje endogenog inzulina (1). Kod konzumacije ugljikohidrata pacijente treba podučiti da izbjegavaju unos rafiniranih ugljikohidrata, zaslađenih pića i da povećaju unos namirnica s niskim glikemijskim indeksom bez dodatnih šećera. Također poželjno je konzumirati povrće, voće, mahunarke, mliječne proizvode te cjelovite žitarice (9). Kod unosa proteina ne preporuča se dodatno smanjenje unosa kod dijabetičara sa razvijenom proteinurijom i nefropatijom (10). U slučaju unosa masti bitniji je tip masti, nego ukupni iznos masnoće koja se unosi. Osobe koje boluju od dijabetesa kod unosa zasićenih masti, kolesterola te trans-masti trebaju slijediti preporuke koje vrijede za cjelokupnu populaciju. Trebalo bi izbjegavati zasićene masti te povećati unos nezasićenih masnih kiselina (11). Poželjno je smanjiti količinu soli i šećera u hrani, dodatno soljenje ili zaslađivanje hrane te bi trebalo izbjegavati konzumaciju alkohola i pušenje (1, 11).

5.1.2. LIJEČENJE TJELESNOM AKTIVNOSTI

Fizička aktivnost važan je aspekt u terapiji šećerne bolesti. Pokazalo se da vježbanje poboljašava regulaciju glikemije, smanjuje rizik i mortalitet od kardiovaskularnih bolesti te poboljšava mentalno zdravlje osobe (11). Prema ADA smjernicama preporuke za odrasle osobe su barem 150 minuta tjelesne aktivnosti tjedno (11). Intenzitet i vrstu aktivnosti treba prilagoditi težini bolesti, postojećim komplikacijama, dobi i spremnosti osobe. Najjednostavnija aktivnost koja se preporuča i koja je svima dostupna je pješačenje. Ukoliko se radi o osobi starije dobi s razvijenim komplikacijama nužno je izbjegavati veću tjelesnu aktivnost (1). U slučaju djece i adolescenata preporuča se minimalno 60 minuta umjerene do teže aerobne aktivnosti dnevno te barem 3 puta tjedno izvođenje vježbi za ojačavanje mišića i skeleta (11). Dokazano fizička aktivnost poboljšava regulaciju i ishode bolesti, ali je važno posebice u osoba sa šećernom bolesti tipa 1 pravilno "dozirati" aktivnosti. Naime, svaki pojedinac će imati drugačiji glikemijski odgovor na tjelesnu aktivnost te to treba imati u vidu pri preporuci vrste i trajanja vježbanja (11). Također kod pacijenata na inzulinskoj terapiji važno im je napomenuti da u slučaju pojačane tjelesne aktivnosti može doći do razvoja hipoglikemije pa je potreban pojačan oprez u takvim situacijama. Stoga je neposredno prije, za vrijeme same fizičke aktivnosti i nekoliko sati nakon aktivnosti važno smanjiti dozu inzulina ili je potrebno pojesti dodatno neki ugljikohidrat što ovisi o intenzitetu, trajanju aktivnosti te dobu dana kada se aktivnost provodi (11).

5.2. INZULINI

5.2.1. POVIJEST INZULINA

Šećerna bolest spominje se još od vremena prije Krista. Značajnija istraživanja na tom području započela su u 19. stoljeću. Claude Bernard otkrio je da je jetra važan organ u dijabetesu te da luči tvar koja regulira vrijednost glukoze u krvi. On je izolirao glikogen 1857. godine. Otkriće inzulina nastupilo je kasnije, na Sveučilištu u Torontu 1921./1922.godine. To je zasigurno jedno od najvećih postiguća u povijesti medicine koje je spasilo velik broj života (12). Kanadski znanstvenici Fredrick G. Banting, Charles H. Best, J.J.R. Macleod i James B.Collip su 1921. godine izolirali inzulin iz životinjskih otočića gušterače. 11. siječnja 1922. 14-godišnji dječak koji je bolovao od šećerne bolesti tipa 1 primio je prvu injekciju inzulina izoliranog iz gušterače psa (13). 1923. Banting i Macleod dobivaju Nobelovu nagradu iz fiziologije i medicine za otkriće inzulina, koju su odlučili podijeliti sa Bestom i Collipom. Nobelovu nagradu za inzulin dobio je i Frederick Sanger 1958. za definiciju aminokiselinskog slijeda inzulina (14). Potreba i potrošnja inzulina naglo su rasle te laboratoriji koji su prvotno bili uključeni u proizvodnju više nisu bili dovoljno opremljeni te se u proizvodnju uključila američka kompanija Eli Lilly. Brzo nakon toga 1923. godine osnovana je i prva europska tvrtka u Danskoj – današnji Novo Nordisk A/S (14). Prvi inzulini bili su životinjskog porijekla, izolirani iz gušterače svinje ili goveda. Uobičajene su bile alergijske reakcije zbog nepročišćenosti te su rani inzulini bili kratkog djelovanja s potrebom brojnih dnevnih injekcija. Stoga se nastojalo poboljšati čistoću inzulina te produljiti njegovo djelovanje. 1946. godine proizveden je srednjedugodjelujući inzulin NPH. Originalno se proizvodio kao kombinacija protamina i životinjskog inzulina, a kasnije se dodavao inzulinu dobivenom rekombinantnom DNA tehnologijom. 1970-tih godina razvijeni su visokopročišćeni životinjski inzulini čime je smanjen broj lokalnih nuspojava te potrebna količina inzulina. Međutim i dalje je postojala potreba za poboljšanjem. Tako su šezdesetih godina prošlog stoljeća u laboratorijima u SAD-u, Kini i Njemačkoj proizvedeni prvi sintetski inzulini. 1982. godine proizveden je prvi humani inzulin dobiven metodom rekombinantne DNA gdje se lanci inzulina sintetiziraju pomoću nepatogenih sojeva bakterije E.coli, a zatim se biokemijski udruže (15). Time je omogućena široka klinička uporaba inzulina (16). 1990-tih godina napravljen je još jedan korak u proizvodnji inzulina sa pojavom inzulinskih analoga. U pripravcima analoga inzulina zamijenjen je redoslijed aminokiselina kako bi se postigla

poželjna svojstva. Zbog toga kod primjene brzodjelujućih inzulinskih analoga postoji ubrzana apsorpcija s bržim nastupom djelovanja i kraće djelovanje u usporedbi s humanim inzulinom. Također je smanjen broj postprandijalnih hiperglikemija i interprandijalnih hipoglikemija (17).

5.2.2. MEHANIZAM DJELOVANJA INZULINA

Inzulin je peptidni hormon kojeg stvaraju i izlučuju beta stanice Langerhansovih otočića gušterače kao odgovor na povišenje koncentracije glukoze u krvi. Uz glukagon, inzulin ima ključnu ulogu u metabolizmu i regulaciji razine glukoze u krvi. Djelovanja ova dva hormona su suprotna. Inzulin se luči kod hiperglikemije te snižava koncentraciju glukoze u krvi, dok glukagon diže vrijednost glukoze u krvi kod hipoglikemije. Inzulin kontrolira metabolizam glukoze u većini tkiva, a to postiže posebice svojim učincima na mišiće, masno tkivo i jetru. Svoj učinak ostvaruje aktivacijom specifičnih receptora, transmembranskih glikoproteina građenih od dvije alfa i dvije beta podjedinice. Inzulin povećava unos glukoze iz krvotoka u mišićno tkivo putem GLUT-4 prijenosnika, potiče sintezu glikogena u mišićima te na taj način snižava razinu glukoze u krvi. Putem istog transportera inzulin olakšava unos glukoze u masno tkivo, a završni produkt u masnom tkivu je glicerol. Na taj način inzulin povećava sintezu masnih kiselina i triglicerida u masnom tkivu te inhibira lipolizu. Djelovanje inzulina u jetri je inhibicija glikogenolize te smanjenje glukoneogeneze. Inzulin ima učinke i na metabolizam proteina, smanjuje katabolizam bjelančevina u jetri te pospješuje unos aminokiselina u mišiće te tako povećava sintezu proteina (18). Danas se animalni inzulini više ne primjenjuju, već su ih u potpunosti potisnuli humani inzulini te inzulinski analozi proizvedeni rekombinantnom DNA tehnologijom.

5.2.3. VRSTE INZULINSKIH PRIPRAVAKA

Danas su u upotrebi humani inzulini i inzulinski analozi. Općenito se inzulinski pripravci dijele po početku i trajanju djelovanja. Prema tim karakteristikama razlikujemo 4 osnovne skupine humanih inzulina: kratkodjelujuće, srednjedugodjelujuće, dugodjelujuće te inzulinske pripravke s bifazičnim djelovanjem (predmiješani humani inzulini). Inzulinski analozi ubrajaju se u noviju i moderniju terapiju i dostupni su kao ultrakratkodjelujući, dugodjelujući i predmiješani inzulinski analozi.

Inzuline možemo podijeliti i na bazalne i prandijalne. U bazalne inzuline ubrajamo srednjedugodjelujuće pripravke (NPH inzulin) te dugodjelujuće inzulinske analoge. U skupinu prandijalnih inzulina spadaju humani brzodjelujući inzulini-regularni te brzodjelujući inzulinski analozi. Prandijalni inzulini karakterizirani su brzim nastupom djelovanja te se primjenjuju neposredno prije obroka i oponašaju "skok" endogenog inzulina za vrijeme obroka (16).

5.2.4. BAZAL-BOLUS TERAPIJA

Postoji nekoliko režima inzulinske terapije. Najčešći režim primjene inzulina u oboljelih od šećerne bolesti tipa 1 je bazal-bolus terapija. Ujedno je i najučinkovitiji te se njime postiže najbolja kontrola glikemije u oboljelih. Ovim režimom najbolje se oponaša fiziološko endogeno lučenje inzulina iz gušterače. Radi se o intenziviranom liječenju inzulinom koje podrazumijeva primjenu više aplikacija inzulina dnevno (barem 4) ili primjenu putem inzulinske pumpe, odnosno kontinuiranu supkutanu infuziju inzulina. Bazal-bolus terapija uključuje kombinaciju primjene kratkodjelujućeg i dugodjelujućeg inzulina. Primjenom dugodjelujućeg zadovoljavaju se bazalne potrebe organizma za inzulinom, dok se kratkodjelujućim inzulinom "pokriva" porast glikemije za vrijeme obroka. Da bi ovaj režim bio uspješan potrebna je dobra edukacija bolesnika, suradljivost te redovite samokontrole glikemije (16).

5.2.5. BAZALNI INZULINI

5.2.5.1. NPH inzulin – neutralni protamin Hagedorn inzulin

NPH inzulin ubraja se u srednjedugodjelujuće inzuline. NPH inzulin je netopljiva suspenzija regularnog humanog inzulina i protamina (protein ribljeg porijekla) te iona cinka. Takva kombinacija obično rezultira stvaranjem kristala pa ima tipičan zamućeni izgled. Namijenjen je isključivo za supkutanu primjenu. Uloga protamina je postizanje sporije apsorpcije, odnosno odgođeni nastup i dulje trajanje djelovanja (19). Obzirom da se radi o suspenziji, važno ju je prije same primjene resuspendirati odnosno promiješati pripravak kako bi se smanjila mogućnost netočnog doziranja inzulina. Nastup djelovanja NPH inzulina je nakon jedan do jedan i pol sat nakon aplikacije, vršno djelovanje postiže se u roku od 4 do 12

sati, a ukupno trajanje učinka je 18 do 20 sati (17). Kao bazalni inzulin primjenjuje se u jednoj ili dvije dnevne doze. Nedostatak ovog inzulinskog pripravka je što ne oponaša u potpunosti fiziološki profil bazalnog inzulina, djelovanje mu nije ravnomjerno tijekom 24 sata, apsorpcija je nepredvidiva te stoga postoji povećan rizik od hipoglikemija, posebice noćnih (17). Na hrvatskom tržištu dostupni pripravci su Humulin N i Insuman Basal.

5.2.5.2. Ultradugodjelujući bazalni inzulinski analozi

Bazalni analozi inzulina su dugodjelujući pripravci, namijenjeni isključivo za supkutanu primjenu. Najčešće se apliciraju jedanput dnevno, a mogu se i kombinirati s inzulinima brzog i kratkog djelovanja. Radi se o bistrim i bezbojnim analozima inzulina čije je djelovanje dugo i ujednačeno te su namijenjeni za održavanje glikemije natašte i interprandijalno, odnosno svrha je održati niske razine glukoze u krvi tijekom dana i noći (20). U usporedbi s NPH inzulinom, klinička ispitivanja su pokazala manju pojavu hipoglikemija te manje povećanje tjelesne mase uz korištenje inzulinskih analoga uz jednaku glukoregulaciju (21).

Dostupni bazalni inzulinski analozi su inzulin glargin U100 (Lantus), detemir (Levemir), degludek (Tresiba) i inzulin glargin U300 (Toujeo).

Inzulin glargin U 100 prvi je analog inzulina dugog djelovanja proizveden rekombinantnom tehnologijom. Karakterizira ga malena topljivost pri neutralnom pH, a sama otopina za injekciju je kiseli medij te ne zahtjeva resuspendiranje prije primjene. Početak djelovanja je nakon jedan do jedan i pol sat od aplikacije, a ukupno trajanje učinka je 20 do 24 sata. Produženo djelovanje glargina povezano je sa stvaranjem mikroprecipitata čijim se otapanjem kontinuirano otpuštaju male količine inzulina glargina. Rezultat je predvidljiva i ravnomjerna koncentracija lijeka te produljeno djelovanje. Međutim moguće su varijacije u apsorpciji između različitih osoba, ali i u iste osobe. Istraživanjima je dokazano da inzulin glargin nema učinak na rizik obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti niti je povezan sa smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti. Također pokazalo se da se nakon duže primjene glargina ne mijenja incidencija karcinoma. Prednosti inzulina glargina su primjena jedanput dnevno, manji broj hipoglikemija, posebice noćnih te veća učinkovitost (17).

Inzulin detemir također je dugodjelujući inzulinski analog. Njegovo produženo djelovanje postiže se zbog jakog međusobnog vezanja molekula na mjestu primjene te postraničnog

lanca masne kiseline u njegovoj građi koji se veže za albumine plazme. Molekule inzulina postupno se disociraju iz kompleksa. Primjenjuje se jedan ili dva puta dnevno, a učinak traje do 24 sata. Inzulin detemir ima sporiji nastup i dulje djelovanje u usporedbi s NPH inzulinom uz manje vršne koncentracije i veću predvidljivost učinka. Manja je varijabilnost apsorpcije među indviduama. Dokazano je da je značajno smanjena učestalost noćnih hipoglikemija te dnevnih oscilacija glikemije te da je manji porast tjelesne mase. Učinkovitost u regulaciji glikemije usporediva je s onom kod glargina. Inzulin detemir jedini je odobreni analog inzulina u trudnoći, a može se primjenjivati i u djece od 1 godine i adolescenata (16, 17).

Inzulin glargin biosimilar dobiven je drugačijim postupkom, ali ima podjednake sekvence proteina kao inzulin glargin. U kliničkim ispitivanjima pokazao se podjednako učinkovit kao inzulin glargin U 100 u redukciji HbA1c-a (16).

Inzulin degludek predstavnik je druge generacije dugodjelujućih inzulinskih analoga. Zbog posebne strukture nakon supkutane primjene stvaraju se depoi inzulina u potkožju u obliku multiheksamera od kojih se postupno odvajaju monomeri inzulina. Te posebnosti omogućavaju djelovanje degludeka dulje od 42 sata i primjenu jedanput dnevno. Zahvaljujući neprestanom i sporom otpuštanju, farmakodinamski profil degludeka je stabilan i ravan. Degludek pokazuje 4 puta manje varijacija u odnosu na glargin U 100. Degludek nije pokazao bolju reguliranost glikemije obzirom na detemir i glargin, a glavna prednost mu je smanjen broj hipoglikemija (16, 17).

U drugu generaciju dugodjelujućih analoga inzulina ubraja se i novija formulacija inzulina glargina U 300. Ona je nastala koncentriranjem glargina U 100 u tri puta manjem volumenu. Primjenjuje se također jednom na dan, neovisno o dobu dana. U odnosu na inzulin glargin U 100 ima drugačija farmakodinamička i farmakokinetička svojstva. Djelovanje inzulina glargina U 300 je dugotrajnije, do 36 sati uz znatno manju intraindividualnu varijabilnost. Također fleksibilnije je doziranje (do 3 sata prije ili nakon uobičajenog vremena primjene) bez utjecaja na regulaciju glikemije i pojavu hipoglikemija. Nema razlike u snižavanju HbA1c-a u odnosu na glargin U 100, ali je kod primjene glargina U 300 manja učestalost hipoglikemija (16, 17).

5.2.6. PRANDIJALNI INZULINI

5.2.6.1. Humani kratkodjelujući inzulini – regularni inzulin

Kratkodjelujući inzulini su bistre otopine humanog inzulina dobivene rekombinantnom DNA tehnologijom čija je glavna uloga kontrola porasta glikemije nakon obroka. Početak djelovanja ove skupine inzulina je 30 min nakon primjene, maksimalnu koncentraciju postižu nakon 1 do 3 sata, a ukupno trajanje djelovanja je do 8 sati. Osim supkutano, mogu se primjenjivati i intravenski kada je njihov učinak trenutan (16). Stoga su pogodni za korekciju hiperglikemije intravenskom infuzijom primjerice kod dijabetičke ketoacidoze. Potrebno ga je primijeniti pola sata prije obroka, a zbog produljenog djelovanja moguće su hipoglikemije (16). Na tržištu su prisutna dva pripravka: Actrapid i Humulin R. Humulin R nalazi se u otopini u obliku heksamera te nakon supkutane primjene dolazi najprije do cjepanja na dimere, a zatim i na monomere. Zbog toga je odgođen početak djelovanja i produljen učinak ovog inzulina pa ga je potrebno primijeniti barem pola sata prije obroka. To je jedan od nedostataka ovog inzulina, uz sporu apsorpciju, trajanje učinka i do 8 sati te povećan rizik od hipoglikemije (22).

5.2.6.2. Brzodjelujući inzulinski analozi – lispro, aspart, glulizin

Kod inzulinskih analoga zamijenjen je redoslijed aminokiselina pa izostaje međusobna agregacija inzulina u otopini. Zbog toga su pripravci brzodjelujućih inzulinskih analoga karakterizirani bržom apsorpcijom, bržim nastupom djelovanja i kraćim trajanjem učinka u usporedbi s humanim inzulinom (17). Inzulin lispro (Humalog), aspart (Novorapid) i glulizin (Apidra) različite su molekule, međutim klinički se gotovo i ne razlikuju te imaju sličnu dinamiku djelovanja. Primjenjuju se supkutano, neposredno prije obroka. Apsorpcija je vrlo brza pa je početak djelovanja unutar 10 do 20 minuta od aplikacije, vršna vrijednost doseže se nakon 1 do 2 sata, a ukupno trajanje učinka je 3 do 5 sati (16). Ovi inzulini najbolje oponašaju fiziološko lučenje inzulina te osiguravaju regulaciju glikemije tijekom obroka. Podjednako su učinkoviti kao i regularni inzulin u snižavanju HbA1c-a, ali je uz primjenu brzodjelujućih inzulinskih analoga manja učestalost postprandijalnih hiperglikemija i interprandijalnih hipoglikemija (17). Među svim dostupnim inzulinima ova skupina inzulina ima najmanju apsorpcijsku varijabilnost. Također, brzodjelujući inzulinski analozi pogodni su za primjenu putem inzulinskih pumpi. Glavne prednosti brzodjelujućih inzulinskih analoga su primjena

neposredno prije obroka zbog brzog nastupa učinka, kraće trajanje djelovanja s manjim brojem epizoda hipoglikemija te dobro oponašanje endogenog lučenja inzulina za vrijeme obroka.

FIASP je brzodjelujuća formulacija aspart inzulina.

6. KONTINUIRANO MJERENJE GLUKOZE

Za procjenu reguliranosti šećerne bolesti postoji više parametara koji se mjere. Pacijenti mjere samostalno vrijednosti glukoze u krvi tijekom dana u kućnim uvjetima, u ambulanti se određuje GUK profil, dok se kao pokazatelj reguliranosti šećerne bolesti kroz duži period od 3 mjeseca primjenjuje glikozilirani HbA1c. Istu vrijednost HbA1c će imati osoba sa šećernom bolesti koja ima uredne vrijednosti glikemija kao i ona koja ima velike oscilacije glikemija od hipoglikemija do hiperglikemija, budući da vrijednost HbA1c ne pokazuje oscilacije glikemija. Mjerenjem glukoze u krvi glukometrom ili u laboratoriju dobivaju se trenutne vrijednosti glukoze. Kontinuirano mjerenje glukoze (engl. CGMS - *Continous Glucose Monitoring System*) omogućuje uvid u kretanje glikemije kroz 24 sata. Danas se u svijetu u rutinskoj praksi koristi nekoliko minimalno invazivnih metoda mjerenja, a najčešće korišteni sustav za kontinuirano mjerenje glikemije naziva se enzimatska transkutana elektroda. Supkutano postavljena platinasta elektroda mjeri napon struje nastao oksidacijom glukoze uz djelovanje glukoza oksidaze na platinastu elektrodu. Tom reakcijom stvara se hidrogen peroksid koji se potom detektira elektrokemijskom metodom. Senzor se implantira u potkožno tkivo te pretvara vrijednosti glukoze u intersticijskoj tekućini u elektronički signal. Tijekom dana potrebne su barem dvije kalibracije uređaja s vrijednostima glukoze u krvi. Nakon mjerenja mjerni instrument poveže se s računalom, a vrijednosti glukoze se prikazuju grafički i/ili numerički te se mogu statistički obrađivati i analizirati (23, 24). Primjena kontinuiranog određivanja glukoze u krvi indicirana je u različitim oblicima šećerne bolesti, primarno kod šećerne bolesti tipa 1, posebice u slučaju loše regulacije bolesti ili učestalih oscilacija glikemije. Također se može primjenjivati u dijagnostici šećerne bolesti i u svrhu pronalaska pogrešaka u terapiji te poboljšanja terapije. Korisno je što bolesnik u stvarnom vremenu može vidjeti kako se vrijednosti glukoze u krvi mijenjaju ovisno o aktivnostima kojima se bavi, načinu života ili kako variraju ovisno o određenoj vrsti hrane. CGM-sustav koristan je i kod pacijenata koji prelaze na terapiju inzulinskom pumpom kako bi se lakše rasporedila potrebna količina inzulina kroz 24 sata (23). U današnje vrijeme, napredovanjem tehnologije senzori za kontinuirano mjerenje glukoze povezuju se s inzulinskom pumpom (*Mini-Med Paradigm Real-Time System*) (23). Time se omogućava da se na ekranu pumpe može direktno očitati trenutna vrijednost glukoze u krvi, može se prikazati dijagram kretanja glukoze unatrag 24 sata, kod naglog porasta ili sniženja razine

glukoze u krvi uključuje se poseban alarm te pumpa u slučaju da bolesnik ne reagira na upozorenje na određeno vrijeme sama zaustavlja isporuku inzulina (24).

7. INZULINSKE PUMPE

Inzulinska pumpa predstavlja značajan napredak u terapiji i regulaciji šećerne bolesti te isporuci inzulina (25). Primjena terapije kontinuiranom infuzijom inzulina putem inzulinskih pumpi započela je u rutinskoj praksi 1970-tih godina (23). Prve inzulinske pumpe bile su velike, nezgrapne, izgledale su poput ruksaka, a broj korisnika je bio malen (25). Kroz nekoliko desetljeća usavršavanja te brzim razvojem tehnologije postignut je značajan napredak te je poboljšan izgled i rad pumpi (24). Današanje inzulinske pumpe su malih dimenzija, poput mobitela, jednostavne za korištenje, pouzdane i kompjutorski sofisticirane (24). Broj pacijenata koji u terapiji koriste inzulinsku pumpu danas eksponencijalno raste (25).

7.1. ŠTO JE INZULINSKA PUMPA?

Inzulinska pumpa predstavlja novu, modernu tehnologiju u terapiji šećerne bolesti te omogućava kontinuiranu supkutanu isporuku inzulina. To je medicinsko pomagalo, malena, kompjutorizirana, baterijski upravljana pumpa (26). Inzulinska pumpa uređaj je sastavljen od tri osnovna djela – kućišta u kojemu je spremnik inzulina, računalnog sustava koji kontrolira isporuku inzulina (24) te infuzijskog seta preko kojeg je pumpa povezana s tijelom pacijenta (23). Koriste se jednokratni spremnici za inzulin i infuzijski setovi (24). Spremnik za inzulin sliči standardnoj injekciji, a veličina spremnika dovoljna je za količinu inzulina potrebnu za 3 dana korištenja. Infuzijski set sastoji se od dovodnog sistema (tanka, savitljiva cjevčica - kateter) kojim se inzulin iz rezervoara vodi do kože te aplikatora kojim se mala cjevčica - kanila s iglom vodilicom postavlja pod kožu te kroz nju inzulin dolazi u potkožno tkivo (27). Infuzijski set potrebno je promijeniti svaka 3 dana, a tada se mijenja i inzulinski spremnik. Na taj način smanjuje se broj uboda godišnje u odnosu na klasičan način primjene inzulina za 90% (25). U brojkama broj uboda se smanjuje s 1825 na otprilike 130 godišnje (24). U slučaju da postoji potreba, primjerice kod pojave nejasne hiperglikemije, ako dođe do začepljenja kanile, kod curenja inzulina, upaljenog ubodnog mjesta, ispale kanile ili nekih sličnih situacija infuzijski set mora se promijeniti i ranije. Baterije se mijenjaju po potrebi.
Postoji više modela inzulinskih pumpi s različitim dizajnerskim i tehnološkim rješenjima (27). Kanila je postavljena potkožno najčešće u području trbuha, ali to može biti i bilo koje uobičajeno mjesto za davanje inzulina. Pumpa se najčešće nosi pričvršćena za pojas ili odjeću

(25), ali može biti i na leđima, oko noge ili na drugim mjestima pa su kreirane posebne zaštitne torbice i držači (27).

U posebnim slučajevima kao što su određeni sportovi, plivanje (25) ili u slučaju potrebe snimanja RTG-a, CT-a ili NMR preporuča se privremeno skidanje pumpe, ali maksimalno na vremenski period od 2 sata. Pumpu je također potrebno skinuti kod kupanja i tuširanja. Kod skidanja pumpe jedan dio katetera ostaje cijelo vrijeme u tijelu pa je pumpu jednostavno ponovno priključiti (25). Pri ponovnom spajanju obavezno je propiranje kanile.

7.2. PRINCIP RADA INZULINSKE PUMPE

U liječenju osoba sa šećernom bolešću tipa 1 nužno je nadomjestiti inzulin te se oduvijek nastojalo što više približiti imitiranju fiziološkog lučenja inzulina. Kod intenzivirane inzulinske terapije aplicira se jedna ili dvije doze dugodjelujućeg inzulina dnevno čime se imitira bazalno lučenje iz gušterače, dok je neposredno prije obroka nužna primjena kratkodjelujućeg inzulina (23). U slučaju inzulinskih pumpi približili smo se tzv. "umjetnoj gušterači", odnosno uspješnije se imitira rad gušterače i postiže obrazac lučenja inzulina sličniji onome kod zdravih osoba (23). Inzulinska pumpa je uređaj kojim se kontinuirano kroz 24 sata isporučuju male količine inzulina – bazalna doza te se na taj način pokriva bazalni metabolizam i osigurava normalna razina šećera u krvi (25). U vrijeme obroka ili kod hiperglikemije porast glikemije se neutralizira bolus dozom, odnosno dodatnom količinom inzulina koju pumpa isporuči (25). Za primjenu putem inzulinske pumpe primjenjuje se isključivo brzodjelujući inzulin ili inzulinski analog ultrakratkog djelovanja. Isti inzulin koristi se i za održavanje bazalnog ritma i kod primjene bolusa. Na taj način izbjegava se primjena dugodjelujućih inzulina kod kojih je moguće veliko variranje u apsorpciji, čak i preko 50% iz dana u dan (23). Razlike u apsorpciji za kratkodjelujući inzulin su vrlo predvidive i iznose do 3% (23, 25). Manjim varijacijama u apsorpciji inzulina lakše se postiže dobra regulacija glikemije, a dugotrajno gledano to osigurava bolji terapijski ishod i umanjuje rizik od razvoja kroničnih komplikacija (25). Dakle, preko inzulinske pumpe se kontinuirano kroz 24 sata isporučuje bazalna doza inzulina koja je ravnomjerno raspoređena te se na taj način izbjegava da osoba ima veće količine dugodjelujućeg inzulina pod kožom, apliciranog u bolusu što je slučaj kod intenzivirane terapije inzulinom (23). Isporuka bazalne doze inzulina je unaprijed određena i programirana od strane liječnika (25). Unaprijed se izračuna bazalna doza inzulina potrebna za jedan dan; individualno prema potrebama i karakteristikama svake

osobe (25). Moguće je i mijenjati više različitih dnevnih doza (manjih ili većih) u skladu s dnevnim aktivnostima i lučenjem hormona koji dižu vrijednost glukoze u krvi (npr. kortizol, adrenalin, hormon rasta), posebice tijekom jutarnjih sati (24). S druge strane, bolus doza podrazumijeva primjenu jednokratne, veće količine inzulina koju bolesnik samostalno dodaje u situaciji povećane potrebe za inzulinom, najčešće za vrijeme obroka (24, 25). Ovisno o količini i vrsti hrane koju pacijent planira pojesti, sam izračunava veličinu bolusa i pritiskom na tipku pumpe unosi količinu inzulina kojeg pumpa tada isporučuje bez dodatnih uboda (25). Zbog toga je nužna dobra edukacija i suradljivost pacijenta. Bolus doza inzulina može se primjeniti onoliko puta koliko je to potrebno i u bilo koje doba dana (24). Obavezno je prije obroka ili primjene dodatnih količina inzulina izmjeriti razinu glukoze u krvi. Pumpa tada sama na temelju izmjerene glikemije i upisane izračunate količine ugljikohidrata u obroku preporuča potrebnu dozu bolus inzulina. Bolesnik može promijeniti preporučenu dozu u slučaju da primjerice nakon obroka planira tjelesnu aktivnost ili pritiskom na tipku prihvaća preporučenu dodatnu količinu inzulina (24). Bolus inzulina može se isporučiti odmah, produženo ili kombinirano - jedan dio odmah, a drugi produženo (24). U slučaju da se isporukom bolusa inzulina ne postigne zadovoljavajuća razina glikemije, odnosno u slučaju da postoji hiperglikemija može se isporučiti tzv. korektivni bolus tj. dodatna količina inzulina potrebna za postizanje ciljne vrijednosti (25).

7.3. INDIKACIJE ZA LIJEČENJE INZULINSKOM PUMPOM

Primjena terapije inzulinskom pumpom nije za svakog bolesnika jer zahtjeva više angažmana i znanja od klasične primjene inzulina (23, 27). Definirane su specifične indikacije kojih se treba pridržavati kod odabira bolesnika (25). Indikaciju za liječenje inzulinskom pumpom postavlja dijabetolog (27). Medicinske indikacije za osobe starije od 18 godina s tipom 1 šećerne bolesti za uvođenje pumpe u terapiju su: loše regulirana šećerna bolest (HbA1c >8,0%) primjenom intenzivirane inzulinske terapije u više injekcija dnevno uz velike oscilacije glikemije; alergija na inzulin dugog djelovanja; fenomen zore u bolesnika; "brittle dijabetes" kod kojeg uz promjenu malog broja jedinica bolesnik ima hipo- pa hiperglikemije; česte, neprepoznate hipoglikemije (poglavito noću) i ako je bolesniku tada potrebna tuđa pomoć; rana pojava kroničnih komplikacija šećerne bolesti te prisutnost komorbiditeta – dijabetička gastroenteropatija, celijakija, cistična fibroza (23, 24). U specifične indikacije ubrajaju se dojenčad i djeca kod kojih su potrebne višekratne dnevne i noćne injekcije; razdoblje puberteta i adolescencije kada raste potreba za inzulinom zbog ubrzanog rasta i

hormonskih promjena; u slučaju planiranja trudnoće i same trudnoće te dojenja; indikacija je i šećerna bolest u osoba s raznim oblicima invalidnosti te u osoba sa specifičnim načinom života primjerice oni koji rade u smjenama, puno putuju ili su aktivni sportaši (23, 24, 27).

Kod uvođenja inzulinske pumpe osim što postoji indikacija, potrebno je procijeniti da li je osoba doista pravi kandidat za pumpu. Pumpu mogu koristiti samo bolesnici koji su motivirani za nošenje pumpe, koji će se pažljivo odnositi prema pumpi i prema svojoj bolesti, koji slijede i slušaju upute liječnika, adekvatno uzimaju propisanu terapiju, redovito dolaze na kontrolne preglede, koji se pridržavaju preporučene prehrane, koji su educirani u rad pumpe te znaju računati ugljikohidrate pojedinih obroka. Također i dalje je vrlo važna samokontrola glikemije (mjerenje minimalno 4 puta dnevno). Neredovito mjerenje koncentracije glukoze u krvi može povećati opasnost od razvoja hipoglikemije i ketoacidoze (23). Dakle eventualne kontraindikacije za terapiju inzulinskom pumpom su loša organizacija zdravstvene zaštite, nemotivirani bolesnici, oni koji ne žele redovito mjeriti glikemiju, psihijatrijski pacijenti, osobe sa smanjenim intelektualnim sposobnostima, osobe s oslabljenim sluhom ili vidom koje ne mogu primjetiti alarme na uređaju, terminalni bubrežni bolesnici zbog opasnosti od razvoja acidoze te osobe koje razviju alergijske reakcije na inzulinski set (24, 27).

7.4. KOMPLIKACIJE LIJEČENJA INZULINSKOM PUMPOM

Moguće komplikacije kod liječenja šećerne bolesti inzulinskom pumpom su brži razvoj hiperglikemije i ketoacidoze, učestalije je prisutna ketonurija, može se razviti infekcija na mjestu aplikacije infuzijskog seta ili alergijska reakcija kože na mjestu aplikacije inzulinskog katetera. Alergijska reakcija najčešće se razvije na flaster kojim je pričvršćen kateter (23). Ukoliko pacijent ne mijenja svakih 3 do 4 dana infuzijski set mogući je nastanak lipohipertrofije. Također kod isporuke inzulina pumpom postoji opasnost od pojave hipoglikemije koja se može razviti u slučaju pogrešnog unosa bolus doze inzulina, tj. isporuke prevelike količine inzulina. Do hipoglikemije može doći i u slučaju kad je osoba u odnosu na druge dane pojačano fizički aktivna ili pak kod smanjenog, odnosno nedovoljnog unosa hrane. Inzulinska pumpa isporučuje samo ultrabrzodjelujući inzulin. U slučaju da se iz bilo kojeg razloga prekine isporuka inzulina doći će do brzog razvoja hiperglikemije i ketoacidoze. Do hiperglikemije i kasnije ketoacidoze dolazi zbog malog supkutanog depoa inzulina i njegovog kratkog djelovanja (28). Prekid isporuke inzulina može nastupiti zbog začepljenja kanile ili začepljenja negdje unutar infuzijskog seta, presavinute infuzijske cjevčice, istjecanja

inzulina van infuzijskog seta i kanile, kvara inzulinske pumpe, smanjene učinkovitosti inzulina ili nekih drugih sličnih razloga (24). U tom slučaju hiperglikemija se razvija brzo, unutar dva do četiri sata, a do razvoja dijabetičke ketoacidoze dolazi u periodu od četiri do deset sati (24). Zbog toga je za potrebe tuširanja ili kontaktnih sportova ili plivanja dozvoljena odvojenost od pumpe na maksimalno dva sata (23). Kada se razvije ketoacidoza pumpu je potrebno maknuti, a pacijent tada prima kontinuirano intravenski inzulin po posebnom protokolu. Tek kada se acido-bazni status pacijenta normalizira te je pacijent klinički stabilno može se ponovno priključiti na pumpu (28). Pumpa alarmira svaku zapreku u začepljenosti, odnosno isporuci inzulina, ali ne može javiti prekid veze između katetera i pumpe kada inzulin slobodno istječe iz pumpe pa zapravo nema začepljenosti (24). Zbog svega navedenoga, u slučaju pojave iznenadne i neočekivane hiperglikemije uvijek je potrebno provjeriti ubodno mjesto, odnosno postoje li lokalni znakovi upale; provjeriti infuzijski set – spoj katetera i rezervoara, postoji li zrak ili krv što bi moglo uzrokovati začepljenje seta; provjeriti količinu inzulina u rezervoaru, rok trajanja inzulina, uvjete u kojima se rezervoar nalazi, da li je izložen suncu ili visokoj temperaturi; provjeriti da li postoji uključen alarm na pumpi tj. da li pumpa ispravno radi i kako radi, odnosno da li je isporučen zadnji bolus, da li su bazalne doze točno upisane, da li je vrijeme točno postavljeno i slično.

Pojava infekcije na mjestu primjene infuzijskog seta ili alergijska reakcija kože na mjestu aplikacije inzulinskog katetera izrazito su rijetke komplikacije, ali su moguće te ih ipak treba imati u vidu (23).

7.5. PREDNOSTI I NEDOSTATCI LIJEČENJA INZULINSKOM PUMPOM

Prednosti primjene kontinuirane supkutane infuzije inzulina putem inzulinske pumpe su brojne. Inzulinska pumpa predstavlja velik napredak u liječenju šećerne bolesti jer kontinuirano isporučuje male količine inzulina čime oponaša rad gušterače i fiziološko izlučivanje inzulina te je na taj način bolja prilagodba metaboličkim potrebama organizma. S druge strane, isporukom bolus doza "pokriva" se porast glikemije nakon obroka. Na taj način se vrlo jednostavno postiže bolja regulacija glikemije i prema GUK profilu i prema vrijednostima HbA1c u odnosu na konvencionalnu intenziviranu inzulinsku terapiju, što je potvrđeno u brojnim randomiziranim, kontroliranim studijama (23). Također, smanjuje se potrebna doza inzulina (23). Primjenjuje se samo brzodjelujući inzulin, kod kojega je ponašanje vrlo predvidivo te su male varijacije u apsorpciji (25). Na taj način se izbjegava

prisutnost potkožnih depoa dugodjelujućeg inzulina. Rezultat uravnoteženije apsorpcije je i lakše postizanje i bolja kontrola glikemije što rezultira manjim brojem i kasnijom pojavom kroničnih komplikacija šećerne bolesti. Dokazano je da sniženje HbA1c za 1% smanjuje rizik za mikrovaskularne komplikacije za 21 do 49% (24). Nadalje, manje su fluktuacije vrijednosti glukoze u krvi pa je i manja opasnost i učestalost hipoglikemija, čak i do pet puta (24). Učestalost hipoglikemija značajno je smanjena zahvaljujući činjenici da inzulinske pumpe koriste samo ultrabrzodjelujući inzulin (25). Iduća prednost terapije pumpom je lakša kontrola "fenomena zore". Putem pumpe u ranim jutarnjim satima primjenjuje se povišena bazalna doza inzulina pa bolesnik ustaje s dobrom vrijednosti glukoze u krvi i na taj način se izbjegava pojava "fenomena zore" (23). Time se smanjuju i varijacije glikemije tijekom dana, smanjen je broj hipoglikemija i samim time bolja je regulacija šećerne bolesti (23). U usporedbi sa intenziviranom inzulinskom terapijom primjenom inzulina preko pumpe značajno je smanjen broj uboda. Inzulinski setovi mijenjaju se svakih 3 do 4 dana, čime se godišnje broj uboda smanji s 1825 na oko 130 (24). Sve ove prednosti poboljšavaju kvalitetu života bolesnika i omogućavaju veću fleksibilnost u svakodnevnom životu te smanjuju potrebu za hospitalizacijom. Korištenje inzulinske pumpe omogućava bolesnicima sa šećernom bolešću mogućnost odgode buđenja i obroka te lakše planiranje dnevnih aktivnosti (25). Izbjegava se ograničenja koja nosi nužna potreba aplikacije inzulina kod intenzivirane terapije i puno je veća individualna prilagodba terapije vlastitom stilu i načinu života (25).

Od nedostataka korištenja inzulinske pumpe u terapiji potrebno je navesti visoku cijenu pumpi i mogućnost komplikacija, primjerice razvoja ketoacidoze. Uvijek treba imati na umu da inzulinska pumpa nije za svakog pacijenta, da osoba treba biti savjesna, upoznata sa svojom bolešću i funkcioniranjem pumpe te motivirana za korištenje pumpe.

7.6. EDUKACIJA BOLESNIKA

Prije uvođenja inzulinske pumpe vrlo je važna edukacija bolesnika s ciljem što veće uspješnosti terapije i bolje regulacije bolesti. Bolesnik prolazi edukaciju u dnevnoj bolnici u sklopu strukturiranog edukacijskog petodnevnog programa u grupi od 8 bolesnika u kojima sudjeluju liječnik specijalist dijabetolog, medicinska sestra - edukator, psiholog i fizioterapeut. Edukaciju o radu pumpe (tehnička podrška) organizira i provodi tvrtka koja uvozi i distribuira samu pumpu. Oni upućuju bolesnika u funkcioniranje pumpe, koje su moguće opcije i programi, kada se i zašto javljaju alarmi, koje su moguće komplikacije pri

korištenju te kako tada postupiti. Nakon što je bolesnik upoznat s tehničkim karakteristikama i korištenjem pumpe, podučavanje preuzima medicinski tim (23). Bolesnika je potrebno podučiti o postavljanju i mijenjaju infuzijskog seta, tehnici uboda, mjestima primjene inzulina, skladištenju inzulina, mjerenju glikemije, rasporedu obroka i količini hrane. Važno im je napomenuti da je unatoč postojanju pumpe potrebno redovito samokontroliranje razine glukoze u krvi barem 4 do 5 puta na dan te vođenje dnevnika samokontrole (25). Preporuča se prije uvođenja same pumpe u terapiju kontinuirano mjerenje glukoze u krvi putem senzora kako bi se što bolje odredila potrebna bazalna doza inzulina koju će pumpa isporučivati. Liječnik unosi u pumpu bazalni ritam i određuje kolika će se bazalna doza isporučivati (27). Nadalje bolesnike treba upoznati sa dijabetesom kao bolešću i mogućim komplikacijama bolesti, uputiti ih u pravilnu prehranu i odabir namirnica te raspored obroka. Izrazito je važno da bolesnik zna i dobro određuje kalorijske vrijednosti pojedinih obroka, a posebice količinu ugljikohidrata u obroku jer na temelju toga određuje bolus dozu inzulina (25). Osim o izračunavanju kalorija i ugljikohidrata u obroku, bolesnika treba educirati i o izračunavanju potrebnih jedinica inzulina za ugljikohidratni obrok (inzulinsko-ugljikohidratni omjer) i o izračunavanju korekcijskog faktora (23). Inzulinsko-ugljikohidratni omjer (ICR) govori nam koliko grama ugljikohidrata pokriva jedna jedinica inzulina. Faktor inzulinske osjetljivosti (ISF) prikazuje za koliko će mmol/L jedna jedinica inzulina sniziti GUK. Korekcijski faktor je doza inzulina koju treba dodati ukoliko se bolusom nije postigla zadovoljavajuća razina glukoze u krvi. Također bolesnike treba uputiti da je u slučaju bolesti ili stresa potrebno povišenje bazalne doze za 50 do 100% na 24 sata ili u slučaju povećane fizičke aktivnosti smanjiti bazalnu dozu za 30 do 50% jedan sat prije, za vrijeme i jedan sat nakon tjelesne aktivnosti. Dakle bolesnik treba znati kolika je potrebna doza inzulina za bazalni ritam, a kolika za bolus dozu kako bi mogao prilagoditi bazalnu/bolusnu dozu životnim aktivnostima (23). Za određivanje bolus doze primjenjuje se razina glukoze u krvi i količina ugljikohidrata u obroku. Treba ga educirati o mogućnostima i programima isporuke bolusa. Bolesnika treba uputiti i u moguće komplikacije terapije (hipoglikemija, hiperglikemija, ketoacidoza) i načine kako reagirati u tim situacijama.

Korištenje pumpe u terapiji iziskuje motiviranost i suradljivost bolesnika, učestale konzultacije s liječnikom (25), određena znanja o bolesti i znanja o radu pumpe. Stoga je dobra edukacija ključ uspjeha. Dokazano je da dobra educiranost bolesnika povećava uspjeh pri korištenju pumpe, a samim time i regulaciju šećerne bolesti te zadovoljstvo i kvalitetu života bolesnika.

8. PREPORUKE ZA LIJEČENJE INZULINSKOM PUMPOM

National Institute for Health and Care Excellence u Velikoj Britaniji definirao je smjernice i preporuke o terapiji kontinuiranom infuzijom inzulina putem pumpe koje vrijede i u Hrvatskoj (NICE smjernice) (29).

Terapija inzulinskom pumpom preporuča se odraslim osobama i djeci starijoj od 12 godina koji boluju od tipa 1 šećerne bolesti ukoliko višestrukim dnevnim injekcijama inzulina s ciljem održavanja vrijednosti HbA1c imaju ponavljajuće i nepredvidive hipoglikemije koje značajno narušavaju kvalitetu života i izazivaju anksioznost. Druga preporuka je primjena pumpe u onih koji unatoč dobroj i pažljivoj skrbi imaju povišene vrijednosti HbA1c iznad 8,5% (29).

Prema NICE smjernicama terapija inzulinskom pumpom preporuča se u djece mlađe od 12 godina s dijabetesom tipa 1 u slučaju kada se višestruke dnevne injekcije inzulina smatraju neprikladnima, nepraktičnima ili se na taj način ne postiže dobra regulacija bolesti (29).

Preporuča se započinjanje terapije pumpom samo u slučaju da postoji utrenirano i dobro educirano osoblje koje će znanje prenijeti na bolesnika te ga pravilno educirati i savjetovati (29).

Terapija pumpom započeta u odraslih i djece starije od 12 godina treba biti nastavljena u slučaju da je došlo do značajnog poboljšanja u kontroli glikemije (vidljivo kao jasan pad razine HbA1c) ili značajnoga pada učestalosti hipoglikemijskih epizoda (29).

Terapija inzulinskom pumpom ne preporuča se u liječenju šećerne bolesti tipa 2 (29).

9. ZAKLJUČAK

Šećerna bolest je kronična bolest karakterizirana poremećajem metabolizma ugljikohidrata, proteina i masti uslijed manjka inzulina. U zadnjih par desetljeća prati se značajan porast incidencije šećerne bolesti. Ključno je uspješno liječenje bolesti, uspostava metaboličke ravnoteže u organizmu te dobro održavanje glikemije kako bi se spriječile akutne i kronične komplikacije bolesti. Važnu ulogu u liječenju imaju nemedikamentozne mjere - zdrava prehrana i fizička aktivnost. U liječenju šećerne bolesti tipa 1 u svih oboljelih nužna je nadomjesna terapija inzulinom. Inzulinska pumpa isporučuje inzulin kontinuiranom supkutanom infuzijom te predstavlja značajan napredak u liječenju šećerne bolesti tipa 1. Time smo se najviše približili imitiranju fiziološkog lučenja inzulina. Za primjenu inzulinske pumpe u terapiji šećerne bolesti postoje posebno definirane indikacije. Osim toga, važno je da je pacijent suradljiv i motiviran za nošenje pumpe te adekvatno educiran. U brojnim randomiziranim, kontroliranim studijama potvrđeno je da se primjenom inzulina putem inzulinske pumpe postiže bolja regulacija glikemije u odnosu na konvencionalnu intenziviranu inzulinsku terapiju. Pumpe imaju i druge prednosti, primjerice smanjen je broj uboda, manja je učestalost hipoglikemija, manje su varijacije u apsorpciji inzulina te fluktuacije vrijednosti glukoze u krvi tijekom dana. Sve ove prednosti poboljšavaju kvalitetu života bolesnika i omogućavaju veću fleksibilnost u svakodnevnom životu.

10. ZAHVALE

Veliko hvala mojoj mentorici, doc.dr.sc. Dragici Soldo Jureša na vodstvu, izdvojenom vremenu i trudu te na svim savjetima i prijedlozima koji su mi pomogli pri pisanju ovog rada.

Mojim dragim prijateljicama, posebno Tamari i mom dečku zahvaljujem na potpori, razumijevanju i druženjima.

Hvala mojim roditeljima Sanji i Siniši, sestrama Valentini i Marti i bakama Josipi i Vjekoslavi što su mi bili najveća podrška kroz svih šest godina studija i što su uvijek vjerovali u mene.

11. LITERATURA

1. Aganović I, Metelko Ž. Šećerna bolest. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B, ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. Str. 1244 – 1264.

2. Mrzlić B. Utjecaj okoline i stila života na pojavu šećerne bolesti. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2015.

3. Shaw Je, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Res Clin Pract. 2010;87:4-14.

4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. CroDiab registar [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2014 [pristupljeno 13.3.2019.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/crodiab-registar/.

5. Poljičanin T, Kolarić V. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab. Izvješće za 2015 [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2017 [pristupljeno 13.3.2019.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/04/Izvje%C5%A1%C4%87e-za-2015.-godinu.pdf.

6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Epidemiološki podaci o šećernoj bolesti [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2017 [pristupljeno 13.3.2019.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/epidemioloski-podaci-o-secernoj-bolesti/.

7. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2019;42(Suppl.1):S13–S28.

8. Severinski S, Butorac Ahel I, Božinović I. Šećerna bolest tipa 1 u dječjoj dobi. Medicina Fluminensis. 2016;52(4):467-476.

9. American Diabetes Association. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2019;42(Suppl.1):S46–S60.

10. Smirčić Duvnjak L, Altabas V, Baretić M, Bakula M, Canecki Varžić S, Fabris-Vitković D, i sur. Smjernice za liječenje šećerne bolesti tip 2 Hrvatskog društva za endokrinologiju i dijabetologiju HLZ [Internet]. Zagreb, 2017 [pristupljeno 20.5.2019.]. Dostupno na: http://www.hded.com.hr/files/smjernice-za-dm-hded.pdf Str 11-16.

11. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M i sur. The Diabetes Control and Complications Trial research Group: the effect of intensive treatment of diabetes and progression of long-term complications in inzulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977.

12. Poljičanin T, Metelko Ž. Epidemiologija šećerne bolesti u Hrvatskoj i svijetu. Medix. 2009;XV(80/81):82-88.

13. Zajac J, Shrestha A, Patel P, Poretsky L. The main events in the history of diabetes mellitus. U: Poretsky L, ur. Principles of Diabetes Mellitus. New York: Springer; 2010. Str. 3–16.

14. Piljac A, Metelko Ž. Inzulinska terapija u liječenju šećerne bolesti. Medix. 2009;XV (80/81):116-121.

15. Tibaldi JM. Evolution of Insulin Development: Focus on Key Parameters. Springer Healthcare. 2012;29(7):590-619.

16. Smirčić Duvnjak L, Altabas V, Baretić M, Bakula M, Canecki Varžić S, Fabris-Vitković D, i sur. Smjernice za liječenje šećerne bolesti tip 2 Hrvatskog društva za endokrinologiju i dijabetologiju HLZ [Internet]. Zagreb, 2017 [pristupljeno 20.5.2019.]. Dostupno na: http://www.hded.com.hr/files/smjernice-za-dm-hded.pdf Str 76-97.

17. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B, i sur. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. Liječ Vjesn. 2016;138:1–21.

18. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. Zagreb: Golden marketing-Tehnička knjiga; 2006. Str. 380-384.

19. Liberati Čizmek AM. Inzulinska terapija - kada, kako i zašto [Internet]. Zagreb: Zagrebačko dijabetičko društvo, 2014 [pristupljeno 9.4.2019.]. Dostupno na: http://zadi.hr/clanci/dijabetes/tip-2/inzulinska-terapija-kada-kako-i-zasto/.

20. Marušić S. Šećerna bolest tipa 2 – mogućnosti inzulinske terapije. Pharmabiz. 2017;5(25): 42-44.

21. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2008;359:1577-89.

22. Heller S, Kozlovski P, Kurtzhals P. Insulin's 85th anniversary – An enduring medical miracle. Diabetes Res Clin Pract. 2007;78(2):149–58.

23. Prašek M, Jakir A. Inzulinske pumpe i kontinuirano mjerenje glukoze. MEDIX. 2009;15(80/81):170-175.

24. Prašek M. Inzulinske pumpe i kontinuirano mjerenje glukoze u liječenju osoba sa šećernom bolešću. Hrvatski časopis za javno zdravstvo. 2016;12(46):82-87.

25. ASCENSIA Diabetes Care. Terapija inzulinske pumpe [Internet]. Broj 6. [pristupljeno 14.3.2019.]. Dostupno na: https://www.diabetes.ascensia.com.hr/siteassets/my-diabetes/terapija_inzulinske_pumpe_06.pdf.

26. Mediligo.hr. Inzulinska pumpa [Internet]. [pristupljeno 14.3.2019.]. Dostupno na: https://mediligo.hr/inzulinska-pumpa/.

27. KBC Zagreb, Zavod za endokrinologiju. Primjena inzulinske pumpe u liječenju šećerne bolesti tip 1 [Internet]. Zagreb [pristupljeno 14.3.2019]. Dostupno na: http://www.endokrinologija.com.hr/file/files/pumpe%20web.pdf.

28. Umpierrez G, Klonoff D. Diabetes Technology Update: Use of Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitoring in the Hospital. Diabetes Care. 2018;41(8):1579-1589.

29. National Institute for Health and Care Excellence. Clinical Guideline 15. Type 1 diabetes: diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults [Internet]. July, 2008. [pristupljeno 15.3.2019.]. Dostupno na: https://www.nice.org.uk/guidance/TA151/chapter/1-guidance.

12. ŽIVOTOPIS

Zovem se Petra Klaneček. Rođena sam 8.12.1994. godine u Varaždinu. Pohađala sam Osnovnu školu Petrijanec, nakon koje sam upisala Prvu gimnaziju Varaždin, prirodoslovno – matematički smjer. Osnovnu i srednju školu završila sam s odličnim uspjehom te sam redovito sudjelovala na natjecanjima iz biologije i kemije. U srpnju 2013. godine upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Sve ispite položila sam u redovnom roku sa završnim odličnim uspjehom. Od akademske godine 2014./2015. do akademske godine 2017./2018. bila sam demonstrator na Katedri za medicinsku kemiju i biokemiju. Aktivno se služim engleskim, a pasivno njemačkim jezikom. Poznajem rad na računalu, kao i korištenje Microsoft Office paketa.