

# Poremećaji metabolizma glukoze kod bolesnika s plućnom embolijom

---

**Crlić, Jelena**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:366821>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-06-29**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Jelena Crljić**

**Poremećaji metabolizma glukoze kod  
bolesnika s plućnom embolijom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom doc.dr.sc. Velimira Altabasa, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

## POPIS KRATICA

ACP – Američki koledž liječnika, prema engl. *American College of Physicians*  
ACTH – adrenokortikotropni hormon, prema engl. *adrenocorticotropic hormone*  
ADA – Američko udruženje za dijabetes, prema engl. *American Diabetes Association*  
APE – akutna plućna embolija  
AVP – arginin vazopresin  
BNP – moždani natriuretski peptid, prema engl. *brain natriuretic peptide*  
CDT – kateterom vođena tromboliza, prema engl. *catheter-directed thrombolysis*  
CECT – kompjuterizirana tomografija s kontrastom, prema engl. *contrast enhanced computed tomography*  
CRH – kortikotropin-oslobađajući hormon, prema engl. *corticotropin-releasing hormone*  
CT – kompjuterizirana tomografija, prema engl. *computed tomography*  
DH – dijabetička hiperglikemija  
DM – šećerna bolest, prema lat. *diabetes mellitus*  
DOAK – direktni oralni antikoagulantni lijekovi  
DVT – duboka venska tromboza  
ECMO – ekstrakorporalna membranska oksigenacija, prema engl. *extracorporeal membrane oxygenation*  
EKG – elektrokardiogram  
GLP-1 – glukagonu sličan peptid-1, prema engl. *glukagone-like peptide 1*  
GLUT1 – transporter glukoze 1, prema engl. *glucose transporter 1*  
GLUT4 – transporter glukoze 4, prema engl. *glucose transporter 4*  
GPR – odnos glukoze prema kaliju, prema engl. *Glucose-to-Potassium ratio*  
GUK – glukoza u krvi  
HbA1c – glikolizirani hemoglobin A1c  
HHA-os – osovine hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda  
IGF-1 – inzulinu sličan čimbenik rasta 1, prema engl. *insuline-like growth factor 1*  
IL-1 – interleukin 1  
IL-1 $\beta$  – interleukin 1 $\beta$   
IL-6 – interleukin 6  
JIL – jedinica intenzivnog liječenja  
LMWH – niskomolekularni heparin, prema engl. *low-molecular-weight heparin*

M1 receptor – muskarinski receptor 1  
M3 receptor – muskarinski receptor 3  
M5 receptor – muskarinski receptor 5  
MPE – masivna plućna embolija  
MRA – magnetna rezonantna angiografija  
MSCT – višeslojna kompjuterizirana tomografija, prema engl. *multislice computed tomography*  
MSCTA – angiografija višeslojnom kompjuteriziranom tomografijom, prema engl. *multislice computed tomography angiography*  
NICE-SUGAR – prema engl. *Normoglycemia in Intensive Care Evaluation – Survival Using Glucose Algorithm Regulation*  
NMPE – nemasivna plućna embolija  
PE – plućna embolija  
PESI – indeks težine plućne embolije, prema engl. *Pulmonary Embolism Severity Indeks*  
PVN – paraventrikularna jezgra, prema engl. *paraventricular nucleus*  
RTG – rendgen  
RV-to-LV ratio – omjer promjera desne klijetke i lijeve klijetke, prema engl. *right ventricle to left ventricle ratio*  
SH – stresna hiperglikemija  
sPESI – pojednostavljeni indeks težine plućne embolije, prema engl. *simplified Pulmonary Embolism Severity Indeks*  
T1DM – šećerna bolest tip 1, prema engl. *type 1 diabetes mellitus*  
T2DM – šećerna bolest tip 2, prema engl. *type 2 diabetes mellitus*  
TEE – transezofagelna ehokardiografija  
TNF- $\alpha$  – čimbenik nekroze tumora  $\alpha$ , prema engl. *tumor necrosis factor  $\alpha$*   
tPA – tkivni aktivator plazminogena, prema engl. *tissue plasminogen activator*  
UZV – ultrazvuk  
V/Q scan – ventilacijsko-perfuzijska scintigrafija, prema engl. *ventilation/perfusion scan*  
VTE – venska tromboembolija

## SADRŽAJ

1. SAŽETAK	
2. SUMMARY	
3. UVOD .....	1
4. AKUTNA PLUĆNA EMBOLIJA .....	2
5. PATOFIZIOLOGIJA PLUĆNE EMBOLIJE .....	4
6. DIJAGNOZA PLUĆNE EMBOLIJE.....	5
7. STRATIFIKACIJA RIZIKA U PLUĆNOJ EMBOLIJI.....	6
8. TERAPIJA AKUTNE PLUĆNE EMBOLIJE .....	8
9. METABOLIZAM GLUKOZE .....	10
10. STRESNA HIPERGLIKEMIJA – DEFINICIJA .....	13
11. PATOFIZIOLOGIJA STRESNE HIPERGLIKEMIJE .....	14
12. DIJAGNOZA STRESNE HIPERGLIKEMIJE .....	16
13. POREMEĆAJI METABOLIZMA GLUKOZE U PLUĆNOJ EMBOLIJI.....	17
14. HIPERGLIKEMIJA KAO PROTROMBOTSKI FAKTOR .....	19
15. TERAPIJA STRESNE HIPERGLIKEMIJE.....	20
16. DIJAGNOSTIČKO I PROGNOСТИČKO ZNAČENJE RAZINE GLUKOZE U PLUĆNOJ EMBOLIJI .....	22
17. ZAKLJUČAK .....	23
18. ZAHVALE .....	24
19. LITERATURA.....	25
20. ŽIVOTOPIS .....	30

## 1. SAŽETAK

Poremećaji metabolizma glukoze kod bolesnika s plućnom embolijom

Jelena Crljić

Plućna embolija treći je najčešći uzrok smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti. U najvećem broju slučajeva riječ je o komplikaciji duboke venske tromboze. To je životno ugrožavajuće stanje, koje je česta dijagnoza u hitnim ambulancama. Prezentira se različitom kliničkom slikom, a karakteristično bolovima u prsima, tahikardijom, tahipnejom i dispnejom. Plućna embolija može biti i potpuno asimptomatska, ali isto tako može uzrokovati i iznenadnu smrt. Postoje mnoge dijagnostičke pretrage koje pomažu u dijagnozi plućne embolije, ali je ključna MSCTA. Terapija se sastoji od antikoagulacije, reperfuzije i kardiopulmonalne potpore. Antikoagulantna terapija uglavnom uključuje niskomolekularni heparin i varfarin ili direktne oralne antikoagulantne lijekove. Uslijed akutnog nastupa plućne embolije dolazi do poremećaja u metabolizmu glukoze, koji se očituje kao stresna hiperglikemija. Riječ je o stanju privremenog povišenja glukoze u krvi u sklopu akutnog stresnog odgovora te se dijagnosticira rutinskom pretragom glukoze u plazmi. Još uvijek ne postoji univerzalna definicija granične vrijednosti glukoze koja bi označavala stresnu hiperglikemiju i optimalna terapija stresne hiperglikemije još nije utvrđena. Međutim, u većini slučajeva liječenje se temelji na nekom obliku inzulinske terapije. Stresna hiperglikemija je povezana s lošijim ishodima kod mnogih akutnih stanja pa tako i plućne embolije. Njeno se točno dijagnostičko i prognostičko značenje u plućnoj emboliji još uvijek istražuje.

Ključne riječi: plućna embolija, metabolizam glukoze, stresna hiperglikemija, akutni stresni odgovor, glukoza u plazmi

## 2. SUMMARY

### Glucose metabolism disorders in patients with pulmonary embolism

Jelena Crljić

Pulmonary embolism is the third most common cause of death from cardiovascular diseases. In most cases it is a complication of a deep venous thrombosis. It is a life-threatening state that is often diagnosed in emergency rooms. It presents itself with various different clinical presentations, but characteristically with chest pain, tachycardia, tachypnea and dyspnea. Pulmonary embolism can also be completely asymptomatic, but it can also cause sudden death. There are many diagnostic methods that help diagnose pulmonary embolism, but the key method is MSCTA. The therapy consists of anticoagulation, reperfusion and cardiopulmonary support. Anticoagulant therapy mostly includes low-molecular-weight heparin and warfarin or direct oral anticoagulants. During an acute onset of pulmonary embolism there is a disruption in glucose metabolism that presents itself as a stress hyperglycemia. It is a transitory elevation of blood glucose that's part of an acute stress response and it is diagnosed with a routine plasma glucose test. A universally defined cut-off point for stress hyperglycemia still does not exist and the optimal therapy for stress hyperglycemia has not yet been determined. However, in most cases treatment is based on some form of insulin therapy. Stress hyperglycemia is associated with negative outcomes in many acute states as well as pulmonary embolism. Its diagnostic and prognostic value in pulmonary embolism is still being researched.

Key words: pulmonary embolism, glucose metabolism, stress hyperglycemia, acute stress response, plasma glucose



### 3. UVOD

Plućna embolija je životno ugrožavajuće stanje, koje u najvećem broju slučajeva nastaje propagacijom duboke venske tromboze donjih ekstremiteta ili zdjelice. Može se prezentirati različitom kliničkom slikom, od potpuno asimptomatskog nastupa do iznenadne smrti, a najčešće uz karakteristične simptome i znakove, poput tahipneje, tahikardije i dispneje. (1)

Usljed akutnog nastupa plućne embolije dolazi do poremećaja u metabolizmu glukoze, koji rezultira porastom razine glukoze u krvi, odnosno stresnom hiperglikemijom. Takav porast vrijednosti glukoze u krvi, koji se mjeri prilikom prijema u bolnicu u sklopu rutinskog određivanja glukoze u plazmi, nerijedak je nalaz u akutnim stresnim stanjima. Riječ je o stanjima poput sepse, infarkta miokarda, moždanog udara i drugih životno ugrožavajućih akutnih bolesti i kirurških stanja pa tako i u plućnoj emboliji. (2)

Međutim, u slučaju plućne embolije, pokazalo se da postoji povezanost između razine stresne hiperglikemije i učestalosti nepovoljnog ishoda, koja bi mogla imati potencijalan značaj u dijagnozi i procjeni prognoze bolesti. (2–4)

#### 4. AKUTNA PLUĆNA EMBOLIJA

Akutna plućna embolija treći je najčešći uzrok smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti nakon infarkta miokarda i moždanog udara. (5,6)

Submasivna plućna embolija, oblik je akutne plućne embolije s normotenzijom, ali s kompromitiranom funkcijom desnog ventrikula, dok masivna plućna embolija uključuje hemodinamsku dekompenzaciju s hipotenzijom, kardiogenim šokom ili kardijalnim arestom. (7) Točnije, pod masivnom plućnom embolijom smatrat ćemo hipotenziju ili šok uzrokovan kardiovaskularnim kolapsom ili zatajenjem desnog srca, tromb koji okludira više od 50% poprečnog presjeka plućne arterije ili okludira dvije ili više lobarne arterije ili pak ako postoji nužnost za inotropnom terapijom. (6)

Novije podjele uključuju važnost hemodinamske stabilnosti pa se tako masivna PE smatra hemodinamski nestabilnom (prethodno zvana i visokorizičnom), jer se pojam masivna odnosi na utjecaj na hemodinamski sustav, a ne na samu veličinu tromba. Tu su uključeni pacijenti s padom sistoličkog tlaka ispod 90 mmHg ili pad za 40 mmHg i više ili pak pacijenti s hipotenzijom koja zahtijeva terapiju inotropima i vazopresorima, dok je hemodinamski stabilna PE spektar. Taj spektar uključuje asimptomatske, odnosno pacijente s vrlo blagim simptomima (niskorizična PE). Također, uključuje i pacijente s blagom hipotenzijom, koja se može korigirati nadoknadom volumena ili pak pacijente s disfunkcijom desnog ventrikula, što bi se karakteriziralo kao submasivna, tj. srednjerizična PE. (8)

PE je česta dijagnoza u hitnim ambulancama, s pacijentima koji se karakteristično prezentiraju s tahikardijom, dispnejom, tahipnejom i bolovima u prsima, ali isto tako može biti potpuno asimptomskog nastupa ili pak biti praćena s iznenadnim nastupom smrti. Još neki od znakova i simptoma koji prate plućnu emboliju su bol u potkoljenici ili natkoljenici, oteknuće potkoljenice ili natkoljenice, kašalj i pleuralna bol. Može čak nastupiti i sinkopa. (1)

Najbitniji rizični faktori za vensku tromboemboliju, pa tako i plućnu emboliju, su nedavna imobilizacija, nedavni operativni zahvat, infarkt miokarda ili cerebrovaskularni incident, nedavna trauma, povijest VTE, poodmakla dob,

trombofilije, venski kateter i maligniteti. Određeni rizik nose i hormonska i estrogenska terapija, obiteljska anamneza VTE, pretilost, pušenje i trudnoća. (1)

## 5. PATOFIZIOLOGIJA PLUĆNE EMBOLIJE

Najčešći uzrok plućne embolije je komplikacija duboke venske tromboze, iako rijetki uzroci, pogotovo kod plućne embolije refrakterne na antikoagulantnu terapiju, mogu biti i netrombotskog porijekla. To mogu biti embolusi od masnog tkiva, amnionske tekućine, septički embolusi i tumorski embolusi (najčešće hepatocelularni karcinom, karcinom dojke i karcinom bubrežnih stanica). (9) Međutim, oko 90% slučajeva simptomatske plućne embolije uzrokovano je propagacijom tromba iz venskog sustava donjih udova. (10)

Skлонost stvaranju dubokih venskih tromba kod mnogih stanja može se objasniti Virchowljevom trijadom, koja uključuje hiperkoaguabilnost, vensku stazu i ozljedu endotela stijenke krvnih žila. (1)

Trombi u dubokim venama otkinu se i emboliziraju u plućnu cirkulaciju. Time dolazi do okluzije plućnog vaskularnog sustava, što za posljedicu ima poremećaj izmjene plinova u plućima i poremećaj toka krvi kroz plućnu cirkulaciju. Najčešće se to događa u donjim dijelovima pluća, iako može zahvatiti i gornje dijelove. Nije rijetko ni bilateralno zahvaćanje oba plućna krila. Obzirom na njihovu veličinu, veći embolusi začepi veće arterije, poput glavne plućne arterije, dok manji embolusi završe u manjim perifernim arterijama pluća. Upravo ti mali periferni embolusi, dovode do infarkcije tkiva te posljedično do intraalveolarnog krvarenja koje se može prezentirati kao hemoptiza. Kako dolazi do opstrukcije arterija, tako dolazi i do stvaranja mrtvog prostora, odnosno zbog smanjenog kapilarnog protoka u plućnoj cirkulaciji, ventilacija nadmašuje perfuziju i dolazi do ventilacijsko-perfuzijskog nesklada. Zbog okluzije arterija povećava se vaskularna rezistencija pluća. Humoralni medijatori, poput tromboksana i serotonina se otpuštaju iz aktiviranih trombocita i uzrokuju vazokonstrikciju na nezahvaćenim područjima pluća. Sve to pridonosi porastu sistoličkog tlaka plućne arterije, što posljedično povećava tlačno opterećenje desne klijetke i dovodi do zatajenja desne klijetke, koje progresijom dovodi do smanjenog punjenja lijeve klijetke. Posljedično tome, lijeva klijetka neadekvatno puni koronarne arterije, što dovodi do ishemije miokarda. Uz ishemičan miokard, pacijent je skloniji sinkopi, hipotenziji, elektromehaničkoj disocijaciji te iznenadnoj smrti. (1)

## 6. DIJAGNOZA PLUĆNE EMBOLIJE

Nakon kliničke slike koja ukazuje na mogućnost PE, daljnjom dijagnozom se treba potvrditi postojanje PE. Postoje mnoge pretrage koje mogu ukazivati na prisutnost PE, ali je ključna u dijagnozi PE plućna angiografska pretraga višeslojnim CT (engl. *multislice computed tomography angiography*, MSCTA). Ona ima visoku osjetljivost od 82% do 97% te visoku specifičnost od 78% do 96%.<sup>(11)</sup>

Budući da CT plućna angiografija uključuje zračenje, postoje skorovi te pretraga D-dimera u krvi, koji kod ljudi s malom vjerojatnosti PE mogu omogućiti izbjegavanje zračenja uzrokovanog CT angiografijom. Jedan od skorova, koji se može koristiti, je Wells score. On uzima u obzir postojanje kliničkih znakova DVT-a, poput naticanja noge i boli s palpacijom dubokih vena, vjerojatnost alternativne dijagnoze, puls >100/min, imobilizaciju ili operaciju u zadnja 4 tjedna, prethodnu pojavu DVT ili PE, hemoptizu i malignitet. Ako je klinički mala vjerojatnost za PE i D-dimeri su normalnih vrijednosti, onda oni nose veliku negativnu prediktivnu vrijednost za isključivanje PE, ali ako postoji klinički veća sumnja za PE ili su D-dimeri povišeni, treba uključiti slikovne metode, odnosno CT angiografiju u većini slučajeva. <sup>(12)</sup>

Doppler ultrazvuk vena nogu može biti koristan za dijagnozu DVT-a, za kojeg je moguće da je uzrokovao PE. <sup>(12)</sup> Može se koristiti plućna scintigrafija, odnosno ventilacijsko-perfuzijski scan (V/Q scan), kod pacijenata kod kojih je CT angiografija kontraindicirana ili kod neuvjerljivog nalaza CT angiografije. Prethodno njemu treba napraviti RTG prsnog koša. <sup>(8)</sup> Transezofagealna ehokardiografija (TEE) isto može biti korisna, jer se usput može procijeniti stanje desnog ventrikula i prisutstvo intrakardijalnih tromba. <sup>(6)</sup>

Druge pretrage, poput laboratorijskog nalaza krvi, koji uključuje plinske analize krvi, BNP i troponin te pretrage poput EKG-a, plućne angiografije, transtorakalnog ultrazvuka i MRA (magnetna rezonantna angiografija), mogu dijagnostički pomoći u potvrdi ili isključenju plućne embolije. <sup>(8)</sup>

## 7. STRATIFIKACIJA RIZIKA U PLUĆNOJ EMBOLIJI

Kako klinička slika PE varira od kompletno asimptomatske pa sve do iznenadne smrti zbog zatajenja srčane funkcije, sa spektrom kliničkih prezentacija između te dvije krajnosti, postoji povezanost tih različitih stanja s različitim rizikom za unutarbolnički mortalitet. Za kratkoročni mortalitet najbitniji su vitalni status, disfunkcija desne klijetke te miokardijalna ozljeda, odnosno povišen troponin. Unutarbolnički mortalitet je 31,8% kod hemodinamski nestabilnih, a 3,4% kod hemodinamski stabilnih pacijenata s akutnom PE. Kod hemodinamski stabilnih pacijenata identificirano je nekoliko prediktora smrti i razvijeno je nekoliko strategija, kako bi se optimizirala stratifikacija rizika i korištenje zdravstvenih resursa. (13)

*Pulmonary Embolism Severity Index (PESI)* i *simplified Pulmonary Embolism Severity Index (sPESI)* su najpotvrđeniji modeli. (12,13) PESI uključuje 11 kliničkih parametara poput dobi, spola, komorbiditeta (kronična opstruktivna plućna bolest, zatajenje srca i rak), srčane frekvencije, frekvencije disanja, mentalnog statusa, temperature, sistoličkog tlaka, saturacije kisika pri prijemu. Sukladno tome, po PESI modelu pacijenti se klasificiraju u 5 klasa s rizikom od 1% pa do preko 10%. (14)

Pojednostavljena verzija PESI skora, odnosno sPESI uzima manje varijabli u obzir, odnosno dob veću od 80 godina, povijest kronične kardiopulmonalne bolesti, srčanu frekvenciju  $\geq 110$ /minuti, sistolički tlak manji od 100 mmHg i saturaciju kisikom manju od 90% u vrijeme dijagnoze. Oba skora se koriste za procjenjivanje 30-dnevnog mortaliteta. (15)

Povišenje srčanih biomarkera, odnosno troponina i BNP-a, povezano je s opterećenjem desne klijetke te također služe kao prediktori povišenog kratkoročnog mortaliteta kod pacijenata s PE. Kod normotenzivnih pacijenata služe za razlikovanje PE niskog od PE visokog rizika. Kontrasna CT dijagnostika uvećane desne klijetke također služi kao prediktor mortaliteta, odnosno u aksijalnom CT-u promjer desne naspram promjera lijeve klijetke (RV-to-LV ratio)  $>0,90$  služi kao nezavisni prediktor 30-dnevnog mortaliteta. Ehokardiografski dokaz disfunkcije desne klijetke definira srednjerizični PE i detektira pacijente s povećanim rizikom od hipotenzije, kardiogenog šoka i smrti. (7)

Tako uzevši u obzir kliničke parametre, srčane biomarkere i dokaz disfunkcije desne klijetke, potvrđen ehokardiografijom ili CECT (engl. *contrast enhanced CT*) toraksa, slijedimo algoritme koji onda bolesnike svrstavaju u kategoriju PE niskog, srednje-niskog, srednje-visokog i visokog rizika, što će utjecati na terapiju PE, prvenstveno reperfuziju. (7)

## 8. TERAPIJA AKUTNE PLUĆNE EMBOLIJE

Terapija APE ima tri glavne komponente, a one su antikoagulacija, reperfuzija i kardiopulmonalna potpora. (6)

Kardiopulmonalna potpora obično se postiže kisikom i terapijom inotropima, a u slučaju da desna klijetka ne odgovara na terapiju inotropima, može se prijeći na metode koje uključuju ili kiruršku intervenciju ili kardiopulmonalnu potporu putem ECMO-a. Antikoagulacija, koja se obično odnosi na heparin, trebala bi se administrirati odmah pri sumnji na PE, osim ako osoba nema stroge kontraindikacije.(6) Heparin može biti niskomolekularni (engl. *low-molecular-weight heparin*, LMWH) ili nefrakcionirani, s tim da se sistemski LMWH preferira zbog jednostavnosti administracije, monitoringa i manjeg potencijala za indukciju trombocitopenije. (1) Terapija LMWH trebala bi zatim biti praćena terapijom varfarinom. Postoji i alternativna antikoagulantna terapija DOAK-ima, poput apiksabana, rivaroksibana, dabigatrana i edoksabana. (12)

Kod pacijenata s masivnom PE indicirane su naprednije terapije reperfuzije, odnosno sistemska tromboliza, kateterom vođena tromboliza (eng. *catheter-directed thrombolysis*, CDT) ili kirurška embolektomija. Sistemska tromboliza obično se provodi tkivnim aktivatorom plazminogena (eng. *tissue plasminogen activator*, tPA). Najveći nedostaci sistemske trombolize su rizik od krvarenja i vrijeme potrebno da počne djelovati, što je obično par sati. Zato je razvijena CDT da bi se trombolitik mogao administrirati ravno u sustav plućne arterije, a indikacije za njega su neuspješna sistemska tromboliza ili kardiogeni šok, koji bi vrlo moguće doveo do smrti prije početka djelovanja sistemske trombolize. CDT se isto izvodi s tPA pod nadzorom UZV ili fluoroskopskim vodstvom. (6)

Indikacije za kiruršku embolektomiju su hemodinamska nestabilnost, neuspjela tromboliza, kontraindikacije za trombolizu, patentni foramen ovale, trombu u tranziciji u desnim komorama srca te pacijenti za koje se predviđa smrt prije učinka trombolize. Posebnu pozornost treba obratiti i na pacijente u akutnom postoperativnom razdoblju, pogotovo kod intrakranijalnih ili operacija kralježnice u zadnja dva mjeseca ili bilo kojih operacija u zadnjih 10 mjeseci. Također, oprez je



potreban i kod nedavnog intrakranijskog krvarenja te kod pacijentica koje su trudne ili su u postpartalnom razdoblju. To su pacijenti koji su pod povećanim rizikom od terapije trombolizom i kirurška embolektomija može biti indicirana. (6)

## 9. METABOLIZAM GLUKOZE

Metabolizam glukoze u normalnim uvjetima strogo je reguliran. Nakon unosa hrane, raste razina glukoze u krvi. Ona se cirkulacijom transportira stanicama u kojima se ili iskorištava kao izvor energije, procesima glikolize i oksidativne fosforilacije ili se pohranjuje u stanicama, procesima glikoneogeneze i lipogeneze. U određenim uvjetima sudjeluje čak i u termogenezi. Kada razina glukoze u krvi padne, procesima poput gladovanja, dolazi do glikogenolize i korištenja masti. Nakon duljeg gladovanja, dolazi čak i do korištenja proteina. To se događa u svrhu stvaranja supstrata za glukoneogenezu, odnosno produkciju energije. (16)

U toj regulaciji sudjeluju mnogi hormoni, s inzulinom kao najbitnijim regulatorom metabolizma glukoze. Do sinteze inzulina dolazi u  $\beta$ -stanicama gušterače te se on otpušta iz stanica signalizacijom povišene razine GUK preko GLUT1 na  $\beta$ -stanicama kod ljudi. On cirkulira krvlju i omogućuje ulazak glukoze u mišićne i masne stanice vežući se na GLUT4 na membranama tih stanica. (17) Karakteristično se otpušta bifazično, odnosno s ranom kratkotrajnom prvom fazom te drugom dugotrajnijom. (18) Prva faza nastaje odmah nakon povišenja glukoze u krvi, obično nakon jela te traje desetak minuta. Ona je onda praćena polaganom drugom fazom, koja postiže svoj plato nakon 2 do 3 sata. (19) U jetri stimulira ulazak glukoze u stanice jetre i skladištenje glikogena te suprimira produkciju glukoze, odnosno glikogenolizu i glukoneogenezu, a potiče lipogenezu, tj. skladištenje lipida u stanicama. (20)

Glukagon je također hormon koji se luči u gušterači, točnije u njenim  $\alpha$ -stanicama. Promjena u koncentraciji glukoze u krvi, točnije hipoglikemijsko stanje, potaknut će njegovo lučenje, iako kao signal za lučenje mogu služiti i drugi metabolički signali, poput određenih aminokiselina, slobodne masne kiseline te lučenje kao reakcija na stres. Povišene razine glukagona u plazmi potaknut će proizvodnju glukoze u jetri inhibicijom glikogeneze i glikolize, a stimulacijom glikogenolize i glukoneogeneze. Na taj način djeluje kontraregulatorno inzulinu, koji izaziva hipoglikemiju. Također ima ulogu u metabolizmu aminokiselina te metabolizmu masnih kiselina, tako da razgradnjom masti dovodi do povišenja slobodnih masnih kiselina u krvi. Fiziološka euglikemija time uvelike ovisi o balansiranom lučenju inzulina i glukagona. (21)

GLP-1 hormon je hormon koji se luči iz eneteroendokrinih L-stanica kao odgovor na postprandijalni porast nutrijenata, što se odnosi na porast glukoze u krvi, ali i miješanih nutrijenata – ugljikohidrata, proteina i masti. (22) Djeluje na  $\alpha$ -stanice i  $\beta$ -stanice gušterače, tako da inhibira lučenje glukagona i stimulira biosintezu i lučenje inzulina te suprimira apoptozu  $\beta$ -stanica. (23)

U gušterači nastaje još jedan bitan hormon u regulaciji glukoze, odnosno u  $\beta$ -stanicama stvara se još i hormon amilin. Obrokom potaknuto otpuštanje amilina dovodi do njegovog cirkuliranja u krvi i djelovanja na receptore u moždanom deblu. To dovodi do supresije otpuštanja glukagona u gušterači, smanjenja unosa hrane, odnosno osjećaja gladi i do usporavanja pražnjenja želudca. To sve rezultira smanjenjem razine glukoze u krvi. (24)

Hormon rasta i njegov posrednik IGF-1 također imaju ulogu u regulaciji glikemije. Hormon rasta stvara se u somatotrofnim stanicama prednje hipofize i pulsatilno se luči te mu je glavna funkcija stimulacija rasta djelujući na epifizijalne ploče djece. Njegove funkcije su također i stimulacija sinteze proteina i povećana lipoliza, ali što se regulacije metabolizma glukoze tiče, najbitnija uloga mu je u antagoniziranju djelovanja inzulina. (25) Akutno je zapravo riječ o djelovanju hormona rasta slično inzulinu. To se vjerojatno događa zbog toga što dijele određene signalne puteve, ali ipak prevladava njegov kronični anti-inzulinski učinak. (26) Njegovo djelovanje na povećanu produkciju glukoze, uglavnom se odnosi na njegovo stimuliranje glikogenolize i glukoneogeneze u jetri i bubrezima. Također se povezuje i sa smanjenom osjetljivošću inzulina. IGF-1 pak oponaša djelovanje inzulina u skeletnim mišićima i jetri, potičući ulazak glukoze u stanice. (27) Sistemski ili cirkulirajući IGF-1 stvara se u jetri, pod utjecajem hormona rasta, dok lokalno postoji stvaranje u perifernim tkivima, gdje IGF-1 onda djeluje parakrino ili autokrino. (28) On održava normalnu osjetljivost inzulina te utječe i na metabolizam masti. (29)

Glukokortikoidi, točnije kortizol, također ima utjecaj u regulaciji glikemije. Stvara se u zoni fasciculati kore nadbubrežne žlijezde na stimulaciju hormonom ACTH, koji se oslobađa pulsatilno. (30) Osim njegovog direktnog utjecaja na metabolizam glukoze, na homeostazu glukoze utječe i poticanjem akumulacije visceralnog masnog tkiva, oštećenjem signalnih puteva inzulina u skeletnim mišićima te aktivacijom lipolize, što

dovodi do povećane količine slobodnih masnih kiselina u cirkulaciji. (31) Točnije, potiče lipolizu u subkutanom masnom tkivu ekstremiteta, dok potiče lipogenezu u visceralnom i subkutanom masnom tkivu trbuha. Također ima utjecaja i na proteolizu. Na metabolizam glukoze utječe i tako da potiče glukoneogenezu, a suprimira glikogenezu te time stvara stanje hiperglikemije, što se pojačava time što kortizol remeti sekreciju inzulina. (32) Točnije, kortizol čak i potiče glikogenezu u jetri putem glikogen fosforilaze, ali također potiče i djelovanje adrenalina i glukagona, koje onda dovodi do glikogenolize.(33)

Vegetativni sustav također ima ulogu u regulaciji glikemije. Parasimpatički neurotransmiter acetilkolin, koji se oslobađa i parakrino iz  $\alpha$ -stanica, utječe na  $\beta$ -stanice gušterače, tako da direktno stimulira izlučivanje inzulina putem M3 i M5 receptora. Ima i djelovanje na  $\delta$ -stanice preko M1 receptora, što dovodi do oslobađanja somatostatina, koji inhibira lučenje inzulina u  $\beta$ -stanicama.(34) Što se tiče simpatičkog sustava, djelovanjem na  $\alpha_2$  receptore u  $\beta$ -stanicama gušterače, dolazi do oštećenog oslobađanja inzulina, a djelujući na  $\alpha_1$  receptore i  $\beta$  receptore  $\beta$ -stanica (npr. glukagonom i slobodnim masnim kiselinama), dolazi do povećane inzulinske rezistencije. Tako bi veći afinitet adrenalina nego noradrenalina prema  $\alpha_2$  receptorima mogao objasniti učinak adrenalina na inhibiciju oslobađanja inzulina. (35) Povećana inzulinska rezistencija, koja se pak povezuje više s djelovanjem noradrenalina, mogla bi onda biti objašnjena njegovim djelovanjem na adipocite, odnosno time što više potiče lipolizu i stvaranje slobodnih masnih kiselina. Djelovanje adrenalina i noradrenalina tako se generalno može objasniti njihovim različitim afinitetima prema različitim receptorima na stanicama. (36)

## 10. STRESNA HIPERGLIKEMIJA – DEFINICIJA

Stresna hiperglikemija odnosi se na poremećaj metabolizma glukoze koji rezultira povišenjem razine glukoze u krvi koja se mjeri pri prijemu u bolnicu. Često se nalazi u teškim akutnim stanjima, kod osoba bez šećerne bolesti, iako postoje nalazi povišene glukoze i kod pacijenata s prethodno dobro kontroliranim dijabetesom. Problem je definiranja granične vrijednosti koja se smatra stresnom hiperglikemijom te u istraživanjima rangira između 6,1 i 11,1 mmol/L. (2)

Iako je riječ o adaptivnom stresnom odgovoru organizma, stresna hiperglikemija je povezana s lošim kliničkim ishodima te povećanom razinom smrtnosti. (37) Povezanost između povišene glukoze pri prijemu u bolnicu i nepovoljnog ishoda bolesti, pokazala se kod mnogih akutnih životno ugrožavajućih stanja, poput infarkta miokarda, moždanog udara, pneumonije i akutnog srčanog zatajenja. (3) Također je čest nalaz i u stanjima poput sepse, trauma i opekline. (2,38)

Međutim, postoji razlika između utjecaja stresne hiperglikemije i kronične dijabetičke hiperglikemije na stupanj mortaliteta, odnosno na vjerojatnost nepovoljnog ishoda kod akutno bolesnih pacijenata. U istraživanju provedenom na pacijentima koji su primljeni u bolnicu zbog traume, bolesnici s povišenom glukozom pri prijemu u bolnicu, odnosno pacijenti sa stresnom hiperglikemijom, imali su 2,4 puta veće stope smrtnosti od pacijenata s dijabetičkom hiperglikemijom, a 3 puta veće od pacijenata s nedijabetičkom normoglikemijom. To može biti objašnjeno činjenicom da je SH akutni proces potaknut stresnim hormonima i oslobađanjem citokina, dok je DH kronični proces povezan s dugotrajnom hiperglikemijom, koja dovodi do promjena na mikrovaskularnoj razini, koje se očituju kao nefropatije, bolest koronarnih arterija i periferne vaskularne bolesti. (38)

Mnoga istraživanja tako govore u prilog povezanosti SH s povećanom stopom mortaliteta. Obzirom da je SH čest nalaz u bolničkih pacijenata, s prevalencijom koja varira, jer ne postoji točno definirana granica koja obilježava SH (ako uzmemo granicu GUK >8,5 mmol/L, onda je prevalencija 19,9%, a ako uzmemo granicu >6,1 mmol/L, onda je čak 75%), zbog svoje učestalosti predstavlja bitan potencijalni prognostički čimbenik bolesti. (39)

## 11. PATOFIZIOLOGIJA STRESNE HIPERGLIKEMIJE

Teška trauma, operacije te infekcije izazivaju teški metabolički stres kod ljudi. Dolazi do aktivacije upalnih staničnih medijatora i osovine hipotalamus-hipofiza-adrenalna žlijezda (HHA-os). Dolazi do oslobađanja kontraregulatornih hormona, odnosno kortizola, kateholamina te glukagona i hormona rasta, što je ključno za adaptaciju na bolest i stres, jer je cilj organizma sačuvati energiju za vitalne organe, modulirati imunološki sustav te usporiti anaboličke procese. Problem je što oni dovode do nedovoljne sistemske razine inzulina, odnosno inzulinske rezistencije. (37)

U stanju stresa paraventricularna jezgra (PVN) u hipotalamusu počne lučiti CRH (kortikotropin-oslobađajući hormon) i AVP (arginin vazopresin). CRH i AVP potom aktiviraju prednju hipofizu na lučenje ACTH (adrenokortikotropnog hormona), koji zatim stimulira koru nadbubrežne žlijezde na lučenje kortikosteroida. (40) Razina kortizola i kateholamina ovisit će o jačini stresora te se količina kortizola koja se luči poveća čak 10 puta kod intenzivnog stresa. Lučenje kateholamina, pogotovo iz srži nadbubrežne žlijezde, koja je izvor najvećeg dijela njih, može se u stanjima poput šoka povećati mnogostruko puta – koncentracija noradrenalina u plazmi može narasti čak 10 puta, a adrenalina čak i 50 puta. (41)

Također, značajan je i porast lučenja glukagona, koji isto korelira s težinom bolesti te njegove vrijednosti u krvi mogu porasti i do 5 puta više nego u fiziološkom nestresnom stanju. Zbog faktora koji suprimiraju lučenje inzulina, poput kateholamina, koji se izlučuju u povećanoj količini u stresnom stanju, dolazi do slabijeg lučenja inzulina, koji inače suprimira lučenje glukagona. Također, važnu ulogu igra i direktna stimulacija lučenja glukagona, uzrokovana povećanom količinom adrenalina u krvi, koji u stanju poput npr. kardijalnog aresta može narasti čak i 1000 puta od svoje normalne razine od <0,05 ng/mL. (42)

Hormon rasta je još jedan hormon čije je lučenje potaknuto u stanjima koja uključuju fizički stres, poput gladovanja, hipoglikemije i hiperglikemije, operacije i hipovolemijskog šoka. (43) On potiče lipolizu te time stvaranje slobodnih masnih kiselina, koje pridonose inzulinskoj rezistenciji, pogotovo u jetri i perifernim mišićima. (44)

Citokini, točnije interleukini, igraju važnu ulogu u regulaciji stanične i humoralne imunosti te su sastavni dio akutne faze odgovora organizma na infekciju i ozljedu. Povišene razine interleukina, pogotovo IL-6, povezane su sa stanjima inzulinske rezistencije. U hiperglikemijskim stanjima, poput npr. dijabetičke ketoacidoze, mogu se naći povišene razine TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i IL-6, koje se oslobađaju iz monocita, a koje se onda nakon razrješavanja hiperglikemijskog stanja vraćaju na normalnu razinu. (45)

Tako zapravo HHA-os, simpatoadrenalni sustav i proinflammatorni citokini – TNF- $\alpha$ , IL-1 i IL-6, kolektivno i sinergistički induciraju stresnu hiperglikemiju. Konačni neuroendokrini odgovor organizma na stres rezultira glikogenolizom, povećanom glukoneogenezom i inzulinskom rezistencijom, iako tu glavnu ulogu igra povećana produkcija glukoze od strane jetre, a ne toliko smanjena sposobnost perifernih tkiva za iskorištavanje glukoze. Preciznije, učinak kortizola dovodi do hiperglikemije poticanjem glukoneogeneze i inhibicijom unosa glukoze u periferna tkiva. Kateholamini na sličan način dovode do hiperglikemije poticanjem glukoneogeneze te glikogenolize, odnosno još i osiguravanjem zaliha glicerola jetri za lipolizu od strane noradrenalina. Hiperglikemiji još onda pridonosi i utjecaj upalnih medijatora, tj. citokina poput TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 i C-reaktivnog proteina koji onda potiču perifernu inzulinsku rezistenciju. Također, pojačano oslobađanje adipokina iz adipocitnih stanica pridonosi razvoju inzulinske rezistencije. Sve to dovodi do toga da se glukoza iskorištava u tkivima koja ne ovise o inzulinu, kao što su središnji i periferni živčani sustav, retikulendotelni sustav, koštana srž te crvene i bijele krvne stanice, što je pogotovo značajno za mozak kojem je glukoza glavni izvor energije. (41)

Bitno je također i naglasiti da se mehanizam DM i SH samo djelomično preklapa, jer se hiperglikemija u SH temelji na neuroendokrinom i upalnom odgovoru na stres, gdje se luče upalni medijatori. Oni smanjuju iskorištavanje glukoze u perifernim tkivima i potiču lučenje kontraregulatornih hormona, koji potiču hiperglikemiju, lučenje citokina te upalni odgovor i oksidativni stres. U DM pak dolazi do oštećenja u lučenju inzulina, inzulinskoj rezistenciji i funkcionalnoj disrupciji mnogih organa (mozak, crijeva, bubreg).(2)

## 12. DIJAGNOZA STRESNE HIPERGLIKEMIJE

Glukoza u plazmi je rutinska pretraga u većini hitnih odjela. (46) Kod povišene glukoze u plazmi, odnosno hiperglikemije kod hospitaliziranih pacijenata, uglavnom je riječ ili o pacijentima s dijagnosticiranim i već poznatim dijabetesom, o pacijentima s postojećim, ali prethodno tome neprepoznatim dijabetesom ili je riječ o stresnoj hiperglikemiji, koja je reakcija organizma na akutno stanje. (47)

Nema točno definiranog praga za stresnu hiperglikemiju i obično se kreće između 6,1 mmol/L i 11,1 mmol/L. (2) Po definiciji *American Diabetes Association* (ADA) riječ je o glukozu na tašte  $\geq 7$  mmol/L ili glukozu postprandijalno nakon 2 sata  $\geq 11$  mmol/L kod pacijenata bez dokaza o prethodnom postojanju dijabetesa. Glikolizirani hemoglobin (HbA1c) može biti od pomoći kao pretraga za razlikovanje između stresne hiperglikemije i prethodno neprepoznatog dijabetesa (što podrazumijeva da bolesnik ne dobiva antidijabetičke lijekove), gdje HbA1c  $\geq 6,5\%$  ukazuje na postojeći prethodno neprepoznati dijabetes, dok vrijednosti  $< 6,5\%$  ukazuju da je riječ o stresnoj hiperglikemiji. (47)

Dijagnostički problem ostaje akutna disregulacija glikemije kod pacijenata s od ranije poznatom šećernom bolešću, gdje ne postoje smjernice kako precizno interpretirati diskrepancije između aktualnih vrijednosti glikemije i HbA1c, nego samo različite teorije o optimalnim graničnim vrijednostima glukoze kod DM koja bi označavala SH. (48)



### 13. POREMEĆAJI METABOLIZMA GLUKOZE U PLUĆNOJ EMBOLIJI

Kada govorimo o poremećaju metabolizma glukoze kod pacijenata s plućnom embolijom, većina kliničkih i patofizioloških zbivanja može se objasniti mehanizmima stresne hiperglikemije. Stresna hiperglikemija čest je nalaz kod pacijenata s plućnom embolijom.(2,5)

Kohortno istraživanje provedeno na pacijentima s akutnom plućnom embolijom, koji su se između 2014. i 2016. godine liječili na hitnom odjelu Kliničkog bolničkog centra Sestre Milosrdnice, pokazalo je povezanost između SH, veličine i lokalizacije embolusa, kliničkih parametara i unutarbolničkog mortaliteta kod pacijenata s akutnom plućnom embolijom. Istraživanje se sastojalo od 190 ispitanika, 154 nedijabetičara i 36 dijabetičara. Granična vrijednost glukoze u plazmi za ovo istraživanje bilo je  $\geq 7,8$  mmol/L, a pomoću radiološkog nalaza lokalizacije embolusa, procjenjivala se njegova veličina indirektno, pretpostavljajući da veći embolusi ne mogu dospjeti u žile manjeg promjera od njih. Standardnih 11 parametara se uzimalo za procjenjivanje PESI skora ispitanika te su podijeljeni po dobi na mlađu skupinu (<65 godina) i stariju skupinu ( $\geq 65$  godina). Statistički su se PESI klasa 1 i 2 smatrali niskom klasom, a 3, 4 i 5 visokom. Ovo istraživanje je pokazalo visoku prevalenciju SH u akutnoj PE od čak 46,84%. Istraživanje je tako dokazalo da su DM i PESI skor faktori rizika za razvoj SH te se pokazalo da je lokalizacija embolusa, kao indirektni pokazatelj njegove veličine, također nezavisni faktor rizika za razvoj SH. To odgovara tezi da je veći stres rezultat masivnije embolije i više razine glukoze pri prijemu, u odnosu na embolizaciju distalnijih manjih žila. SH je također pokazala nezavisnu povezanost sa unutarbolničkim mortalitetom te time potencijal kao manje kompliciran prognostički faktor za unutarbolničke ishode PE. Iz istraživanja se tako moglo zaključiti da postoji nezavisna povezanost između SH i lokalizacije embolusa na MSCT, PESI skora i unutarbolničkog mortaliteta. (2)

Slične rezultate je imalo i istraživanje od 13 621 pacijenta s PE, iz 185 bolnica u Pennsylvaniji uključenih u kohortno istraživanje. Njih 63,6% imalo je SH, uzimajući u obzir da je njihova granična vrijednost glukoze bila  $>110$  mg/dL, odnosno 6,1 mmol/L - prevalencija onih s glukozom u plazmi  $>7,8$  mmol/L bila je samo 33,58%. I u njihovom istraživanju pokazala se nezavisna povezanost viših razina glukoze u krvi

s unutarbolničkim mortalitetom u jedinicama intenzivne njege, prvenstveno u pacijenata bez dijagnosticiranog dijabetesa. (3)

U istraživanju provedenom u Japanu između 2009. i 2011. godine na 441 pacijentu s plućnom embolijom, promatrali su povezanost između razine BNP, troponina te glukoze u krvi s prognostičkim ishodom PE. To istraživanje je također pokazalo povezanost razine glukoze u krvi pri prijemu i težine PE, odnosno da su više razine glukoze odgovarale težim slučajevima PE. Također je i 30-dnevni mortalitet rastao s koncentracijom glukoze u krvi. (4)

Jedno istraživanje koje je uključivalo 111 bolesnika s PE je čak dokazalo da odnos glukoze prema kaliju – GPR (engl. *Glucose-to-Potassium ratio*), može pomoći u dijagnostičkom razlikovanju masivne od nemasivne PE. To je temeljeno na činjenicama da stanje stresne hiperglikemije i kontraregulatorni hormoni, koji se otpuštaju u akutnom stresnom odgovoru, utječu i na promet kalija, odnosno dovode do smanjenja njegove ekstracelularne koncentracije. Veći porast glukoze u stresnom odgovoru pokazuje stanje većeg stresa koje je povezano s masivnijom embolijom. To istraživanje je tako pokazalo potencijalnu vrijednost razmatranja ta dva parametra skupa, kao mogući jeftini marker za dijagnostičku diferencijaciju MPE i NMPE. (5)

## 14. HIPERGLIKEMIJA KAO PROTROMBOTSKI FAKTOR

Treba uzeti u obzir kod razmatranja hiperglikemije kod pacijenata sa PE da i ona sama ima utjecaj na koagulacijske faktore, odnosno da ima prokoagulantni učinak i da dovodi do fibrinolize. Također, hiperglikemija je često praćena hiperinzulinemijom koja dalje inhibira fibrinolizu i pojačava protrombotski učinak hiperglikemije. (3)

Kod pacijenata s T1DM i T2DM postoji sklonost trombotskim događanjima uzrokovanim serijom poremećaja koji uključuju povećanu agregabilnost trombocita, modifikaciju koagulacijskih faktora i hipofibrinolizu. Iako se pojedini mehanizmi koji uzrokuju hiperkoaguabilnost više povezuju s kroničnom hiperglikemijom, mogu se naći i u stanjima akutne hiperglikemije. Tako možemo zaključiti da hiperglikemija i inzulinska rezistencija stoga pridonose hiperkoaguabilnom stanju. (49)

## 15. TERAPIJA STRESNE HIPERGLIKEMIJE

Terapija stresne hiperglikemije tema je rasprave već godinama. Kao u svim akutnim stanjima, lijek izbora je inzulin, u intenzivnim jedinicama obično u kontinuiranoj infuziji, a izvan intenzivnih jedinica prema bazal-bolusnom principu supkutano. (50)

Jedna od metoda je stroga kontrola glikemije intenzivnom inzulinskom terapijom koja bi trebala dovesti do smanjenog morbiditeta i mortaliteta, ali je prvenstveno stvarala problem zbog povećane incidencije hipoglikemije nakon intenzivne inzulinske terapije. (51)

Ranija istraživanja, poput '*Leuven Intensive Insulin Therapy Trial*' iz 2001. godine ukazivala su da stroga kontrola glikemije, u rangu od 80 do 110 mg/dL, tj. od 4,4 do 6,1 mmol/L, intenzivnom terapijom inzulinom ima utjecaj na smanjenje mortaliteta i morbiditeta u kritično bolesnih kirurških pacijenata. (52) Međutim, kasnija istraživanja, poput metaanalize iz 2008. godine, koja je uključivala 29 različitih istraživanja na temu, došli su do zaključka da zapravo nema razlike u mortalitetu kod pacijenata na intenzivnoj terapiji inzulinom. (53) Postoje čak i istraživanja koja ukazuju na povećan mortalitet nakon intenzivne terapije inzulinom poput NICE-SUGAR. (54)

Kako zapravo postoje određena ograničenja kod navedenih istraživanja, tako je zapravo ciljana glikemijska vrijednost još upitna i nedefinirana. (51) To je potaklo i pitanje je li umjereni režim kontrole glikemije bolja opcija (GUK između 120 i 150 mg/dL, tj. između 6,7 i 8,3 mmol/L), jer ne dovodi do indukcije hipoglikemije te da li druge terapijske opcije za snižavanje glikemije imaju terapijski potencijal. Tako su rađena i istraživanja o učinkovitosti npr. metformina, GLP-1 analoga eksenatida u kombinaciji s inzulinom te agonista lipolize fenofibrata, pogotovo s inzulinom, koji su pokazali određene pozitivne učinke, poput smanjenja endogene produkcije glukoze, smanjenja inzulinske rezistencije, smanjenje hipoglikemijskih epizoda, poboljšanje inzulinske signalizacije u skeletnim mišićima i slično. (37)

Postoji mnogo različitih smjernica za liječenje SH. *American Diabetes Association* (ADA) daje smjernice u kojima preporučuje intenzivnu inzulinsku terapiju, odnosno ciljnu glikemiju od 140 do 180 mg/dL, tj. 7,8 – 10,0 mmol/L za većinu pacijenata na

jedinicama intenzivne njege, odnosno od 110 do 140 mg/dL (6,1 – 7,8 mmol/L) za neke kategorije pacijenata, poput srčanih kirurških pacijenata ili onih sa stabilnom glikemijskom kontrolom bez hipoglikemije u jedinicama intenzivne njege. The *American College of Physicians* (ACP) je protiv intenzivne inzulinske terapije u JIL-u te preporučuje ciljnu glikemiju od 140 do 200 mg/dL, tj. od 7,8 do 11,1 mmol/L. (55)

Optimalna terapija i pristup stresnoj hiperglikemiji je još uvijek predmet diskusije, tako da na ovom području, pogotovo zbog konfliktnih dosadašnjih istraživanja, hitno trebaju daljnja istraživanja, bolja definicija stresne hiperglikemije i njenih kliničko relevantnih vrijednosti. Bitno je i prepoznati kod kojih pacijenata i u kojim situacijama su lošiji ishodi povezani s SH te na kome uopće procjenjivati terapiju SH. (39)

## **16. DIJAGNOSTIČKO I PROGNOСТИČKO ZNAČENJE RAZINE GLUKOZE U PLUĆNOJ EMBOLIJI**

Razina glukoze, kao što su istraživanja pokazala, mogla bi imati vrijedno dijagnostičko i prognostičko značenje. Svojom povezanošću s PESI skorom, lokalizacijom, odnosno veličinom embolusa te s unutarbolničkim mortalitetom, daljnjim istraživanjima mogla bi se pokazati kao vrijedan dijagnostički i prognostički faktor kod bolesnika s PE. Obzirom na to da je pretraga glukoze u plazmi veoma jednostavan i brz test, njeno potencijalno značenje u predviđanju kliničkih ishoda, kako u PE, tako i u drugim akutnim stanjima, ne bi trebalo zanemariti. (2) Također, nije za zanemariti ni njenu potencijalu ulogu u diferencijaciji masivne od nemasivne PE, kao što je to bio slučaj u istraživanju koje se fokusiralo na indikatorski potencijal GPR. (5)

Također, daljnja istraživanja su potrebna kako bi se preciznije definirala stresna hiperglikemija i kako bi se mogao procijeniti optimalni terapijski pristup poremećaju glukoze u akutnom stanju stresne hiperglikemije kod pojedinih pacijenata. Trebala bi se definirati i ciljna glikemija, u određenim subgrupama pacijenata, kojoj se treba težiti u ovakvim stanjima, s ciljem sprječavanja i smanjenja neželjenih ishoda bolesti vezanih uz povišeno glikemijsko stanje kod akutno bolesnih pacijenata. (39)

## 17. ZAKLJUČAK

Poremećaj metabolizma glukoze, koji se očituje kao stresna hiperglikemija uslijed akutne plućne embolije, pokazao je povezanost s povećanom smrtnošću te nepovoljnim ishodima, kako u mnogim akutnim stanjima, tako i u plućnoj emboliji. Obzirom da stresna hiperglikemija nije točno definirana određenom vrijednošću glukoze u plazmi i obzirom da nedostaje nekoliko čimbenika koji su ključni za razumijevanje i adekvatno postupanje uslijed nastupa stresne hiperglikemije, daljnja istraživanja vezana uz njene klinički relevantne vrijednosti u plućnoj emboliji prijeko su potrebna. Trebalo bi i definirati koje su skupine pacijenata s plućnom embolijom pod povećanim rizikom od nepovoljnih ishoda zbog stresne hiperglikemije. Zasad postoji tek nekoliko istraživanja koja su ispitivala važnost poremećaja metabolizma glukoze u plućnoj emboliji. Iz dosadašnjih istraživanja možemo zaključiti da razina glukoze u akutnoj plućnoj emboliji nosi vrijedan dijagnostički i prognostički potencijal te zahtjeva daljnje istraživanje. Tako bi se bolje ustanovila njena povezanost s ishodom i težinom bolesti te ustanovilo optimalno postupanje s pacijentima kod kojih je došlo do poremećaja metabolizma glukoze.

## **18. ZAHVALE**

Zahvaljujem mentoru, doc.dr.sc. Velimiru Altabasu na pruženoj pomoći, savjetima i podršci prilikom pisanja diplomskog rada.

Hvala i nastavnici hrvatskog jezika Jadranki Ferenci za gramatičku, stilsku i pravopisnu redakciju diplomskog rada.

Zahvaljujem i svojoj obitelji na njihovoj podršci i potpori tijekom studiranja.



## 19. LITERATURA

1. Tarbox AK, Swaroop M. Pulmonary embolism. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2013;3(1):69–72. doi:10.4103/2229-5151.109427
2. Altabas V, Pukec L, Mlinarić S, Pintarić H, Šikić A. Stress Hyperglycaemia Indicates Embolus Size and Localization in Patients with Acute Pulmonary Embolism. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:3606757. doi:10.1155/2020/3606757
3. Scherz N, Labarère J, Aujesky D, Méan M. Elevated Admission Glucose and Mortality in Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Diabetes Care.* 2012 Jan;35(1):25–31. doi:10.2337/dc11-1379
4. Tanabe Y, Obayashi T, Yamamoto T, Takayama M, Nagao K. Predictive value of biomarkers for the prognosis of acute pulmonary embolism in Japanese patients: Results of the Tokyo CCU Network registry. *J Cardiol.* 2015 Dec;66(6):460–5. doi:10.1016/j.jjcc.2015.03.002
5. Boyuk F. The Predictor Potential Role of the Glucose to Potassium Ratio in the Diagnostic Differentiation of Massive and Non-Massive Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb.* 2022 Feb 21;28:10760296221076146. doi:10.1177/10760296221076146
6. Martinez Licha CR, McCurdy CM, Maldonado SM, Lee LS. Current Management of Acute Pulmonary Embolism. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;26(2):65–71. doi:10.5761/atcs.ra.19-00158
7. Piazza G. Advanced Management of Intermediate- and High-Risk Pulmonary Embolism: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Nov 3;76(18):2117–27. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.028
8. Vyas V, Goyal A. Acute Pulmonary Embolism. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [ažurirano 01.05.2022; pristupljeno 09.05.2022]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560551/>
9. Wu YH, Lee YT, Lee CI, Tzeng YH, Wei J. Nonthrombotic pulmonary embolism caused by intravenous leiomyomatosis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Jan 18;98(3):e14118. doi:10.1097/MD.00000000000014118
10. Lee JS, Moon T, Kim TH, Kim SY, Choi JY, Lee KB, et al. Deep Vein Thrombosis in Patients with Pulmonary Embolism: Prevalance, Clinical Significance and Outcome. *Vasc Spec Int.* 2016 Dec;32(4):166–74. doi:10.5758/vsi.2016.32.4.166
11. Kamr WH, El-Tantawy AM, Harraz MM, Tawfik AI. Pulmonary embolism: Low dose contrast MSCT pulmonary angiography with modified test bolus technique. *Eur J Radiol Open.* 2020 Sep 11;7:100254. doi:10.1016/j.ejro.2020.100254
12. Howard L. Acute pulmonary embolism. *Clin Med.* 2019 May;19(3):243–7. doi:10.7861/clinmedicine.19-3-247

13. Becattini C, Agnelli G. Risk stratification and management of acute pulmonary embolism. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2016 Dec 2;2016(1):404–12. doi:10.1182/asheducation-2016.1.404
14. Burgos LM, Scatularo CE, Cigalini IM, Jauregui JC, Bernal MI, Bonorino JM, et al. The addition of echocardiographic parameters to PESI risk score improves mortality prediction in patients with acute pulmonary embolism: PESI-Echo score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020 Oct 14;10(3):250–7. doi:10.1093/ehjacc/zuaa007
15. Yamashita Y, Morimoto T, Amano H, Takase T, Hiramori S, Kim K, et al. Validation of simplified PESI score for identification of low-risk patients with pulmonary embolism: From the COMMAND VTE Registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020 Jun;9(4):262–70. doi:10.1177/2048872618799993
16. Badoiu SC, Miricescu D, Stanescu-Spinu II, Ripszky Totan A, Badoiu SE, Costagliola M, et al. Glucose Metabolism in Burns—What Happens? *Int J Mol Sci*. 2021 May 13;22(10):5159. doi:10.3390/ijms22105159
17. Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *J Cell Biol*. 2018 Jul 2;217(7):2273–89. doi:10.1083/jcb.201802095
18. Hussain MA, Stratakis C, Kirschner L. Prkar1a in the Regulation of Insulin Secretion. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. 2012 Sep;44(10):759–65. doi:10.1055/s-0032-1321866
19. Yuan T, Song S, Zhao T, Duo Y, Wang S, Gao J, et al. Patterns of Insulin Secretion During First-Phase Insulin Secretion in Normal Chinese Adults. *Front Endocrinol*. 2021 Nov 17;12:738427. doi:10.3389/fendo.2021.738427
20. Titchenell PM, Lazar MA, Birnbaum MJ. Unraveling the Regulation of Hepatic Metabolism by Insulin. *Trends Endocrinol Metab TEM*. 2017 Jul;28(7):497–505. doi:10.1016/j.tem.2017.03.003
21. Janah L, Kjeldsen S, Galsgaard KD, Winther-Sørensen M, Stojanovska E, Pedersen J, et al. Glucagon Receptor Signaling and Glucagon Resistance. *Int J Mol Sci*. 2019 Jul 5;20(13):3314. doi:10.3390/ijms20133314
22. Reed J, Bain SC, Kanamarlapudi V. Recent advances in understanding the role of glucagon-like peptide 1. *F1000Research*. 2020 Apr 6;9:F1000 Faculty Rev-239. doi:10.12688/f1000research.20602.1
23. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2018 Apr 3;27(4):740–56. doi:10.1016/j.cmet.2018.03.001
24. Hay DL, Chen S, Lutz TA, Parkes DG, Roth JD. Amylin: Pharmacology, Physiology, and Clinical Potential. *Pharmacol Rev*. 2015 Jul;67(3):564–600. doi:10.1124/pr.115.010629

25. Sigalos JT, Pastuszak AW. The Safety and Efficacy of Growth Hormone Secretagogues. *Sex Med Rev.* 2018 Jan;6(1):45–53. doi:10.1016/j.sxmr.2017.02.004
26. Qiu H, Yang JK, Chen C. Influence of insulin on growth hormone secretion, level and growth hormone signalling. *Sheng Li Xue Bao.* 2017 Oct 25;69(5):541–56.
27. Kim SH, Park MJ. Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017 Sep;22(3):145–52. doi:10.6065/apem.2017.22.3.145
28. Yoshida T, Delafontaine P. Mechanisms of IGF-1-Mediated Regulation of Skeletal Muscle Hypertrophy and Atrophy. *Cells.* 2020 Aug 26;9(9):1970. doi:10.3390/cells9091970
29. Kasprzak A. Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) Signaling in Glucose Metabolism in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 16;22(12):6434. doi:10.3390/ijms22126434
30. Lightman SL, Birnie MT, Conway-Campbell BL. Dynamics of ACTH and Cortisol Secretion and Implications for Disease. *Endocr Rev.* 2020 Feb 15;41(3):bnaa002. doi:10.1210/endrev/bnaa002
31. Ortiz R, Kluwe B, Odei J, Echouffo Tcheugui JB, Sims M, Kalyani RR, et al. The Association of Morning Serum Cortisol with Glucose Metabolism and Diabetes: The Jackson Heart Study. *Psychoneuroendocrinology.* 2019 May;103:25–32. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.12.237
32. Sharma A, Vella A. Glucose Metabolism in Cushing Syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020 Jun;27(3):140–5. doi:10.1097/MED.0000000000000537
33. Winnick JJ, Ramnanan CJ, Saraswathi V, Roop J, Scott M, Jacobson P, et al. Effects of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-1 inhibition on hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2013 Apr 1;304(7):E747–56. doi:10.1152/ajpendo.00639.2012
34. Molina J, Rodriguez-Diaz R, Fachado A, Jacques-Silva MC, Berggren PO, Caicedo A. Control of Insulin Secretion by Cholinergic Signaling in the Human Pancreatic Islet. *Diabetes.* 2014 Aug;63(8):2714–26. doi:10.2337/db13-1371
35. Abe I, Fujii H, Ohishi H, Sugimoto K, Minezaki M, Nakagawa M, et al. Differences in the actions of adrenaline and noradrenaline with regard to glucose intolerance in patients with pheochromocytoma. *Endocr J.* 2019 Feb 28;66(2):187–92. doi:10.1507/endocrj.EJ18-0407
36. Abe I, Islam F, Lam AKY. Glucose Intolerance on Pheochromocytoma and Paraganglioma—The Current Understanding and Clinical Perspectives. *Front Endocrinol.* 2020 Nov 26;11:593780. doi:10.3389/fendo.2020.593780

37. Xiu F, Stanojic M, Diao L, Jeschke MG. Stress Hyperglycemia, Insulin Treatment, and Innate Immune Cells. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:486403. doi:10.1155/2014/486403
38. Rau CS, Wu SC, Chen YC, Chien PC, Hsieh HY, Kuo PJ, et al. Higher Mortality in Trauma Patients Is Associated with Stress-Induced Hyperglycemia, but Not Diabetic Hyperglycemia: A Cross-Sectional Analysis Based on a Propensity-Score Matching Approach. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Oct;14(10):1161. doi:10.3390/ijerph14101161
39. Olariu E, Pooley N, Danel A, Miret M, Preiser JC. A systematic scoping review on the consequences of stress-related hyperglycaemia. *PLoS ONE*. 2018 Apr 6;13(4):e0194952. doi:10.1371/journal.pone.0194952
40. van Bodegom M, Homberg JR, Henckens MJAG. Modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Early Life Stress Exposure. *Front Cell Neurosci*. 2017 Apr 19;11:87. doi:10.3389/fncel.2017.00087
41. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response! *Crit Care*. 2013;17(2):305. doi:10.1186/cc12514
42. Harp JB, Yancopoulos GD, Gromada J. Glucagon orchestrates stress-induced hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Jul;18(7):648–53. doi:10.1111/dom.12668
43. Lim CT, Khoo B. Normal Physiology of ACTH and GH Release in the Hypothalamus and Anterior Pituitary in Man. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000 [ažurirano 07.11.2020.; pristupljeno 14.05.2022.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279116/>
44. Schernthaner-Reiter MH, Wolf P, Vila G, Luger A. The Interaction of Insulin and Pituitary Hormone Syndromes. *Front Endocrinol*. 2021 Apr 28;12:626427. doi:10.3389/fendo.2021.626427
45. Uysal E, Acar YA, Celik R, Nasuhbeyoglu N. PLASMA INTERLEUKIN-6 LEVELS MAY BE ASSOCIATED WITH THE LENGTH OF STAY TIME OF ADULT HYPERGLYCEMIC PATIENTS IN AN INTENSIVE CARE UNIT. *Acta Endocrinol Buchar*. 2020;16(3):311–5. doi:10.4183/aeb.2020.311
46. Björk M, Melin EO, Frisk T, Thunander M. Admission glucose level was associated with increased short-term mortality and length-of-stay irrespective of diagnosis, treating medical specialty or concomitant laboratory values. *Eur J Intern Med*. 2020 May 1;75:71–8. doi:10.1016/j.ejim.2020.01.010
47. Kamceva G, Vavlukis M, Kitanoski D, Kedev S. Newly Diagnosed Diabetes and Stress Glycaemia and Its' Association with Acute Coronary Syndrome. *Open Access Maced J Med Sci*. 2015 Dec 15;3(4):607–12. doi:10.3889/oamjms.2015.103

48. Rau CS, Wu SC, Chen YC, Chien PC, Hsieh HY, Kuo PJ, et al. Stress-Induced Hyperglycemia in Diabetes: A Cross-Sectional Analysis to Explore the Definition Based on the Trauma Registry Data. *Int J Environ Res Public Health*. 2017 Dec;14(12):1527. doi:10.3390/ijerph14121527
49. Li X, Weber NC, Cohn DM, Hollmann MW, DeVries JH, Hermanides J, et al. Effects of Hyperglycemia and Diabetes Mellitus on Coagulation and Hemostasis. *J Clin Med*. 2021 May 29;10(11):2419. doi:10.3390/jcm10112419
50. Gornik I, Rahelić D, Husedžinović I, Gašparović V, Ivanović D, Krznarić Ž i sur. SMJERNICE ZA ZBRINJAVANJE HIPERGLIKEMIJE U ODRASLIH HOSPITALIZIRANIH BOLESNIKA. *Liječnički vjesnik [Internet]*. 2014 [pristupljeno 05.06.2022.];136(11-12). Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/172642>
51. Gupta R, Bajwa SJS, Abraham J, Kurdi M. The Efficacy of Intensive versus Conventional Insulin Therapy in Reducing Mortality and Morbidity in Medical and Surgical Critically Ill Patients: A Randomized Controlled Study. *Anesth Essays Res*. 2020;14(2):295–9. doi:10.4103/aer.AER\_62\_20
52. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1359–67. doi:10.1056/NEJMoa011300
53. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Aug 27;300(8):933–44. doi:10.1001/jama.300.8.933
54. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SYS, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1283–97. doi:10.1056/NEJMoa0810625
55. Dhatariya K, Corsino L, Umpierrez GE. Management of Diabetes and Hyperglycemia in Hospitalized Patients. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000 [ažurirano 30.12.2020.; pristupljeno 20.05.2022]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279093/>

## **20. ŽIVOTOPIS**

Rođena sam 9. 2. 1998. u Zagrebu, a živim u Zaprešiću. Osnovnu školu Antuna Augustinčića pohađala sam također u Zaprešiću od 2004. do 2012. godine. Zatim sam od 2012. do 2016. godine pohađala prirodoslovno-matematičku gimnaziju, odnosno V. gimnaziju. Medicinski fakultet u Zagrebu sam upisala 2016. godine. Od stranih jezika aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.