

# Prevalencija i procjena znanja i stavova o hipoglikemiji u bolesnika sa šećernom bolesti

---

Lizatović, Ivan Krešimir

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:287695>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-07**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan-Krešimir Lizatović**

**PREVALENCIJA I PROCJENA ZNANJA I STAVOVA O HIPOGLIKEMIJI U  
BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2016./2017.**

**Mentor:**

**Izv. prof. dr. sc. Tina Tičinović Kurir**

**Split, rujan 2017.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan-Krešimir Lizatović**

**PREVALENCIJA I PROCJENA ZNANJA I STAVOVA O HIPOGLIKEMIJI U  
BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2016./2017.**

**Mentor:**

**Izv. prof. dr. sc. Tina Tičinović Kurir**

**Split, rujan 2017.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Šećerna bolest.....	2
1.1.1. Etiologija šećerne bolesti .....	3
1.1.2. Patofiziologija šećerne bolesti.....	3
1.1.3. Dijagnoza šećerne bolesti.....	5
1.1.4. Kronične komplikacije šećerne bolesti.....	6
1.1.5. Liječenje šećerne bolesti .....	7
1.2. Hipoglikemija.....	14
2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE .....	16
3. ISPITANICI I METODE .....	18
4. REZULTATI.....	20
5. RASPRAVA.....	32
6. ZAKLJUČCI.....	39
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	41
8. SAŽETAK.....	52
9. SUMMARY .....	54
10. ŽIVOTOPIS .....	57

## **Zahvale**

*Zahvaljujem se svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Tini Tičinović Kurir na mentorstvu i brizi svih ovih godine, čovjek je sretan ako ima jednu majku, ja sam imao čast da imam dvije.*

*Hvala doc. dr. sc. Jošku Božić, iskrenom prijatelju koji je svih ovih godina bio velika potpora, dobar prijatelj i stariji brat.*

*Hvala obitelji, na potpori i vjeri u uspjeh. Nakon puno žrtve nadam se da su zadovoljni konačnim ishodom.*

*I na kraju prijateljima koji su bili potpora, bez njih bi ovo putovanje bilo puno tužnije i mračnije, bili ste zvijezda vodilja na tamnom nebu, veliko vam hvala.*

*Posebno hvala majci Jeleni, kojoj i posvećujem ovaj rad.*

## **1. UVOD**

## 1.1. Šećerna bolest

Šećerna bolest (engl. *diabetes mellitus* - DM) je sindrom poremećaja metabolizma ugljikohidrata, masti i bjelančevina, uzrokovan nedostatnim lučenjem inzulina ili smanjenom osjetljivošću tkiva na inzulin što se očituje hiperglikemijom (1-3). To je najčešća metabolička bolest čija je prevalencija u stalnom porastu što je vidljivo u Tablici 1 (4). Prema zadnjim podacima od šećerne bolesti boluje 422 milijuna ljudi, a procjenjuje se da će do 2040. godine biti 640 milijuna oboljelih. Šećerna bolest je u 2015. godini uzrokovala 5 milijuna smrtnih slučajeva. Troškovi liječenja 2015. godine popeli su se na 673 milijarde dolara što čini 12% novca uloženog u zdravstvo (5-8).

**Tablica 1.** Procijenjena prevalencija i broj ljudi s šećernom bolesti (odrasli 18+ godina)

WHO regije	Prevalencija (%)		Broj (milijuni)	
	1980.	2014.	1980.	2014.
Afrička regija	3,1%	7,1%	4	25
Regija Amerika	5%	8,3%	18	62
Regija istočnog Mediterana	5,9%	13,7%	6	43
Europska regija	5,3%	7,3%	33	64
Regija jugoistočne Azije	4,1%	8,6%	17	96
Zapadnopacifička regija	4,4%	8,4%	29	131
<b>Ukupno*</b>	<b>4,7%</b>	<b>8,5%</b>	<b>108</b>	<b>422</b>

\* Uključuje i države nečlanice.

**Preuzeto s:** Svjetska zdravstvena organizacija. [Internet] [citirano 15. 9. 2017.] Dostupno na: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1).

Šećerna bolest poznata je još od antike odakle potječe i naziv diabetes mellitus. Diabetes potječe od grčke riječi diabainen što označava siphon ili prolazak, a mellitus od latinske riječi sladak, meden. Nazivi proizlaze iz slatkoće krvi i urina. Najstariji zapis potječe iz drevnog Egipta još iz davne 1552. godine prije nove ere u kojem liječnik Hesi-Ra na papirusu danas poznatom kao Ebersov papirus opisuje bolest učestalog mokrenja. Iako tisućljećima poznata, patofiziologija bolesti počela se tek razjašnjavati u 20. stoljeću (3,9,10).

### **1.1.1. Etiologija šećerne bolesti**

Etiološki šećernu bolest danas možemo podijeliti u četiri velike skupine: tip 1 šećerne bolesti, tip 2 šećerne bolesti, posebni tipovi šećerne bolesti i gestacijska šećerna bolest.

Šećerna bolest tipa 1 je imunosno ili idiopatski uzrokovano propadanje  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića gušterače koji dovode do postupnog smanjenja i krajnje nemogućnosti proizvodnje inzulina (1,2). Šećerna bolest tipa 2 je tip u kojem je glavni poremećaj inzulinska rezistencija ili smanjeno lučenje inzulina. Ovaj tip ima 90-95% svih oboljelih od šećerne bolesti (1,2). U posebne tipove šećerne bolesti spadaju razni poremećaji od genetskih defekata  $\beta$ -stanične funkcije, genetskih defekata u djelovanju inzulina, bolesti egzokrinog dijela gušterače, raznih endokrinopatija, kemijski ili lijekovima izazvane šećerne bolesti, šećerne bolesti uzrokovane infekcijom do rijetkih formi imunosno posredovane šećerne bolesti (1,2). Gestacijska šećerna bolest je vrsta šećerne bolesti koja nastaje ili se prvi puta uoči tijekom trudnoće. Javlja se kod 2-4% trudnica, a ukoliko se ne liječi, ova bolest može prouzročiti komplikacije i za majku i za dijete (11).

### **1.1.2. Patofiziologija šećerne bolesti**

#### *Patofiziologija šećerne bolesti tipa 1*

Šećerna bolest tipa 1 je složena, poligenetska, autoagresivna bolest koju uzrokuje više različitih čimbenika. Temeljni mehanizam nastanka šećerne bolesti tipa 1 je autoimuno razaranja  $\beta$ -stanica gušterače koje je vjerojatno potaknuto okolišnim čimbenicima u genetski osjetljivih osoba. Osnovna karakteristika je apsolutna nedostatnost inzulina. Šećerna bolest tipa 1 većinom nastaje u djetinjstvu ili u adolescenciji, ali se zna javiti i u odraslih. Na tip 1 otpada manje od 10% svih slučajeva šećerne bolesti (2,12-15).



U patogenezu autoimunog razaranja  $\beta$ - stanica uključen je niz složenih i nejasnih interakcija između gena odgovornih za sklonost šećernoj bolesti, autoantigena i okolišnih čimbenika. U podložne gene spadaju oni unutar velikog kompleksa histokompatibilnosti (MHC), HLA-DR3, DQB1\*0201 i HLA-DR4, DQB1\*0302, koji se nalaze u preko 90% bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti, kao i geni izvan MHC, koji izgleda podešavaju proizvodnju i promet inzulina, a riziku šećerne bolesti pridonose skupa s onima za MHC. Geni sklonosti šećernoj bolesti su češći u određenim populacijama i objašnjavaju veću prevalenciju tipa 1 u nekim etničkim skupinama (2,12-15).

U autoantigene spadaju dekarboksilaza glutaminske kiseline, inzulin, protein vezan uz inzulinom i druge bjelančevine  $\beta$ -stanica. Smatra se da se te bjelančevine izlažu i oslobađaju pri normalnom obrtu ili prigodom oštećenja  $\beta$ -stanica, čime se aktivira stanični imunski odgovor i razaranja  $\beta$ -stanica, dok  $\alpha$ -stanice koje luče glukagon ostaju netaknute. Protutijela na autoantigene predstavljaju izgleda odgovor na ozljedu  $\beta$ -stanica, a ne uzrok njihovog razaranja (2,12-15).

### *Patofiziologija šećerne bolesti tipa 2*

Šećerna bolest tipa 2 (ranije zvan adultni oblik ili neovisan o inzulinu) je heterogena skupina oboljenja karakterizirana različitim stupnjevima inzulinske rezistencije (IR), poremećenim djelovanjem i/ili lučenjem inzulina uz uvećanje proizvodnje glukoze u jetri procesom glukoneogeneze, te poremećajem inkretina (1,2,13,16).

Hiperglikemija u šećernoj bolesti tipa 2 nastaje zbog smanjenja lučenja inzulina iz  $\beta$ -stanice gušterače, smanjenja preuzimanja glukoze u perifernim tkivima i zbog porasta glukoneogeneze i glikogenolize. Etiologija šećerne bolesti tipa 2 uključuje genetske čimbenike, čimbenike okoline i način života. Patofiziološki procesi IR, inzulinskog manjka i poremećaja funkcije inkretina su progresivni i doživotni, a pojavljuju se u različitim osoba u različitom omjeru (1,2,13).

Tip 2 postaje sve češći u djece otkako je dječja pretilost dobila epidemijske razmjere: 40–50% novootkrivenih šećernih bolesti u djece danas otpada na tip 2. Preko 90% odraslih oboljelih od šećerne bolesti su tip 2. Postoji jasna genetska predispozicija, za koju svjedoči visoka prevalencija ove bolesti u nekim etničkim skupinama i u rođaka oboljelih od šećerne bolesti. Za najčešće oblike tipa 2 nisu međutim otkriveni odgovorni geni (1,2,13).

Patogeneza je složena i još uvijek nejasna. IR tipičan je za tip 2 šećerne bolesti. Pretilost i dobivanje na tjelesnoj masi su važne odrednice rezistencije na inzulin. Uz stanovite genetske sklonosti odraz su dijete, tjelovježbe i životnog stila. Masno tkivo povećava plazmatske razine slobodnih masnih kiselina, koje ometaju transport glukoze potaknut inzulinom, kao i aktivnost mišićne glikogen sintetaze. Osim toga, masno tkivo ima i obilježja endokrinog organa jer otpušta niz čimbenika, adipocitokina, koji na metabolizam glukoze djeluju povoljno (adiponektin) ili nepovoljno (TNF- $\alpha$ , IL-6, leptin, rezistin) (1,2,13).

### 1.1.3. Dijagnoza šećerne bolesti

Dijagnoza šećerne bolesti tipa 1 i tipa 2 postavlja se na temelju vrijednosti glukoze određene u krvi natašte, testom opterećenja glukozom OGTT (oral glucose tolerance test) ili slučajnim uzimanjem krvi uz nazočnost nekih simptoma hiperglikemije poput poliurije, polidipsije, polifagije ili gubitka na tjelesnoj masi. U prilog šećernoj bolesti govore nam sljedeći parametri: simptomi šećerne bolesti i koncentracija glukoze u krvi  $> 11,1$  mmol/L u slučajnom uzorku tijekom dana bez obzira na vrijeme proteklo od zadnjeg obroka, koncentracija glukoze u krvi natašte  $>7,0$  mmol/L, postprandijalna koncentracija glukoze u krvi tijekom OGTT-a  $> 11,1$  mmol/L vidljivi u Tablici 2 (17-19).

**Tablica 2.** Dijagnostički kriteriji Američke dijabetičke asocijacije za šećernu bolest

Test*	Granična vrijednost	Kvalifikator
<b>Hemoglobin A<sub>1c</sub></b>	$\geq 6,5\%$	Certificirani (NGSP) laboratorij, standardizirani DCCT test
<b>Glukoza nakon posta</b>	$\geq 126$ mg/dL (7,0 mmol/L)	Neunošenje barem 8 sati
<b>Glukoza nakon 2 sata</b>	$\geq 200$ mg/dL (11,1 mmol/L)	Nakon 75 g glukoze
<b>Nasumična glukoza</b>	$\geq 200$ mg/dL (11,1 mmol/L)	Uz klasične simptome hiperglikemije ili krize

\* Rezultati moraju biti potvrđeni ponovljenim testiranjem.

**Kratice:** NSGP - National Glycohemoglobin Standardization Program; DCCT - Diabetes Control and Complications Trial.

**Preuzeto s:** American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2012;35:S64-71.

#### 1.1.4. Kronične komplikacije šećerne bolesti

Dosadašnja istraživanja jasno su pokazala povezanost između razvoja kroničnih komplikacija šećerne bolesti i loše regulacije glikemije. Od kroničnih komplikacija najčešće su promjene na krvožilnom sustavu koje se klasično dijele na dvije skupine: mikroangiopatije i makroangiopatije. Mikroangiopatije su promjene na malim krvnim žilama živaca, mrežnice i glomerula, uzrokujući razvoj dijabetičke neuropatije, retinopatije i nefropatije. Makroangiopatije su promjene na velikim krvnim žilama odgovorne za veću pojavnost infarkta miokarda, moždanog infarkta i periferne gangrene u bolesnika sa šećernom bolesti. Tipična višesustavna komplikacija je dijabetičko stopalo koja je posljedica oštećenja živaca, malih i velikih krvnih žila, te kože i vezivnog tkiva. Sve poznate kronične komplikacije šećerne bolesti mogu se naći u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 i tipa 2, samo su neke komplikacije češće uz određeni tip bolesti. Tako je dijabetička neuropatija jednako učestala u svih bolesnika sa šećernom bolesti neovisno o tipu šećerne bolesti, dok se teška autonomna neuropatija nalazi mnogo češće u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1. Oštećenje bubrega uzrokovano dijabetičkom nefropatijom glavni je uzrok smrti u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1, dok u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 glavni uzrok smrtnosti su makrovaskularne bolesti (2,13).

*Dijabetična retinopatija:* Dijabetička retinopatija je mikroangiopatija s progresivnim oštećenjem mrežnice oka i gubitkom vida. Dijabetička retinopatija najčešći je uzrok sljepoće radne populacije u razvijenim zemljama. Dijabetička retinopatija najranije se javlja nakon pet godina trajanja šećerne bolesti. Čimbenici rizika dijabetične retinopatije su dugotrajna hiperglikemija, trajanje šećerne bolesti, pušenje, hipertenzija i hiperlipidemija. Simptomi su postupno bezbolno obostrano zamagljenje vida ili katkad nagli gubitak vida uzrokovan krvarenjem u staklovinu ili edemom makule. Prvi oftalmoskopski znak dijabetične retinopatije jest mikroaneurizma (20).

*Dijabetična nefropatija:* Dijabetična nefropatija je vodeći uzrok kroničnog zatajenja bubrežne funkcije. Karakterizirana je zadebljanjem bazalne membrane glomerula, ekspanzijom mezangija i sklerozom glomerula. Ove promjene dovode do glomerulske hipertenzije i progresivnog pada glomerulske filtracije. Sistemska arterijska hipertenzija ubrzava napredovanje ovih promjena. Bolest je obično asimptomatska dok se ne razvije nefrotski sindrom ili zatajenje bubrega. Liječenje se sastoji od striktno kontrole glikemije i arterijskog tlaka (21).

*Dijabetična neuropatija:* Dijabetična neuropatija je posljedica ishemije živaca zbog mikroangiopatskih promjena, izravnih učinaka hiperglikemije na neurone i otklona staničnog metabolizma koji remete funkciju živaca. Postoji više oblika, poput simetrične polineuropatije i autonomne neuropatije. Najčešća je simetrična polineuropatija; pogađa šake i stopala, a prikazuje se parestezijama, disestezijama ili bezbolnim gubitkom osjeta dodira, vibracije, propriocepcije ili temperature. Na nogama dolazi do zamagljene percepcije ozljeda zbog neprikladne obuće i pretjeranog opterećenja, što pogoduje ulceracijama, infekcijama, prijelomima, subluksacijama i razaranju normalne strukture stopala. Autonomna neuropatija dovodi do ortostatske hipotenzije, intolerancije napora, tahikardije u mirovanju, disfagije, mučnine i povraćanja, opstipacije ili proljeva, inkontinencije stolice, retencije urina, erektilne disfunkcije i retrogradne ejakulacije (22).

*Makroangiopatske promjene:* Promjene na velikim krvnim žilama koje se očituju djelovanjem hiperinzulinemije, hiperglikemije i dislipidemije što za posljedicu ima nastanak ateroskleroze koja je odgovorna za veću pojavnost infarkta miokarda, moždanog infarkta i periferne gangrene u bolesnika sa šećernom bolešću (1,2).

### **1.1.5. Liječenje šećerne bolesti**

Kod šećerne bolesti tipa 1 koristimo inzulinsku terapiju, a kod gestacijske šećerne bolesti koristimo prilagodbu prehrane i tjeleovježbu, no ako to nije dovoljno onda i tu uključujemo inzulinsku terapiju. Kod šećerne bolesti tipa 2 najveći je izbor liječenja: utjecaj pravilne prehrane, tjeleovježba i medikamentozno liječenje. Uz sve navedene opcije liječenja bitno je da se provodi kontinuirani nadzor glikemije (19).

#### *Edukacija*

Edukacija bolesnika bitna je za shvaćanje njihove bolesti, tijeka liječenja i posljedica same bolesti. Dobro educiran pacijent svjestan je da ga bolest ne mora sputavati u svakodnevnom životu. Bitno je provoditi tjeleovježbu, imati uravnoteženu prehranu i rano uočiti komplikacije kako bi se ranije i bezbolnije mogle i liječiti. Ključ ranog prepoznavanja komplikacija je upravo edukacija (19).

### *Tjelovježba*

Tjelesna aktivnost ima akutni i kronični utjecaj na metabolizam glukoze, masti i proteina. Kod šećerne bolesti tipa 1 manjak fiziološke inhibicije inzulina za vrijeme vježbanja može dovesti do hipoglikemije što nam govori u prilog edukacije prije samog početka vježbanja. Kod šećerne bolesti tipa 2 redovito aerobno vježbanje smanjuje visceralno masno tkivo i tjelesnu masu, poboljšava senzitivnost receptora na inzulin, poboljšava regulaciju tlaka i glukoze smanjuje kardiovaskularni rizik. Upravo iz tih razloga tjelovježba kod bolesnika s tipom 2 šećerene bolesti mora biti značajan faktor (19,24-27).

### *Dijeta*

Prehrana u šećernoj bolesti treba biti uravnotežena, ograničen unos kalorija, redoviti obroci, povećan unos vlaknastih namirnica i ograničen unos rafiniranih ugljikohidrata i zasićenih masti. Ciljevi dijabetičke prehrane u šećernoj bolesti tipa 2 razlikuju se dijelom od prehrane u šećernoj bolesti tipa 1, zbog veće prevalencije kardiovaskularnih čimbenika rizika. Većina bolesnika sa tipom 2 šećerne bolesti je pretila (80-90%) zbog čega je primarni cilj intenzivno sniženje tjelesne mase (19).

### *Lijekovi*

Kod šećerne bolesti tipa 1 i po potrebi u gestacijskoj šećernoj bolesti te u šećernoj bolesti tipa 2 kod koje se ne postiže zadovoljavajuća razina glikemije koristimo inzulinske pripravke (19,28).

Inzulin potiče pohranu masti i glukoze unutar određenih ciljnih stanica te utječe na stanični rast i metaboličke funkcije različitih tkiva. Cilj supkutane inzulinske terapije je oponašanje normalne fiziološke sekrecije inzulina i nadomještanje njegove bazalne sekrecije tijekom noći, natašte, i između obroka kao i prirast inzulina za vrijeme obroka. Intenzivan režim višestrukih injekcija dnevno uključuje inzulinske analoge dugog djelovanja za osiguravanje bazalne razine i inzulinske analoge brzog djelovanja za zadovoljavanje potreba u vrijeme obroka. Konvencionalna inzulinska terapija namijenjena je za određene osobe sa šećernom bolesti tipa 2 koji nemaju koristi od intenzivne kontrole glukoze. Dostupna su četiri

osnovna tipa inzulinskih pripravaka: brzodjelujući, kratkodjelujući, srednjedugodjelujući i dugodjelujući inzulini (28,33).

#### *Brzodjelujući inzulini*

Inzulin lispro, inzulin aspart i inzulin glulizin su trenutno raspoloživi inzulini brzog djelovanja. Zbog brzog nastupa i ranog vršnog učinka oni omogućuju nadomjestak inzulina za vrijeme obroka koji je najbliži fiziološkom stanju. Dodatna je pogodnost uzimanje inzulina neposredno prije obroka bez narušavanja glikemijske kontrole. Trajanje učinka je u malom broju slučajeva duže od 4-5 sati što umanjuje rizik od kasne hipoglikemije koja nastupa nakon obroka. Brzodjelujući inzulini imaju najmanju varijabilnost u apsorpciji što ih čini pogodnima za korištenje u uređajima za supkutanu kontinuiranu infuziju. Kod lispro inzulina imamo početak djelovanja unutar 5-15 minuta s vrhuncem učinka nakon 1 sata (28-30,33).

#### *Kratkodjelujući inzulini*

Regularni inzulin je topljivi kristalični cink-inzulin kratkog djelovanja. Njegov se učinak očituje unutar 20 minuta, vršne vrijednosti učinka postižu se 2 do 3 sata nakon supkutane primjene, a učinak traje oko 5 do 8 sati. Klinička posljedica unosa regularnog inzulina tijekom obroka jest da glukoza u krvi naraste brže nego inzulin, pa su posljedice rana postprandijalna hiperglikemija i povišen rizik od kasne postprandijalne hipoglikemije. Zbog toga regularni inzulin treba primijeniti 30 do 45 minuta prije obroka. Regularni topljivi inzulin kratkog djelovanja jedini je tip inzulina koji se rabi intravenski zbog toga što razrjeđenje uzrokuje brzu disocijaciju heksamera inzulina na monomere. Posebno je koristan za intravensko liječenje dijabetičke ketoacidoze i kada se potreba za inzulinom brzo mijenja primjerice nakon operacije ili tijekom akutne infekcije (28,31,33).

#### *Inzulini srednjeg djelovanja*

Neutralni protamin Hagedorn ili izofan (NPH) je inzulin srednjedugog djelovanja čiji su apsorpcija i početak djelovanja odgođeni kombinacijom određene količine inzulina i protamina tako da ni jedan od njih nije prisutan u slobodnom obliku. Početak je djelovanja NPH inzulina unutar 2 do 5 sati, a učinci traju 4 do 12 sati. Uglavnom se miješa s regularnim, lispro, aspart ili glulizin inzulinom i primjenjuje dva do četiri puta na dan kao nadomjestak inzulina. Djelovanje Neutralnog protamin Hagedorn inzulina je nepredvidljivo i varijabilnost

apsorpcije iznosi više od 50 %. Rijetko se klinički primjenjuje zbog nepovoljne farmakokinetike te dostupnosti predvidljivijih inzulinskih analoga čije djelovanje više nalikuje na fiziološko (28,32-33).

### *Inzulini dugog djelovanja*

Inzulini detemir i glargin su inzulinski analozi dugog djelovanja. Glargin nema posebno izraženu vršnu aktivnost zbog širokog platoa koji postiže koncentracije u plazmi. Napravljen je da reproducibilno i povoljno zamijeni bazalnu sekreciju inzulina. Inzulin glargin ima spor početak djelovanja (1-1,5 sati) i postiže maksimalni učinak nakon 4-6 sati koji se održava 11-24 sata ili duže. Glargin se obično uzima jedanput na dan. Glargin se ne smije miješati s drugim inzulinama zbog kisele formulacije (pH 4,0) (28,33,34). Detemir je novi inzulinski analog. Inzulin detemir ima najreproducibilniji učinak od svih inzulina srednjeg i dugog djelovanja i njegova je uporaba povezana s manje hipoglikemijskih epizoda nego uporaba NPH inzulina. Inzulin detemir ima početak djelovanja ovisan o dozi koji iznosi 1-2 sata, a trajanje učinka duže je od 24 sata. Uzima se dva puta na dan za postizanje ujednačene bazalne vrijednosti inzulina (28,33,35).

### *Mješavine inzulina*

Budući da je NPH inzulinama srednje dugog djelovanja potrebno nekoliko sati da dostignu odgovarajuće terapijske vrijednosti, njihova uporaba u bolesnika sa šećernom bolesti obično zahtjeva dodatak inzulina brzog ili kratkog djelovanja prije obroka. Ti se inzulini obično miješaju zajedno u istoj štrcaljki prije injiciranja. Industrijski pripravci mješavina do sada su bili prilično nestabilni. U svrhu otklanjanja tih teškoća proizveden je inzulin srednje dugog djelovanja koji se sastoji od izofan kompleksa protamina s lispro inzulinom ili aspart inzulinom. FDA je odobrila pripravke koji sadržavaju 50%/50% i 75%/25% NPL/lispro inzulina i 70%/30% NPA/aspart inzulina (28).

Postoji više mehanizama stimulacije  $\beta$ -stanica na lučenje inzulina kojima se koriste današnji lijekovi. Neki koriste mehanizme neovisne o glukozi u kojima njihov učinak ovisi o funkciji  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića gušterače. (derivati sulfonilureje i glinidi) Mehanizmi ovisni o koncentraciji glukoze koji kao prednost imaju da se pri niskim

koncentracijama glukoze ne opaža hipoglikemijski učinak (agonisti GLP-1 receptora i DPP4 inhibitori) (28,36).

### *Derivati sulfonilureje*

Glavni je učinak derivata sulfonilureje povećano otpuštanje inzulina iz gušterače. Derivati sulfonilureje i dalje su u širokoj uporabi. Dije se na derivate prve i druge generacije koji se primarno razlikuju po potentnosti i neželjenim štetnim učincima. Zbog manje neželjenih štetnih učinaka i manje interakcija s drugim lijekovima derivati sulfonilureje druge generacije danas zamjenjuju proizvode prve generacije. Ovi potentni derivati sulfonilureje moraju se pažljivo rabiti u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima ili u starijih bolesnika u kojih bi hipoglikemija bila izrazito opasna. Kontraindicirani su kod oštećenja jetre i u bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (28,36,37).

### *Meglitinidi*

Ovi lijekovi moduliraju otpuštanje inzulina iz  $\beta$ -stanica reguliranjem izlaska kalija kroz kalijске kanale. Meglitinidi imaju tri vezna mjesta na ciljnim stanicama, dva koja su ista kao i za derivate sulfonilureje te jedno specifično za meglitinide. Repaglinid kao njihov predstavnik ima vrlo brz početak djelovanja s vršnom koncentracijom i najjačim učinkom unutar jednog sata nakon uzimanja, a učinak traje 5-8 sati. Rizik od hipoglikemije pojavljuje se ako se obrok odgodi, preskoči ili sadržava nedovoljnu količinu ugljikohidrata. Ovim lijekom valja se oprezno koristiti u osoba s oštećenjem bubrega ili jetre (28,36).

### *Bigvanidi*

Primarni učinak bigvanida je smanjivanje proizvodnje glukoze u jetri aktivacijom enzima protein-kinaze koju aktivira AMP. Snižavanje glukoze u krvi bigvanidima ne ovisi o funkciji gušteračnih  $\beta$ -stanica. Bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2 nakon primjene bigvanida znatno rjeđe doživljavaju hiperglikemiju natašte i postprandijalno, a nastanak hipoglikemije tijekom terapije bigvanidima praktično je nepoznat. Bigvanidi se preporučuju kao terapija izbora kod šećerne bolesti tipa 2. Metformin štedi inzulin, ne povećava tjelesnu masu, ne potiče nastanak hipoglikemije iz tih razloga ima očitu prednost nad inzulinom ili derivatima sulfonilureje u liječenju šećerne bolesti tipa 2. Istraživanje UKPDS pokazalo je da terapija metforminom smanjuje rizik od makrovaskularnih i mikrovaskularnih bolesti. Najčešći su



štetni učinci metformina u području probavnog trakta (anoreksija, mučnina, povraćanje, abdominalna nelagoda i proljev). Tijekom dugoročne terapije metforminom smanjuje se apsorpcija vitamina B12 te se preporučuje godišnji pregled razine vitamina B12. bigvanidi su kontraindicirani u bolesnika s bubrežnim bolestima, alkoholizmom, bolestima jetre ili stanjima koja pogoduju nastanku tkivne anoksije (kronični kardiopulmonalni poremećaj) pri kojima je uz primjenu bigvanida povećan rizik od laktacidoze (28,36,37).

### *Tiazolidindioni*

Tiazolidindioni smanjuju rezistenciju na inzulin. Glitazoni su ligandi receptora za aktivator proliferacije peroksisoma-gama. PPAR-gama receptori moduliraju ekspresiju gena uključenih u metabolizam lipida i glukoze, prijenos signala potaknutih inzulinom te diferencijaciju adipocita i drugih stanica. Glavno mjesto djelovanja glitazona u bolesnika sa šećernom bolesti jest adipozno tkivo gdje lijek potiče unos i iskorištavanje glukoze te modulira sintezu lipidnih hormona ili citokina i drugih proteina uključenih u regulaciju energije. Glitazoni se smatraju euglikemicima, te su učinkoviti u otprilike 70% bolesnika koji započinju s ovim lijekovima. S obzirom na to da njihov mehanizam djelovanja uključuje regulaciju gena, glitazoni imaju spori početak i prestanak djelovanja koje traje tjednima ili čak mjesecima. Nepovoljni učinci su zadržavanje tekućine, porast tjelesne mase, u rijetkim slučajevima može doći do pogoršanja ili pojave makularnog edema, povećanog broja prijeloma kostiju u žena. Glitazoni se ne smiju uzimati tijekom trudnoće ili pri težim jetrenim bolestima kao ni pri istodobnom zatajenju srca. Iako su ovi lijekovi vrlo djelotvorni neželjeni štetni učinci ograničuju njihovu popularnost i širu uporabu (28,36).

### *Inhibitori alfa-glukozidaze*

Akarboza i miglitol kompetitivni su inhibitori crijevnih alfa-glukozidaze koji smanjuju porast glukoze u krvi nakon obroka usporavanjem razgradnje i apsorpcije škroba i disaharida u crijevu. Monoterapija ovim lijekovima umjereno snižava (0,5-1%) vrijednosti glikoziliranog hemoglobina i glukoze natašte za 1,1-1,4 mmol/L. Nadimanje, proljev i abdominalna bol najizraženiji su neželjeni učinci koji nastaju zbog toga što se neprobavljeni ugljikohidrati u crijevu fermentiraju u kratkolančane masne kiseline otpuštajući pri tome plin. Trajanjem liječenja ti se neželjeni učinci smanjuju. Ovi su lijekovi kontraindicirani u osoba s upalnim

crijevnim bolestima ili bilo kojim stanjem crijeva koje se može pogoršati nastajanjem plina i rastezanjem crijeva. Ne smiju se propisivati osobama s bubrežnom insuficijencijom. Inhibitori alfa-glukozidaze malokad se propisuju zbog značajnih gastrointestinalnih štetnih učinaka i relativno male koristi u snižavanju glukoze (28,38).

#### *SGLT-2 inhibitori*

Lijekovi čiji mehanizam inhibira suprijenosnik natrija i glukoze 2 u proksimalnim tubulima, djeluju tako da smanjuju reapsorpciju filtrirane glukoze i bubrežni prag za glukozu i na taj način povećavanju izlučivanje glukoze urinom smanjujući povišene koncentracije glukoze u plazmi. Zbog povećane količine glukoze u urinu povećava se mogućnost od infekcija urinarnog trakta (28,36,39-41).

#### *Inhibitori enzima dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4)*

Inhibitori enzima dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4) inhibiraju razgradnju endogenih inkretinskih hormona GLP-1 i GIP. Podizanjem koncentracije aktivnih inkretina u plazmi, ovi lijekovi potiču otpuštanje inzulina i snižavaju koncentraciju glukagona ovisno o koncentraciji glukoze u plazmi. Najčešći neželjeni učinci jesu nazofaringitis, infekcija gornjih dišnih puteva i glavobolje (28,36).

#### *Agonisti GLP-1 receptora*

Analozi GLP-1 vežu se za GLP-1 receptor i aktiviraju ga. Potiču lučenje inzulina u ovisnosti od glukoze, a u isto vrijeme snižavaju neprimjereno visoko lučenje glukagona, također u ovisnosti od glukoze. Kad je glukoza u krvi visoka, potiče se lučenje inzulina i inhibira se lučenje glukagona. Mehanizam snižavanja glukoze u krvi također uključuje i blago odgođeno pražnjenje želudca. Analozi GLP-1 receptora snižavaju tjelesnu masu i količinu masnog tkiva kroz mehanizme koji obuhvaćaju smanjenje gladi i sniženje unosa energije. Primjena agonista receptora GLP-1 udružena je s rizikom nastanka akutnog pankreatitisa (26,28,42,43).

## 1.2. Hipoglikemija

Hipoglikemija se može definirati kao „svaka epizoda nenormalno niske koncentracije glukoze koja organizam izlaže potencijalnom oštećenju“ (44,45). Hipoglikemija je česta kod šećerne bolesti tipa 1 intenzivirano liječene inzulinom, u kojoj se rizik povećava trostruko. Uz terapiju inzulinom i derivati sulfonilureje povećavaju rizik za hipoglikemiju (28). U čak 10% vremena razina glukoze može biti ispod 2,8-3,3 mmol/L (46). Pacijenti sa šećerenom bolesti tipa 1 imaju prosječno 2 simptomatske hipoglikemije tjedno, tisuće epizoda tokom života sa šećernom bolesti i najmanje jednu trenutačno onesposobljavajuću epizodu godišnje (46-48).

Najčešća komplikacija inzulinske terapije je hipoglikemična reakcija koja nastaje kao rezultat neadekvatne potrošnje ugljikohidrata, iznimnog fizičkog napora i prevelike doze inzulina (28). Uz inzulin, ljudi na početku terapije derivatima sulfonilureje su također u povećanom riziku od razvijanja hipoglikemije. Moguća objašnjenja zašto su hipoglikemije učestalije na početku terapije sulfonilurejom su pogoršanje glikemijske kontrole s vremenom, bolja edukacija za izbjegavanje hipoglikemije i smanjena svjesnost o hipoglikemijskim epizodama kod dugogodišnje šećerne bolesti (49,50).

Hipoglikemija je manje učestala kod šećerne bolesti tipa 2 nego kod šećerne bolesti tipa 1 (46). prema podacima iz populacije učestalost teških hipoglikemija kod šećerne bolesti tipa 2 čini 30 posto teških hipoglikemija u šećernoj bolesti tipa 1 (51).

Hipoglikemija se može podijeliti na (44):

- 1) tešku hipoglikemiju – epizoda hipoglikemije koja zahtijeva pomoć druge osobe
- 2) dokumentiranu simptomatsku hipoglikemiju – pojava simptoma i izmjerena koncentracija glukoze u krvi ispod 3,9 mmol/L
- 3) asimptomatsku hipoglikemiju – koncentracija glukoze u plazmi ispod 3,9 mmol/L bez pojave simptoma
- 4) vjerojatnu simptomatsku hipoglikemiju – simptomi koji odgovaraju hipoglikemiji bez izmjerene koncentracije glukoze u plazmi
- 5) relativnu hipoglikemiju – simptomi koji odgovaraju hipoglikemiji s koncentracijom glukoze iznad 3,9 mmol/L, ali koja pada prema toj vrijednosti

Prema tome, ako količina glukoze koju doprema krv opadne, jedan od prvih pogođenih organa je upravo mozak. Kod većine ljudi se može opaziti diskretno smanjenje mentalnih sposobnosti kad koncentracija glukoze padne ispod 3,6 mmol/L. Poremećaj sposobnosti prosuđivanja i poduzimanja radnji javlja se kod koncentracije glukoze niže od 2,2 mmol/L. Ako se razina glukoze nastavi snižavati mogu se javiti konvulzije, a kad se dosegne koncentracija ispod 0,55 mmol/L većina neurona postaje nefunkcionalna i električki neaktivna što rezultira komom. Svi ovi moždani efekti hipoglikemije zajednički se nazivaju neuroglukopenija (44).

Važnost odgovarajuće opskrbe mozga glukozom očituje se i brojnošću neuralnih, hormonalnih i metaboličkih odgovora na sniženje koncentracije glukoze (44).

Simptomi i znakovi hipoglikemije su nespecifični pa se hipoglikemija najuvjerljivije definira tzv. Whippleovom trijadom: 1. simptomi i/ili znakovi hipoglikemije, 2. izmjerena niska koncentracija glukoze i 3. nestajanje simptoma i znakova nakon podizanja koncentracije glukoze (44).

Simptomi hipoglikemije dijele se na neuroglukopenijske - one koji su izravna posljedica moždane deprivacije glukoze *per se* i neurogene (ili autonomne) – one koji su uglavnom posljedica percepcije fizioloških promjena simpatikoadrenalnog sustava. Neuroglukopenijski simptomi, osim spomenutih poremećaja svijesti, uključuju promjene ponašanja i psihomotorne ispade. Adrenergički neurogeni simptomi su palpitacije, tremor i anksioznost. U kolinergičke neurogene simptome ubrajaju se znojenje, glad i parestezije. U podlozi nekih simptoma kao što je osjet gladi, osim perifernih, uključeni su i središnji mehanizmi. Svijest o nastupajućoj hipoglikemiji prvenstveno je rezultat percepcije neurogenih simptoma. Preznožavanje i bljedoća su uobičajeni znakovi hipoglikemije (44).

Simptomi hipoglikemije se povlače unutar nekoliko minuta nakon uzimanja šećera u bilo kojem obliku. Ljudi s epizodama hipoglikemije koje se ponavljaju, naročito bolesnici sa šećernom bolesti, radije nose tablete glukoze, jer tablete djeluju odmah i osiguravaju stalnu količinu šećera. Kada je hipoglikemija teška ili produžena, a uzimanje šećera na usta nije moguće, daje se glukoza intravenski da se spriječi teško oštećenje mozga. Ljudi za koje se zna da imaju teške epizode hipoglikemije, za hitne situacije pri ruci trebaju imati glukagon. Daje se u injekciji i općenito uspostavlja krvni šećer unutar 5 do 15 minuta (13).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZE**

Cilj istraživanja bio je ispitati prevalenciju hipoglikemije, kao i procijeniti znanja i stavove o hipoglikemiji u pacijenata sa šećernom bolesti.

#### HIPOTEZE:

1. u pacijenata sa šećernom bolesti, bit će pronađena visoka prevalencija hipoglikemije
2. u pacijenata sa šećernom bolesti, većina onih koji su iskusili hipoglikemiju će biti na terapiji inzulinom
3. u pacijenata sa šećernom bolesti, većina neće imati informacije o liječenju hipoglikemije glukagonom

### **3. ISPITANICI I METODE**

U ovom presječnom anketnom istraživanju je ispitano ukupno 553 bolesnika (267 muškaraca i 286 žena) koji boluju od šećerne bolesti najmanje dvije godine. Svi uključeni ispitanici su liječeni u Regionalnom centru za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Kliničkog bolničkog centra Split, a anketirani su za vrijeme redovnih pregleda. Svrha istraživanja je objašnjena ispitanicima prije ispunjavanja ankete. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. U istraživanje nisu uključeni bolesnici koji boluju od šećerne bolesti manje od dvije godine, bolesnici mlađi od 18 godina, te bolesnici koji su odbili ispuniti anketne upitnike. Za prikupljanje podataka o ispitanicima je korišten anketni upitnik, te medicinska dokumentacija iz koje su uzeti podatci o trajanju bolesti, terapiji i vrijednostima HbA1c (%).

### **3.1. Anketni upitnik**

Ispitanici su ispunjavali upitnik o šećernoj bolesti i hipoglikemijama koji su sastavili dvoje specijalista dijabetologa koristeći se svom dostupnom literaturom. Upitnik se sastojao od dva glavna dijela.

Prvi dio je sačinjavalo prikupljanje općih podataka o ispitaniku, pridruženim bolestima, te uzimanje osnovnih antropometrijskih mjera (tjelesna visina, tjelesna masa, opseg struka).

Nadalje, drugi dio se bazirao na pitanja o iskustvu i znanju o hipoglikemijama, kao i njihovu liječenju (iskustvo hipoglikemije, iskustvo teške hipoglikemije, izvori informacija, najčešći simptomi i znakovi, javljanje s obzirom na doba dana, samoliječenje, znanje o GlucaGen HypoKit<sup>®</sup>, korištenje GlucaGen HypoKit<sup>®</sup> u liječenju).

### **3.2. Statistički postupci**

Za statističku analizu podataka je korišten statistički program MedCalc za Windows, verzija 11.5.1.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgija). Kvantitativne varijable su prikazane kao srednja vrijednost i standardna devijacija, dok su kategorijske varijable prikazane kao cijeli brojevi i postotak. Za usporedbu kategorijskih varijabli korišten je hi-kvadrat test. Razina statističke značajnosti postavljena je na  $P < 0,05$ .



#### **4. REZULTATI**

## Karakteristike promatrane populacije

Istraživanje je obuhvatilo ukupno 553 ispitanika s približno jednakom zastupljenošću oba spola (N=267; muški spol vs. N=286; ženski spol). Osnovna obilježja ispitanika prikazana su u Tablici 1.

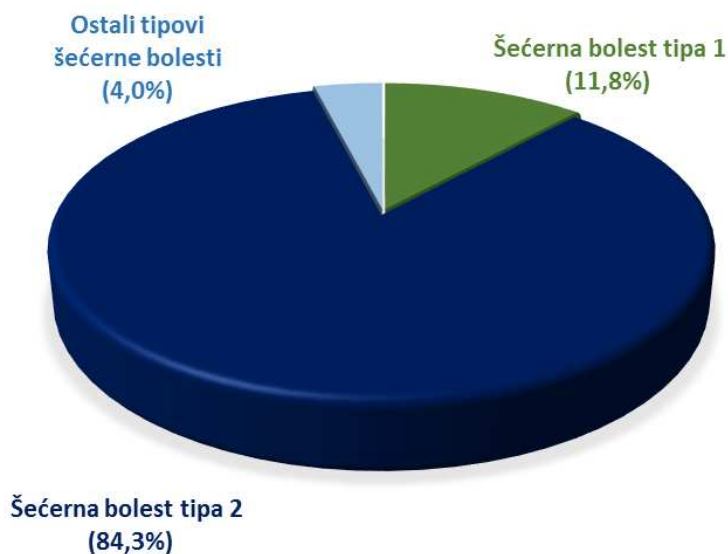
**Tablica 1.** Osnovne značajke ispitanika

Parametar	Ispitanici (N=553)
Dob (god)	63,1±14,3
Trajanje bolesti (god)	13,4±9,9
Visina (cm)	172,2±9,9
Masa (kg)	83,9±17,4
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	28,2±5,2
Opseg struka (cm)	99,9±14,6
HbA1c (%)	7,9±1,8

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija.

**Kratice:** ITM – indeks tjelesne mase, HbA1c – glikozilirani hemoglobin

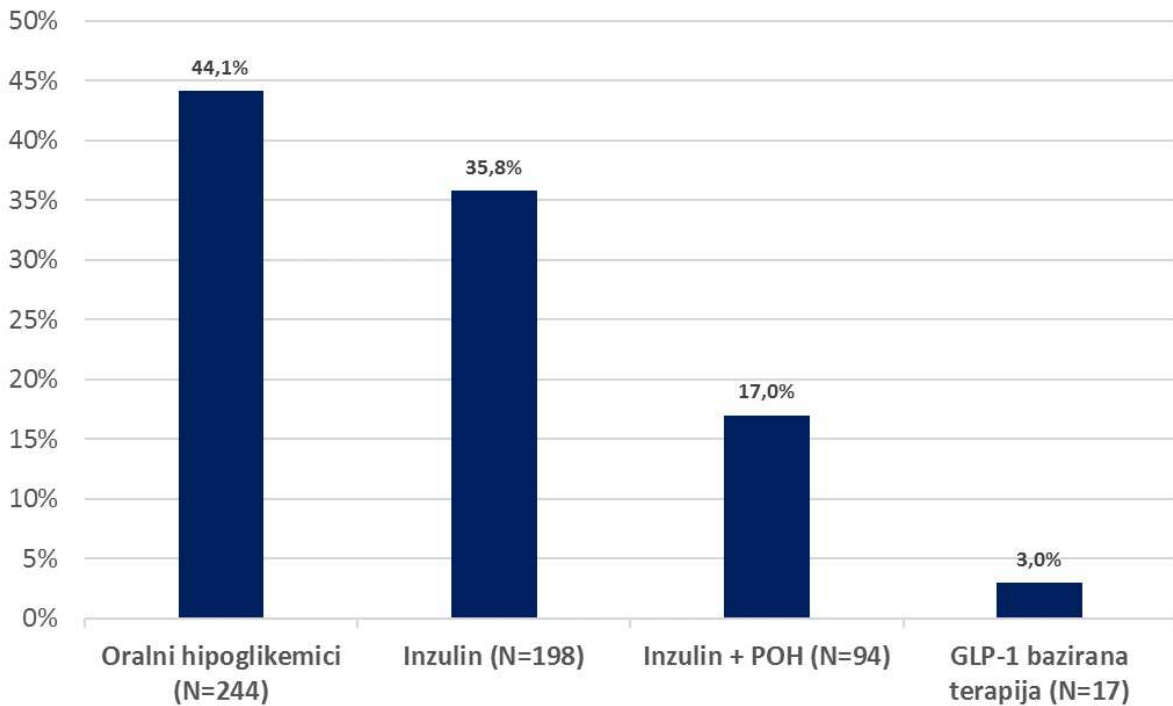
Najveći broj ispitanika boluje od šećerne bolesti tipa 2 (N=466; 84,3%) dok manji dio ispitanika boluje od šećerne bolesti tipa 1 (N=65; 11,8%) i ostalih tipova šećerne bolesti (N=22; 4,0%) (Slika 1).



**Slika 1.** Podjela ispitanika prema tipu šećerne bolesti

## Parametri liječenja

Najveći broj ispitanika je na terapiji oralnim hipoglikemicima (N=244; 44,1%) i inzulinom (N=198; 35,8%), a ostatak ispitanika se liječi kombinacijom inzulina i peroralnih hipoglikemika (N=94; 17,0%) te inkretinskom terapijom (N=17; 3,0%) (Slika 2).

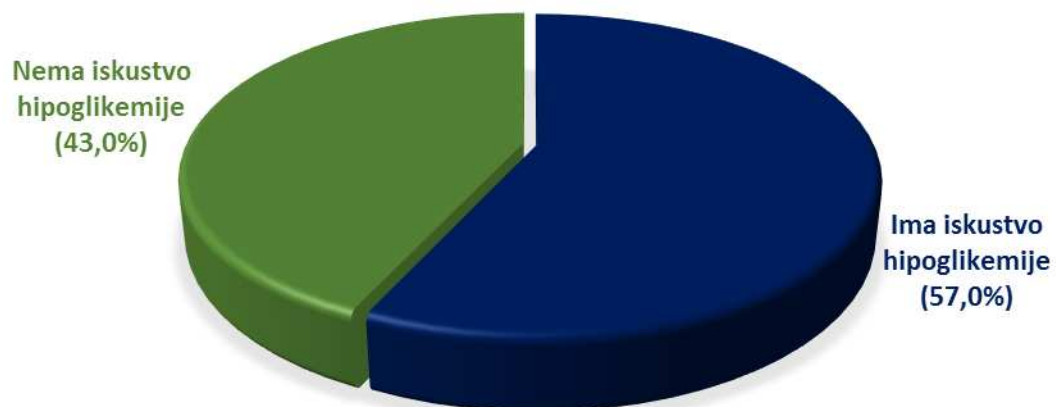


**Slika 2.** Podjela ispitanika prema vrsti terapije

**Kratice:** POH – peroralni hipoglikemici, GLP-1 – glukagon-nalik protein 1analizi

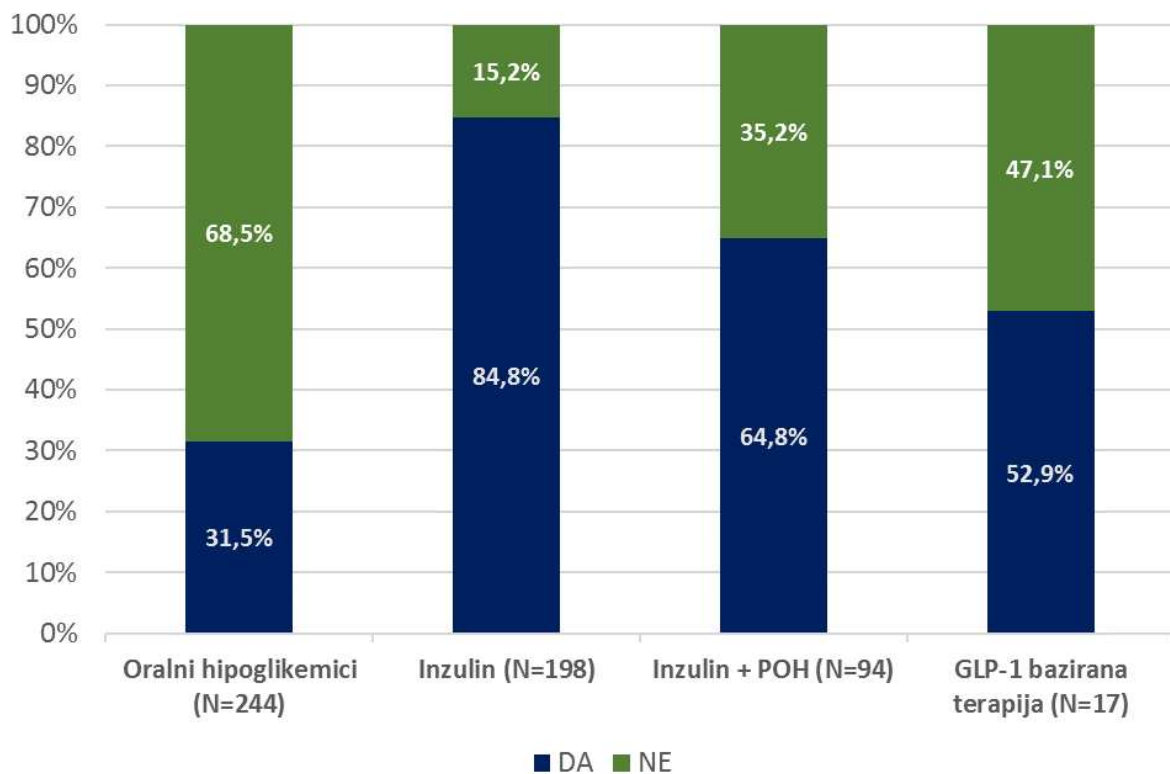
## Hipoglikemije

Većina ispitanika doživjela je barem jednu epizodu hipoglikemije prema zadanim kriterijima (N=315; 57%) (Slika 3), s prosječnom vrijednosti najniže izmjerene glukoze od  $2,52 \pm 0,77$  mmol/L.



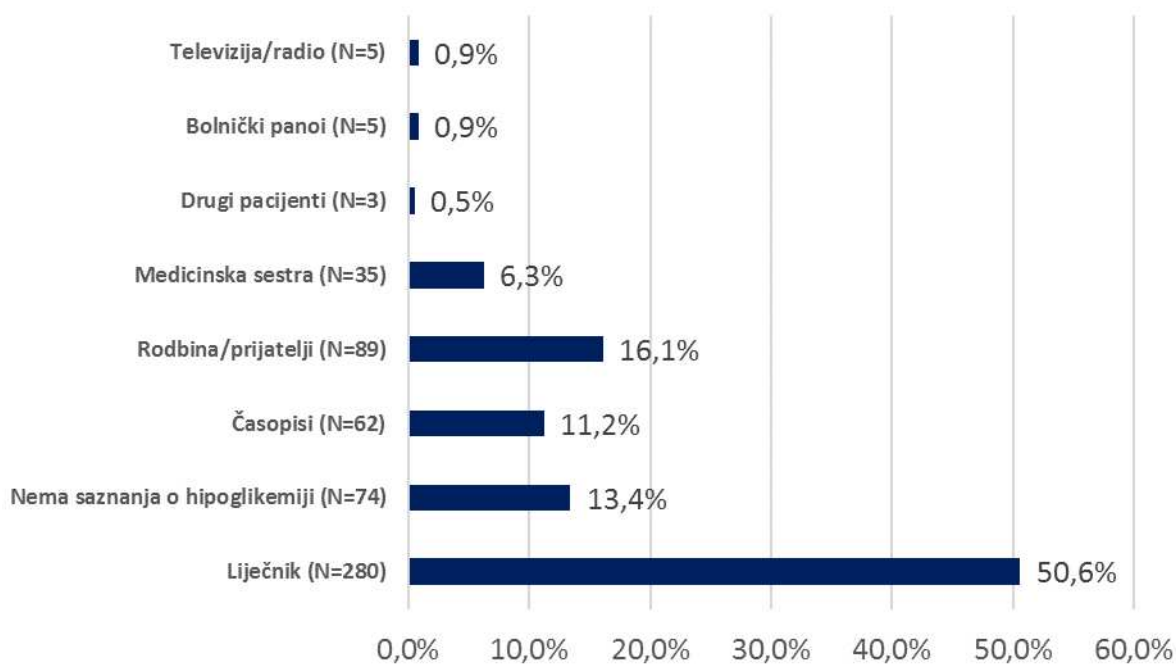
**Slika 3.** Podjela ispitanika prema iskustvu hipoglikemije

Uspoređujući iskustvo hipoglikemije i vrstu terapije, pronađeno je da najmanji udio ispitanika koji su doživjeli barem jednu epizodu hipoglikemije ima skupina ispitanika na peroralnim hipoglikemicima (31,5%), a skupina ispitanika liječenih inzulinom ima najveći udio ispitanika s iskustvom hipoglikemije (84,8%) (P=0,009) (Slika 4). Nadalje, teški oblik hipoglikemije, koji zahtijeva pomoć druge osobe su imala 92 pacijenta (29,2 %), od čega je većina na terapiji inzulinom (N=73; 79,3%).



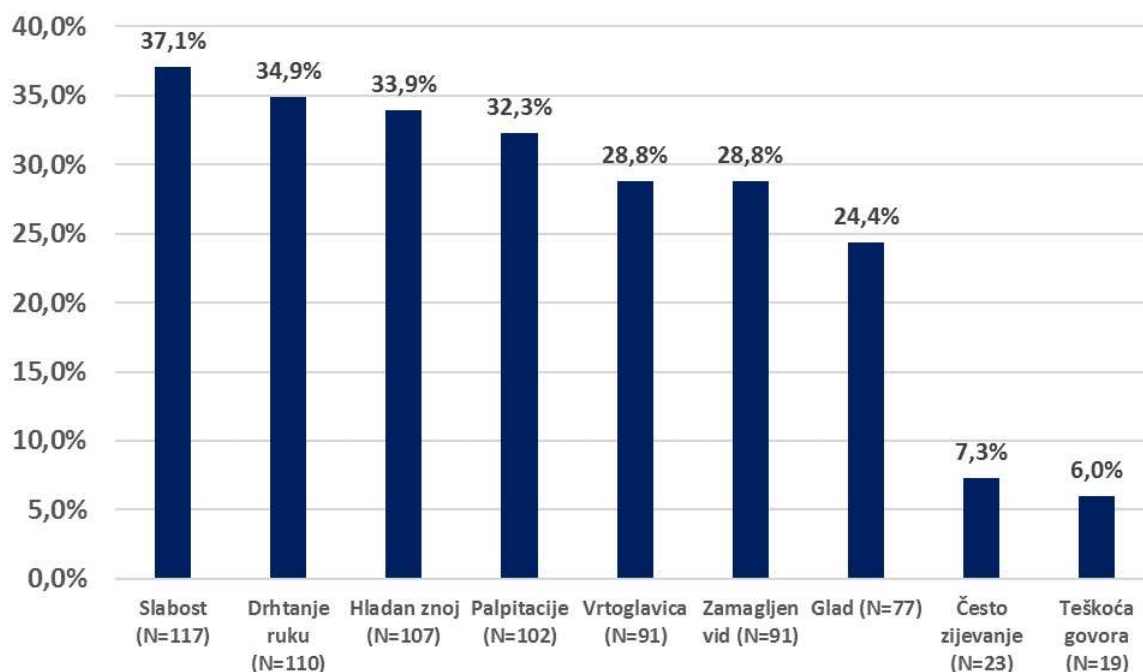
**Slika 4.** Podjela ispitanika prema iskustvu hipoglikemije u odnosu na terapiju  
**Kratice:** POH – peroralni hipoglikemici, GLP-1 – glukagon-nalik protein 1 analozi

Najveći broj ispitanika dobio je informacije o hipoglikemiji od liječnika (N=280; 50,6%) te rodbine i prijatelja (N=89; 16,1%), a čak 74 ispitanika nemaju saznanja o hipoglikemiji (N=74; 13,4%) (Slika 5).



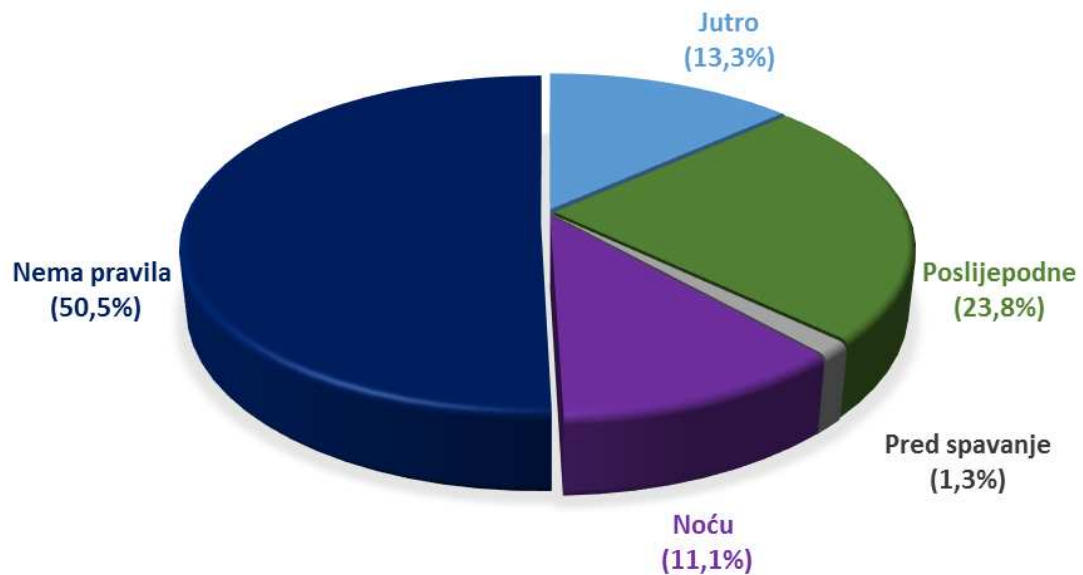
**Slika 5.** Izvori informacija o hipoglikemiji

Najčešći simptom hipoglikemije koji su imali naši pacijenti je slabost (N=117; 37,1%), a slijede drhtanje ruku (N=110; 34,9%), hladan znoj (N=107; 33,9%), palpitacije (N=102; 32,3%), vrtoglavica (N=91; 28,8%), zamagljen vid (N=91; 28,8%), glad (N=77; 24,4%), često zijevanje (N=23; 7,3%) i teškoća govora (N=19; 6,0%) (Slika 6).



**Slika 6.** Najčešći simptomi i znakovi hipoglikemije (N=315)

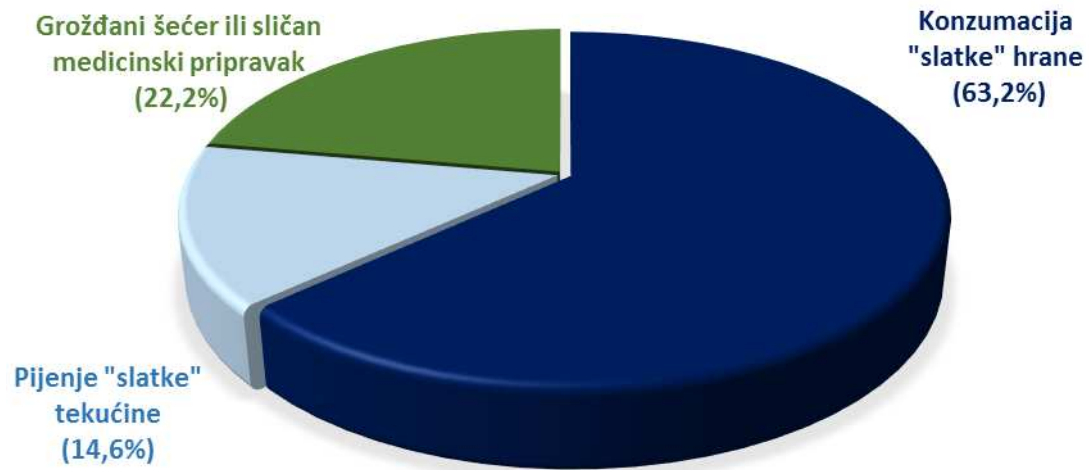
U polovice ispitanika epizode hipoglikemije nemaju pravilo pojavnosti s obzirom na doba dana (N=159; 50,5 %), dok ostatak ispitanika koji ima obrazac pojavnosti najčešće doživljava hipoglikemije u poslijepodnevnim satima (N=75; 23,8 %), ujutro (N=42; 13,3%), noću (N=35; 11,1%) i prije spavanje (N=4; 1,3%) (Slika 7).



**Slika 7.** Doba dana javljanja hipoglikemije (N=315)



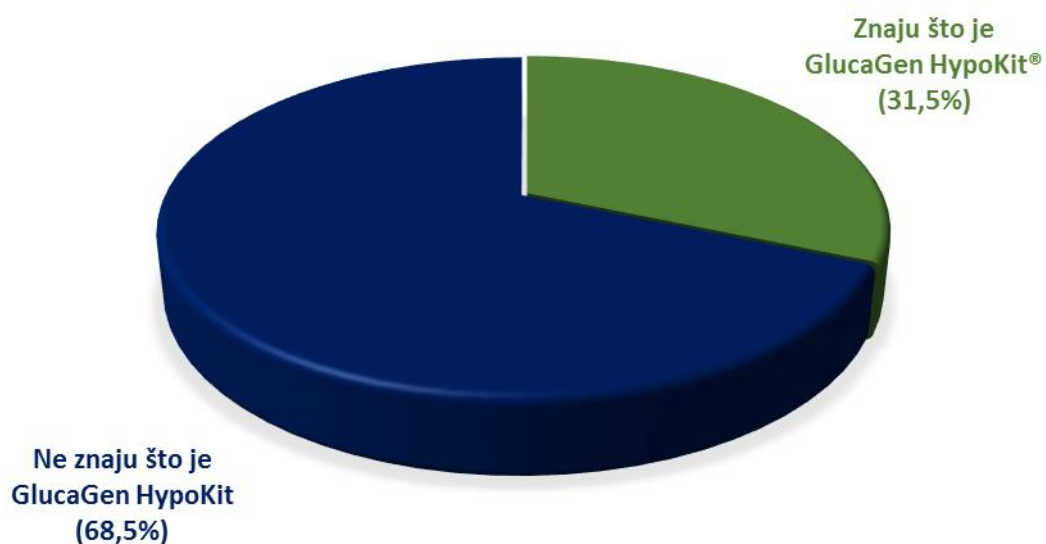
U samoliječenju hipoglikemije najveći broj ispitanika konzumira hranu koju doživljavaju „slatkom“ (N=199; 63,2%), a manji dio ispitanika koristi groždani šećer ili sličan medicinski pripravak (N=70; 22,2%) i pije tekućinu koju doživljavaju „slatkom“ (N=46; 14,6%) (Slika 8).



**Slika 8.** Samoliječenje hipoglikemije (N=315)

## Znanja o liječenju hipoglikemije glukagonom

Saznanja o mogućnosti liječenja hipoglikemije glukagonom (GlucaGen HypoKit®) ima manji dio ispitanika (N=174; 31,5%) (Slika 9), a manji dio ga je upotrijebilo najmanje jednom (N=29; 5,2 %).



**Slika 9.** Raspodjela ispitanika prema znanju o GlucaGen HypoKit®

Nadalje, skupina ispitanika koji nisu doživjeli epizodu hipoglikemije ima statistički značajno manji broj ispitanika koji znaju što je glukagon u odnosu na skupinu ispitanika koji su doživjeli hipoglikemiju (N=20; 8,4% vs. N=154; 48,9%; P<0,001) (Slika 10).



**Slika 10.** Znanje ispitanika o GlucaGen HypoKit® u odnosu na iskustvo hipoglikemije

Nadalje, nije pronađena statistički značajna razlika u znanju o glukagonu u odnosu na razinu izobrazbe ispitanika ( $P=0,153$ ) (Tablica 3).

**Tablica 3.** Povezanost razine izobrazbe ispitanika i znanja o GlucaGen HypoKit®

Znanje pacijenta o GlucaGen HypoKit®	Razina izobrazbe ispitanika				
	NKV	KV	SSS	VŠS	VSS
<b>DA</b>	9 (25,7%)	33 (27,3%)	107 (36,1%)	19 (25,3%)	6 (23,1%)
<b>NE</b>	26 (74,3%)	88 (72,7%)	189 (63,9%)	56 (74,7%)	20 (76,9%)

Podatci su prikazani kao cijeli brojevi i postotci

**Kratice:** NKV – nekvalificirani radnik (osnovna škola), KV – kvalificirani radnik, SSS – srednja stručna sprema, VŠS – viša stručna sprema, VSS – visoka stručna sprema

## **5. RASPRAVA**

Na uzorku ovog istraživanja, većina ispitanika (84,3%) bolovala je od šećerne bolesti tipa 2, gotovo 12% je bolovalo od šećerne bolesti tipa 1 dok su ostali tipovi šećerne bolesti bili zastupljeni sa 4,0%. Prosječni profil bolesnika sa šećernom bolesti u našem uzorku je bio: 63,1 godina starosti s prosječnim trajanjem bolesti od 13,4 godine, indeksom tjelesne mase (ITM) od 28,2 kg/m<sup>2</sup> i prosječnom vrijednost glikiranog hemoglobina (HbA1c) od 7,9%. Ovi podatci se poklapaju sa svjetskim trendovima u kojima je generalno utvrđeno da šećerna bolest tipa 2 ima uvjerljivo veću zastupljenost (>85%) u cjelokupnoj prevalenciji šećerne bolesti (52). Povišeni ITM je etablirani čimbenik metaboličkog i kardiovaskularnog rizika te je ITM>25 kg/m<sup>2</sup> prisutan u više od 75% pacijenata koji imaju šećernu bolest, hipertenziju ili dislipidemiju. Nadalje, velika populacijska istraživanja koja su procjenjivala rizične čimbenike za nastanak šećerne bolesti kao što su SHIELD i NHANES su pokazala da se prosječni ITM bolesnika sa šećernom bolesti kreće između 27, 8 i 28,0 kg/m<sup>2</sup> (53). Prevalencija šećerne bolesti se povećava sa životnom dobi i povećanjem ITM-a, kao što je utvrđeno u mnogim relevantnim istraživanjima (54-56).

Farmakoterapija šećerne bolesti u našem uzorku je bila dominantno bazirana na oralnim hipoglikemicima, potom na inzulinu, dok je gotovo jedna petina ispitanika (17,0%) koristila kombiniranu terapiju inzulinom i peroralnim hipoglikemicima. Terapija bazirana na inkretinima (GLP-1) bila je korištena u 3,0% slučajeva. U vidu ovih rezultata treba naglasiti da terapija ovisi o tipu šećerne bolesti o kojem se radi, dok se u značajnom postotku ona može i preklapati, primjerice, loše regulirana šećerna bolest tipa 2 koji uz peroralnu hipoglikemijsku terapiju zahtijeva i uvođenje inzulina. Recentni podatci iz velikog registra *T1D Exchange Clinic Registry* u SAD-u, pokazali su da je kod terapije šećerne bolesti tipa 1 najčešće korištena bila inzulinska pumpa (60% bolesnika) sa nešto većim udjelom uporabe inzulina asparta u odnosu na inzulina lispro. U korisnika inzulinskih injekcija, inzulina lispro je bio najčešće korišten brzodjelujući inzulina dok je inzulina glargin bio najčešće korišten dugodjelujući inzulina (57). Isto istraživanje je pokazalo da je korištenje oralnih hipoglikemika kao dodataka inzulinu u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 bilo rijetko među svim analiziranim dobnih podskupinama, dok je metformin bio najčešće korišten ne-inzulinski preparat i to samo u 6% populacije starije od 26 godina.

U šećernoj bolesti tipa 2, farmakoterapija i liječenje bolesnika su kompleksni i često suboptimalni te zahtijevaju visoku razinu radnog znanja kliničara, poznavanje stručnih smjernica te terapijskih modaliteta, posebice u situacijama kada i kako uključiti monoterapiju, kombinacijsku terapiju i kompleksne režime inzulina u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2

(58). Veliki problem kod ove skupine bolesnika je nemogućnost postizanja ciljnih vrijednosti HbA1c glikiranog hemoglobina i time posljedično loša regulacija glukoze sa svim komplikacijama i negativnim sistemskim i organskim učincima kronične hiperglikemije (59-61). Podatci iz velikog NHANES registra (2003.-2006. godina) pokazali su da samo 57,1% bolesnika dostiže ciljne vrijednosti HbA1c dok kasniji podatci ukazuju na to da čak 16% bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 nije primalo ikakvu farmakoterapiju (62,63). Različite stručne organizacije, poput Američkog udruženja za šećernu bolest (ADA, *American Diabetes Association*) i Europskog udruženja za istraživanje dijabetesa (EASD, *European Association for Study of Diabetes*) su razvile kliničke smjernice bazirane na medicini utemeljenoj na dokazima koje opisuju odgovarajuće ciljeve i terapijske modaliteta u liječenju hiperglikemije kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 (64,65). ADA/EASD kliničke smjernice preporučuju da je vrijednost HbA1c manja od 7% odgovarajuća za većinu bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2. Stroža kontrola HbA1c sa ciljnim vrijednostima ispod 6,5% se preporučuje za mlađe pacijente i one koji kratko boluju od bolesti, nemaju značajnijih kardiovaskularnih bolesti i kod kojih rizik značajne hipoglikemije nije velik. Većina smjernica se slaže u tome da liječenje treba započeti oralnim hipoglikemikom – metforminom (ukoliko nema kontraindikacija) uz promjene životnog stila (gubitak na tjelesnoj masi, odgovarajuće promjene u prehrani, pojačana fizička aktivnost, itd.) (66-68). Kod bolesnika sa izraženom simptomatologijom šećerne bolesti i visokim vrijednostima glukoze u krvi preporuča se uvođenje inzulinskih pripravaka, sa ili bez dodatnih oralnih agenasa. Dodatak drugog oralnog hipoglikemika, inkretina (terapije bazirane na peptidu sličnom glukagonu, GLP-1 agonistu) ili inzulina se generalno preporuča ukoliko ciljne vrijednosti HbA1c nisu postignute unutar 3 do 6 mjeseci od ordiniranja terapije. Cilj kombinirane terapije je združiti farmakodinamske učinke 2 ili više pripravaka i na taj način dosegnuti ciljne vrijednosti HbA1c. Idealno bi bilo kombinirati 2 različita lijeka s različitim mehanizmima djelovanja, npr. lijek koji će stimulirati sekreciju inzulina i drugi koji će povećati osjetljivost perifernih tkiva na inzulin. Kombinacije koje su česte u kliničkoj uporabi su sulfonilureja sa metforminom, metformin sa inkretinima metformin sa tiazolidinedionima ili sulfonilureja sa tiazolidinedionima. Također, kombinacije tri lijeka ili kompleksni režimi uzimanja inzulina koji se sastoje od višestrukih dnevnih doziranja su također preporučeni i koriste se u terapiji kod bolesnika koji ne dosegnu ciljne vrijednosti sa terapijom baziranom na dva lijeka (65,69).

Inkretinska terapija bazirana na GLP-1 agonistima i inhibitorima dipeptidil peptidaze-4 (DPP-4) je alternativna opcija u terapiji šećerne bolesti tipa 1 i prema rezultatima opsežne

meta-analize pokazala je umjerenu efikasnost u regulaciji glikemije te poželjan profil u smislu gubitka tjelesne mase (70). Inkretini omogućavaju intenzifikaciju smanjenja glukoze na periferiji, smanjuju tjelesnu masu i povezani su sa relativno niskom učestalošću epizoda hipoglikemije (71,72). Inkretini se mogu koristiti kao dodatna terapija, ali i kao startna monoterapija sa dobrim sigurnosnim profilom kod bolesnika s šećernom bolesti tipa 2 (73,74). U našem istraživanju, inkretini su korišteni u 4% bolesnika kao monoterapija što je komparabilno sa svjetskim rezultatima (75,76).

Jatrogena hipoglikemija izaziva rekurentni morbiditet u većine bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 i u mnogih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 te ponekad može imati smrtne posljedice (77,78). Procjena je da se 2-4% smrti bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 može pripisati hipoglikemiji (79). Pod posebnim rizikom za nastanak hipoglikemije su stariji dijabetičari koji koriste uz antidijabetike i drugu konkomitantnu farmakoterapiju (polifarmacija) i samim time češće se mogu naći u stanju jatrogeno izazvane hipoglikemije (80). Klinička slika hipoglikemije je uglavnom karakteristična, posebice kod iskusnih bolesnika s dugim trajanjem bolesti, no neurogeni i neuroglikopenični simptomi hipoglikemije su uglavnom nespecifični i ponekad teški za prepoznati. Hipoglikemija može nastati kao rezultat endogenog ili egzogenog viška inzulina, no međutim najčešće se javlja kao kombinacija apsolutnog ili relativnog viška inzulina i kompromitirane kontraregulacije glukoze u šećernoj bolesti tipa 1 i 2 (81,82). Kada ne bi postojao problem i „barijera“ hipoglikemije, velika većina bolesnika bi mogla imati normalne HbA1c razine za vrijeme cjeloživotnog trajanja bolesti (83).

Manje od polovice ispitanika (43,0%) u analiziranom uzorku je doživjelo najmanje jednu epizodu hipoglikemije dok 57% ispitanika nikada nije doživjelo epizodu hipoglikemije. Velika meta-analiza istraživanja koja su bilježila hipoglikemiju u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2, utvrdila je da je prevalencija najmanje jedne epizode hipoglikemije iznosila 45% za blagu i umjerenu, odnosno 6% za tešku hipoglikemiju (84). U šećernoj bolesti tipa 1, utvrđeno je da je godišnja prevalencija hipoglikemijske epizode koja je zahtijevala intervenciju bila između 30 do 40% sa godišnjom incidencijom od 1,0 do 1,7 epizoda po bolesniku godišnje (85). Navedeni podatci navode da su naši rezultati učestalosti hipoglikemije komparabilni sa svjetskim statističkim pokazateljima. Najveća prevalencija hipoglikemije bila je zabilježena kod onih pacijenata koji su bili liječeni sa inzulinom (50% prevalencija za blage/umjerene, a 21% za teške hipoglikemije), dok je od oralnih hipoglikemika uporaba sulfonilureje pokazala drugu najveću učestalost hipoglikemije (30%



prevalencije umjerenih/blagih hipoglikemija i 5% teških hipoglikemija) (84). Incidencija teške hipoglikemije je češća u šećernoj bolesti tipa 1 u odnosu na šećernu bolest tipa 2 dok je vremenska dužina korištenja inzulina glavni prediktor hipoglikemija u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji koriste inzulin (86). Istraživanje Hendersona i suradnika navodi da u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji su imali inzulin uveden u terapiju, čak 73% je prijavilo barem jedan hipoglikemijski događaj (87).

Nadalje, najveća učestalost hipoglikemije na našem uzorku je bila zabilježena u bolesnika koji su bili na monoterapiji inzulinom i iznosila je 84,8%. Epizode hipoglikemije su najmanje zabilježene u skupini ispitanika koja je koristila oralne hipoglikemike (31,5%), a nakon toga terapiju baziranu na GLP-1 (52,9%) dok je kombinacija inzulina i peroralnih hipoglikemika imala incidenciju hipoglikemije od 64,8%. To se poklapa sa svjetskim istraživanjima jer je utvrđeno da oralna hipoglikemijska terapija ima najniži rizik za izazivanje jatrogene hipoglikemiji, te da je inherentno najveći rizik za istu kod terapije inzulinom te kod kombinacija inzulinske i oralne hipoglikemijske terapije (88-90). Metformin je siguran oralni hipoglikemik koji je rijetko povezan s hipoglikemijom jer nije direktni stimulant sekrecije inzulina – prema nekim istraživanjima rizik hipoglikemije kod korisnika metformina iznosi od 0 do 21%, znatno niže od ostalih antidijabetičkih lijekova (91). Sulfonilureja prema istraživanju Bodmera i suradnika predstavlja gotovo 3 puta veći rizik za izazivanje hipoglikemije u odnosu na metformin (3,73 puta za sulfonilureju vs. 1,42 za metformin) (89). Isto istraživanje je pokazalo da su omjeri rizika za izazivanje hipoglikemije bili uvjerljivo najveći kod korištenja inzulina, a kretali su se između 5,46 puta do čak 7,6 puta u odnosu na terapiju bez inzulina.

U najčešće simptome i znakove hipoglikemije u našem uzorku navedeni su slabost, drhtanje ruku, hladan znoj, palpitacije, vrtoglavica, zamagljen vid i glad dok su najrjeđe opisani često zijevanje i teškoća govora. Ovi rezultati su sukladni svjetskim opažanjima (92,93). Naime, nedavno istraživanje Amina i suradnika koje je proučavalo učestalost različitih simptoma hipoglikemije kod odraslih i dječjih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1 pokazalo je da su najčešći simptomi hipoglikemije kod odraslih bili znojenje, drhtanje ruku, slabost i glad dok su kod djece najčešći simptomi bili slabost, pospanost, drhtanje i glad. Nadalje, promjene u ponašanju (bihevioralni faktori) i opća slabost su značajno više izraženi u djece, u odnosu na odrasle ispitanike u kojih je dominantnija autonomna i neuroglikopenijska komponenta hiperglikemijskog stanja (94). Slično je utvrđeno i u istraživanju Hepburna i sur. koje je pokazalo da su drhtanje, anksioznost, hladan znoj i mučnina značajne sastavnice

autonomne živčane disfunkcije koja se javlja pri hipoglikemijskoj epizodi, dok su se simptomi kao što su vrtoglavica, konfuznost, umor, teškoće u govoru, pospanost i nemogućnost koncentriranja označile kao neuroglikopenijski čimbenik hipoglikemijskog inzulta (95).

Znanje bolesnika sa šećernom bolesti o vlastitoj bolesti je od iznimne važnosti budući da odgovorno i educirano ponašanje učinkovito smanjuje morbiditet i mortalitet u kompleksnom spektru ove bolesti i smanjuje učestalost neželjenih komplikacija. Specifično, znanje o hipoglikemiji kao jednoj od neželjenih posljedica antidijabetičke terapije značajno varira u odnosu na regiju i dio Svijeta u kojem su određena istraživanja provedena. Također, varijacije su velike s obzirom na stupanj socioekonomskog statusa, postignutog obrazovanja i mjesta gdje je istraživanje izvedeno, npr. znanje o vlastitoj bolesti je niže u ruralnim sredinama u odnosu na bolesnike koji se liječe u suvremenim gradskim tercijarnim centrima ili centrima specijaliziranim za šećernu bolest. Istraživanje Sarkara i suradnika je tako pokazalo da je hipoglikemija značajno učestalija u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 koji imaju manju razinu obrazovanosti i znanja o vlastitoj bolesti (DISTANCE istraživanje) (96). U našem istraživanju smo utvrdili da čak 13,4% bolesnika sa šećernom bolesti nije imala nikakva saznanja o hipoglikemiji, dok su najčešće konzultirani izvori informacija o hipoglikemiji bili liječnici (50,6%), rodbina i prijatelji (16,1%), časopisi (11,2%) i medicinske sestre (6,3%). Najrjeđe korišteni izvori informacija o hipoglikemijama bili su televizija i radio, bolnički pano i drugi pacijenti. Istraživanje provedeno u Indiji pokazalo je da je 66,1% pacijenata imalo dobro znanje o hipoglikemijama dok su važne činjenice o ciljnim vrijednostima HbA1c i komplikacijama šećerne bolesti bile poznate samo trećini ispitanika (97). Ovo istraživanje je pokazalo da postoji određeni rascjep u znanju o nekim važnim aspektima hipoglikemije među bolesnicima sa DM tipa 2. Istraživanje Ejegija i suradnika pokazalo je da je većina bolesnika s šećernom bolesti imala zadovoljavajuće znanje o hipoglikemijama, no međutim, manje od 25% ispitanika je znalo što učiniti kada se pojave simptomi koji sugeriraju da se radi o hipoglikemiji (98). Slično istraživanje provedeno u Poljskoj koje je ispitivalo znanje bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 o šećernoj bolesti i pravilnom liječenju šećerne bolesti pokazalo je da je 70% ispitanika znalo o simptomima hipoglikemije i hiperglikemije, 84% je znalo što učiniti i kako reagirati u slučaju hipoglikemijske epizode, no samo 56% je znalo kako reagirati u slučaju hiperglikemije (99). S druge strane, slično ispitivanje u Meksiku je pokazalo da čak 80,6% ispitanika nije znalo prepoznati simptome hipoglikemije (100).

GlucaGen Hypokit® je farmakološki pripravak glukagona koji je namijenjen trenutnoj i hitnoj primjeni u slučaju teške hipoglikemije u osoba koje imaju šećernu bolest, a ostanu bez svijesti (101). Posjedovanje injekcije glukagona koja se obično čuva u hladnjaku predstavlja vrijedno osiguranje za bolesnike koji ostanu bez svijesti zbog deplecije glukoze u krvi, a koje mogu koristiti prijatelji, obitelj, skrbnici ili zdravstveno osoblje u slučaju neželjenog događaja. Naše istraživanje je pokazalo da čak više od dvije trećine ispitanika (68,5%) nije imalo saznanja o GlucaGen Hypokit®-u, dok je 1/3 ispitanika bila upoznata s navedenim pripravkom. Istraživanje koje je provedeno na uzorku bolesnika sa DM tipa 1 pokazalo je da je 83% pacijenata bilo upoznato s glukagonskim kitom, no samo ih je 60% imalo taj kit kod kuće. Nadalje, kod onih koji su imali hipoglikemijsku epizodu, glukagon im je bio administriran u samo 19% slučajeva (102). U našem istraživanju se radi o miješanom uzorku dijabetičara, koji uključuje DM tipa 1 i DM tipa 2 te specijalne oblike šećerne bolesti, te je samim time naš dobiveni rezultat zbiran i generaliziran na cjelokupnu populaciju bolesnika s šećernom bolesti. No u svakom slučaju, možemo zaključiti da je znanje o hitnoj uporabi glukagona u našem uzorku nezadovoljavajuće te su potrebni dodatni edukacijski naponi da se ovaj procijep u znanju što je više moguće smanji. To posebno vrijedi za bolesnike sa DM tipa 1 i bolesnike sa DM tipa 2 koji u kombiniranoj terapiji koriste i inzulin. S obzirom na razinu izobrazbe ispitanika i znanje o GlucaGen Hypokit®-u, najviše ispitanika koje je znalo o istom zabilježeno je u skupini ispitanika sa srednjom stručnom spremom (SSS) dok su ispitanici sa visokom stručnom spremom (VSS) imali najmanje znanja. No ovdje treba istaknuti da su ispitanici sa SSS-om činili većinsku populaciju po obrazovnom statusu (53,5%) dok je, primjerice, ispitanika sa VSS-om bilo ispod 5% u ukupnom obrađenom uzorku.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Pronađena je visoka prevalencija (57%) ispitanika koji su imali epizodu hipoglikemije najmanje jednom u životu.
2. Najmanji udio ispitanika koji su imali hipoglikemiju je na terapiji oralnim hipoglikemicima (31,5%), dok je najveći udio na terapiji inzulinom (84,8%).
3. Većina ispitanika (50,6%) je informacije o hipoglikemiji primila od svog liječnika, a velik je udio i onih koji nemaju nikakvih saznanja o hipoglikemiji (13,4%).
4. U samoliječenju hipoglikemije najveći broj ispitanika konzumira hranu koju doživljavaju „slatkom“ (63,2%), a manji dio ispitanika koristi groždani šećer ili sličan medicinski pripravak (22,2%).
5. Malen udio ispitanika (31,5%) ima saznanja o mogućnosti liječenja hipoglikemije glukagonom.
6. Ispitanici koji su doživjeli hipoglikemiju su statistički značajno više znali o prednostima liječenja glukagonom u odnosu na one koji nisu.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Kokić S. Patofiziologija šećerne bolesti tipa 2. U: Tičinović Kurir T i sur. Patofiziologija endokrinopatija. Split: Redak; 2013. str. 61-75.
2. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgrad Med J.* 2016;92:63-9.
3. Samsom M, Trivedi T, Orekoya O, Vyas S. Understanding the importance of gene and environment in the etiology and prevention of type 2 diabetes mellitus in high-risk populations. *Oral Health Case Rep.* 2016;2(1):112.
4. Ženeva: Svjetska zdravstvena organizacija. [Internet] [citirano 15. 9. 2017.] Dostupno na: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf?ua=1).
5. IDF diabetes atlas - 7th edition [Internet]. IDF diabetes atlas - key messages. [citirano 25. 8. 2017]. Dostupno na: <http://www.diabetesatlas.org/key-messages.html>.
6. Tao L, Wilson EC, Wareham NJ, Sandbaek A, Rutten GE, Lauritzen T, i sur. Cost-effectiveness of intensive multifactorial treatment compared with routine care for individuals with screen-detected Type 2 diabetes: analysis of the ADDITION-UK cluster-randomized controlled trial. *Diabet Med.* 2015;32(7):907-19.
7. Sarpong EM, Bernard DM, Miller GE. Changes in pharmaceutical treatment of diabetes and family financial burdens. *Med Care Res Rev.* 2012;69(4):474-91.
8. Waldeyer R, Brinks R, Rathmann W, Giani G, Icks A. Projection of the burden of type 2 diabetes mellitus in Germany: a demographic modelling approach to estimate the direct medical excess costs from 2010 to 2040. *Diabet Med.* 2013;30(8):999-1008.
9. Mandal MDDA. History of diabetes [Internet]. News-Medical.net. 2017. [citirano 25. 8. 2017]. Dostupno na: <https://www.news-medical.net/health/History-of-Diabetes.aspx>
10. Tuchman AM. History of diabetes. *MD Advis.* 2013;6(1):8-13.
11. Đelmiš J. Gestacijski dijabetes. Đelmiš J, Ivanišević M, Metelko T, i sur, ur. *Dijabetes u žena.* Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 325-32.
12. Škrabić V. Patofiziologija šećerne bolesti tipa 1. U: Tičinović Kurir T i sur, ur. *Patofiziologija endokrinopatija.* Split: Redak; 2013. str. 49-60.
13. Rumbolt Z. Šećerna bolest i otkloni mijene ugljikohidrata. U: Ivančević Ž i sur, ur. *MSD priručnik dijagnostike i terapije.* Split: Placebo; 2010. str. 1274-95.

14. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet*. 2001;358:221-9.
15. Atkinson MA, Macoaren NK. Mechanisms of disease: the pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1994;46:1701-10.
16. Scheen AJ. Pathophysiology of type 2 diabetes. *Acta Clin Belg*. 2003;58(6):335-41.
17. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2012;35:S64-71.
18. Inzucchi S. Diagnosis of diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(6):542-50.
19. Kokić S. Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix*. 2009;15:90-8.
20. Ivanišević M. Mrežnica. Ivanišević M i sur.. U: *Oftalmologija*. Split: Redak; 2015. str. 153-74.
21. Haneda M, Utsunomiya K, Koya D, Babazono T, Moriya T, Makino H, i sur. A new classification of diabetic nephropathy 2014: a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2015;19:1-5.
22. Vinik AI, Nevoret ML, Casellini C, Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42:747-87.
23. Carpenter MW, Coustan DR: Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;144:768-73.
24. Feo PD, Schwarz P. Is physical exercise a core therapeutical element for most patients with type 2 diabetes? *Diabetes Care*. 2013;36:S149-54.
25. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
26. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, i sur. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2001;344:1343-50.
27. Horton ES. Role and management of exercise in diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1988;11:201-11.



28. Nolte MS. Hormoni gušterače i lijekovi za liječenje šećerne bolesti.. Katzung BG, Maters SB, Trevor AJ, ur. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 727-52.
29. Ter Braak EW, Woodworth JR, Bianchi R, Cerimele B, Erkelens DW, Thijssen JH, i sur. Injection site effects on the pharmacokinetics and glucodynamics of insulin lispro and regular insulin. *Diabetes Care*. 1996;19(12):1437-40.
30. Puttagunta AL, Toth EL. Insulin lispro (Humalog), the first marketed insulin analogue: indications, contraindications and need for further study. *CMAJ*. 1998;158:506-11.
31. Reutrakul S, Weoblewski K, Brown RL. Clinical use of U-500 regular insulin: review and meta-analysis. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6:412-20.
32. Hermansen K, Fontaine P, Kukolja KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) vs. traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47:622-9.
33. Swinnen SG, Hoekstra JB, DeVries JH. Insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32:S253-9.
34. Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T. Time action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care*. 2000;23(5):644-9.
35. Plank J, Bodenlenz M, Sinner F, Magnes C, Görzer E, Regittnig W, i sur. A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long acting insulin analog detemir. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1107-12.
36. Brietzke SA. Oral antihyperglycemic treatment options for type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am*. 2015;99:87-106.
37. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999;281(21):2005-12.

38. Gu S, Shi J, Tang Z, Sawhney M, Hu H, Shi L, i sur. Comparison of glucose lowering effect of metformin and acarbose in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0126704.
39. Andrianesis V, Glykofridi S, Doupis J. The renal effects of SGLT2 inhibitors and a mini-review of the literature. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2016;7:212-28.
40. Ferrannini E, Ramos S, Salsali A, Tang W, List J. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Diabetes Care*. 2010;33:2217-24.
41. Rosenstock J, Seman L, Jelaska A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, i sur. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15:1154-60.
42. Lind M, Matsson PO, Linder R, Svenningsson I, Jørgensen L, Ploug UJ, i sur. Clinical effectiveness of liraglutide vs sitagliptin on glycemic control and body weight in patients with type 2 diabetes: a retrospective assessment in Sweden. *Diabetes Ther*. 2016;7:321-33.
43. Gale EA. Smoke or fire? Acute pancreatitis and the liraglutide trials. *Diabetes Care*. 2015;38:948-50.
44. Krnić M. Patofiziologija akutnih komplikacija šećene bolesti. U: Tičinović Kurir T i sur, ur. *Patofiziologija endokrinopatija*. Split: Redak; 2013. str. 61-75.
45. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, i sur. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1384-95.
46. Cryer PE. *Hypoglycemia in diabetes: Pathophysiology, prevalence, and prevention*. 3rd edition. Alexandria: American Diabetes Association; 2016.
47. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50(6):1140-7.
48. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, i sur. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):709-28.

49. Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2086-91.
50. Holstein A, Egberts EH. Risk of hypoglycemia with oral antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003;111:405-14.
51. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, i sur. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med*. 2005;22(6):749-55.
52. Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)*. 2014;42(12):698-702.
53. Bays HE, Chapman RH, Grandy S. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys. *Int J Clin Pract*. 2007 May;61(5):737-47.
54. Choi BC, Shi F. Risk factors for diabetes mellitus by age and sex: results of the National Population Health Survey. *Diabetologia*. 2001;44(10):1221-31.
55. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2014;37:S81-S90.
56. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016;387(10027):1513-30.
57. Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, DiMeglio LA, i sur. Current state of type 1 diabetes treatment in the US: updated data from the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes care*. 2015;38(6):971-8.
58. Molitch ME. Current state of type 2 diabetes management. *Am J Manag Care*. 2013;19:S136-42.
59. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, i sur. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-12.

60. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-39.
61. Papatheodorou K, Papanas N, Banach M, Papazoglou D, Edmonds M. Complications of diabetes 2016. *J Diabetes Res*. 2016;2016:6989453.
62. Cheung BM, Ong KL, Cherny SS, Sham PC, Tso AW, Lam KS. Diabetes prevalence and therapeutic target achievement in the United States, 1999 to 2006. *Am J Med*. 2009;122(5):443-53.
63. Stark Casagrande S, Fradkin JE, Saydah SH, Rust KF, Cowie CC. The Prevalence of Meeting A1C, Blood Pressure, and LDL Goals Among People With Diabetes, 1988–2010. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2271-9.
64. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes*. 2016;34(1):3-21.
65. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-79.
66. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017. doi: 10.1007/s00125-017-4336-x. [Epub ahead of print]
67. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-79.
68. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes care*. 2009;32(1):193-203.
69. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR, Group UPDS. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA*. 1999;281(21):2005-12.

70. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;298(2):194-206.
71. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, Bergenstal RM, Sherwin RS, Buse JB. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits. *Diabetes Care*. 2010;33(2):428-33.
72. Kawanami D, Matoba K, Sango K, Utsunomiya K. Incretin-based therapies for diabetic complications: basic mechanisms and clinical evidence. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8). pii: E1223.
73. Tibaldi JM. Incorporating Incretin-based therapies into clinical practice for patients with type 2 diabetes. *Adv Ther*. 2014;31(3):289-317.
74. Nelson P, Poon T, Guan X, Schnabel C, Wintle M, Fineman M. The incretin mimetic exenatide as a monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2007;9(4):317-26.
75. Cernea S. The role of incretin therapy at different stages of diabetes. *Rev Diabet Stud*. 2011;8(3):323-38.
76. Nauck MA, Vardarli I. Comparative evaluation of incretin-based antidiabetic medications and alternative therapies to be added to metformin in the case of monotherapy failure. *J Diabetes Investig*. 2010;1(1-2):24-36.
77. Frier BM. Morbidity of hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;65:S47-52.
78. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes care*. 2010;33(6):1389-94.
79. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR, et al. The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1999;16(6):466-71.
80. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med*. 1997;157(15):1681-6.

81. Briscoe VJ, Davis SN. Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetes: Physiology, Pathophysiology, and Management. *Clin Diabetes*. 2006;24(3):115-21.
82. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. *Diabetes*. 2005;54(12):3592-601.
83. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and Type II diabetes. *Diabetologia*. 2002;45(7):937-48.
84. Edridge CL, Dunkley AJ, Bodicoat DH, Rose TC, Gray LJ, Davies MJ, i sur. Prevalence and incidence of hypoglycaemia in 532,542 people with type 2 diabetes on oral therapies and insulin: a systematic review and meta-analysis of population based studies. *PLoS One*. 2015;10(6):e0126427.
85. McCrimmon RJ, Sherwin RS. Hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2010;59(10):2333-9.
86. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant R, i sur. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. *Diabet Med*. 2005;22(6):749-55.
87. Henderson JN, Allen KV, Deary IJ, Frier BM. Hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. *Diabet Med*. 2003;20(12):1016-21.
88. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*. 2010;303(14):1410-8.
89. Bodmer M, Meier C, Krähenbühl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2086-91.
90. Holstein A, Egberts EH. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2003;111(7):405-14.
91. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, i sur. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2007;147(6):386-99.

92. Cryer PE. Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28(3):495-500.
93. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1902-12.
94. Amin A, Lau L, Crawford S, Edwards A, Pacaud D. Prospective Assessment of Hypoglycemia Symptoms in Children and Adults with Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes.* 2015;39:26-31.
95. Hepburn DA, Deary IJ, Frier BM, Patrick AW, Quinn JD, Fisher BM. Symptoms of acute insulin-induced hypoglycemia in humans with and without IDDM. Factor-analysis approach. *Diabetes Care.* 1991;14(11):949-57.
96. Sarkar U, Karter AJ, Liu JY, Moffet HH, Adler NE, Schillinger D. Hypoglycemia is more common among type 2 diabetes patients with limited health literacy: the diabetes study of northern california (DISTANCE). *J Gen Intern Med.* 2010;25(9):962-8.
97. Shriram V, Mahadevan S, Anitharani M, Jagadeesh NS, Kurup SB, Vidya TA, i sur. Knowledge of hypoglycemia and its associated factors among type 2 diabetes mellitus patients in a Tertiary Care Hospital in South India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(3):378-82.
98. Ejegi A, Ross AJ, Naidoo K. Knowledge of symptoms and self-management of hypoglycaemia amongst patients attending a diabetic clinic at a regional hospital in KwaZulu-Natal2016.
99. Filip R, Lewandowska A, Szczepankiewicz M, Majda B. State of patients' knowledge about treatment and proceedings in type 2 diabetes. *Ann Agric Environ Med.* 2014;21(2):359-63.
100. Carrillo-Alarcón L, López-López E, López-Carbajal M, Ortiz M, Ponce-Montern H. Level of knowledge in patients with type 2 diabetes mellitus and its relationship with glycemic levels and stages of grief according to Kübler-Ross. *J Diabetes Metab.* 2015;6(495):2.
101. Harrism G, Diment A, Sulway M, Wilkinson M. Glucagon administration – underevaluated and undertaught. *Practical Diabetes International.* 2001;18(1):22-5.

102. Yanai O, Phillip M, Harman I, Elitzur-Leiberman E, Pilpel D. IDDM patients' opinions on the use of glucagon emergency kit in severe episodes of hypoglycaemia. *Pract Diabetes Int.* 1997;14(2):40-2.



## **8. SAŽETAK**

**Uvod:** Šećerna bolest je kronična i kompleksna bolest u kojoj uspjeh kontroliranja u velikoj mjeri ovisi o mogućnosti pacijenta u pridržavanju terapije i modifikacije životnog stila. Pacijentovo znanje o hipoglikemiji stoga bitno doprinose boljoj kontroli bolesti. Glavni cilj istraživanja bio je istražiti prevalenciju, znanje i stavove o hipoglikemiji među ispitanicima sa šećernom bolesti.

**Ispitanici i metode:** Ukupno 553 pacijenta sa šećernom bolesti (srednje dobi od 63,1 godina, oba spola podjednako zastupljena), s trajanjem bolesti od najmanje dvije godine su uključeni u istraživanje. Svi uključeni ispitanici su liječeni u Regionalnom centru za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Kliničkog bolničkog centra Split, te su ispunili upitnik koji je ispitao njihovo znanje i stavove o dijabetesu i hipoglikemiji.

**Rezultati:** Prosječna HbA1C vrijednost u ispitivanoj populaciji je bila 7,95%, s prosječnim trajanjem bolesti od 13,4 godine. Većina pacijenata je imala šećernu bolest tipa 2 (N=466, 84,2%), 11,8% pacijenata (N=65) je imala šećernu bolest tipa 1, dok su ostale oblike šećerne bolesti imali 4,0% pacijenata (N=22). Približno polovina pacijenata je bila na terapiji oralnim hipoglikemicima (N=244, 44,1%), 35% (N=198) na inzulinskoj terapiji, a 17% (N=94) je primalo kombinaciju inzulina i oralnih hipoglikemijskih lijekova. Većina pacijenata (57%, N=315) je iskusilo najmanje jednu epizodu hipoglikemije, dok je 29,2% (N=92) ispitanika imalo epizodu hipoglikemije koja je zahtijevala pomoć druge osobe i to je bilo uglavnom povezano s inzulinskom monoterapijom. Polovina pacijenata (N=280, 50,6%) dobila je informacije o hipoglikemiji od svog liječnika, 16,1% (N=89) od svoje obitelji, 11,2% (N=62) iz različitih časopisa, a 13,4% (N=74) pacijenata nisu znali ništa o hipoglikemiji. Najčešći simptomi hipoglikemije bili su slabost (N=117), drhtanje ruku (N=110) i hladni znoj (N=107), te polovini pacijenata (N=159) nije bilo pravila u vremenu nastanka hipoglikemije. Manje od jedne trećine (N=174, 31,5%) ispitanika imalo je odgovarajuće znanje o uporabi glukagona u slučaju teške hipoglikemije. Pacijenti koji su doživjeli hipoglikemiju imali su znatno bolje znanje o glukagonu od pacijenata koji nisu imali hipoglikemiju (N=154, 48,9% naprema N=20, 8,4%,  $P < 0,001$ ). Glukagon je upotrijebilo barem jednom 5,2% (N=29) ispitanika.

**Zaključak:** Pronađena je visoka prevalencija hipoglikemije među ispitivanom populacijom, a razina znanja o hipoglikemiji i uporabi glukagona nije bila zadovoljavajuća. S obzirom na rizike povezane s hipoglikemijom, treba naglasiti važnost preventivnih mjera i daljnjih obrazovnih programa za poboljšanje pružanja zdravstvene skrbi i samoupravljanja bolesnika s šećernom bolesti.

## **9. SUMMARY**

## **Title: The prevalence and assessment of knowledge and attitudes about hypoglycemia in patients with diabetes**

**Introduction:** Diabetes mellitus (DM) is a chronic and complex disease and the success of DM management largely depends upon a patient's self-ability to comply with medication regimen and lifestyle modifications. Patient education and knowledge about hypoglycemia is therefore important in contribution to the patient's awareness and better control of the disease. The main goal of the study was to explore prevalence, knowledge and attitudes about hypoglycemia among enrolled diabetic patients.

**Subjects and methods:** A total of 553 diabetic patients (mean age  $63.1 \pm 14.3$  years, both gender equally represented) with a duration of the disease of at least 2 years were consecutively enrolled. All the included patients were treated at the Diabetes Center at University Hospital of Split (Split, Croatia), and have completed a questionnaire that assessed their knowledge and attitudes regarding diabetes and hypoglycemia.

**Results:** The average HbA1c value in the studied population was 7.95% with the average duration of disease of 13.4 years. Most patients had type 2 DM (N=466, 84.2%), 11.8% patients (N=65) had type 1 DM while other types of diabetes comprised 4.0% (N=22). Nearly half of the patients were on oral hypoglycemic therapy (N=244, 44.1%), 35% (N=198) on insulin therapy, and 17% (N=94) received combination of insulin and oral hypoglycemic agents. The majority of patients (57%, N=315) experienced at least one episode of hypoglycemia while 29.2% (N=92) of patients had a hypoglycemic episode that required a help from another person and this was highly associated with insulin monotherapy. Half of the patients (N=280, 50.6%) received information about hypoglycemia from their doctor, 16.1% (N=89) from their family, 11.2% (N=62) from various magazines, while 13.4% (N=74) of patients reported not having any knowledge about hypoglycemia. Most frequent hypoglycemia symptoms were weakness (N=117), tremulousness (N=110) and cold sweat (N=107), and there was not any order in hypoglycemia occurrence time in half of the patients (N=159). Less than one-third (N=174, 31.5%) of patients had an adequate knowledge about emergent glucagon kit usage in case of severe hypoglycemia. Group which experienced hypoglycemia had significantly better knowledge about glucagon use than group that hadn't had hypoglycemia (N=154, 48.9% vs. N=20, 8.4%;  $P < 0.001$ ).

**Conclusion:** We found a high prevalence of hypoglycemia among the examined population, and the level of knowledge about hypoglycemia and the usage of glucagon were unsatisfactory. Considering the risk associated with hypoglycemia, preventive measures and

further educational programs must be emphasized for improvement of health care delivery and self-management of diabetic patients.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**OSOBNI PODATCI:**

Ime i prezime: Ivan-Krešimir Lizatović

Datum i mjesto rođenja: 04.03.1992., Zagreb

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Kumrovečka 2, Dugo Selo

E-mail: lizatovic.i.k@gmail.com

**ŠKOLOVANJE:**

1999.-2007. Osnovna škola Augusta Harambašića

2007.-2011. Treća gimnazija Zagreb

2011.-2017. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet

**DOSADAŠNJE AKTIVNOSTI:**

2011.-2015. član Studentskog zbora i predstavnik godine u Fakultetskom vijeću Medicinskog fakulteta u Splitu

2012.-2014. pravobranitelj Medicinskog fakulteta Split

2014.-2015. član Povjerenstva za unutarnju prosudbu sustava osiguranja kvalitete

2015.-2017. član Etičkog povjerenstva

2016.-2017. studentski urednik fakultetskog časopisa "Glasnik"

**OSOBNNE VJEŠTINE I OSPOSOBLJENOST:**

Aktivno se služim njemačkim i engleskim jezikom

Vozač B kategorije