

Karakteristike i terapija hospitaliziranih bolesnika sa šećernom bolešću

Bačić, Pjero

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:171:627999>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-26**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Pjero Bačić

**KARAKTERISTIKE I TERAPIJA HOSPITALIZIRANIH BOLESNIKA SA
ŠEĆERNOM BOLEŠĆU**

Diplomski rad

Akadska godina:

2023./2024.

Mentor:

prof. dr. sc. Tina Tičinović Kurir

Split, srpanj 2024.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Definicija i podjela šećerne bolesti	2
1.2. Epidemiologija.....	4
1.3. Etiopatogeneza.....	5
1.4. Uzroci hospitalizacije.....	8
1.5. Klinička slika i dijagnoza.....	9
1.6. Akutne komplikacije.....	11
1.6.1. Hipoglikemijska koma	11
1.6.2. Dijabetička ketoacidoza i hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje.....	13
1.7. Kronične komplikacije.....	17
1.7.1. Makrovaskularne komplikacije.....	17
1.7.2. Mikrovaskularne komplikacije	19
1.8. Liječenje šećerne bolesti	21
1.8.1. Nefarmakološko liječenje	21
1.8.2. Inzulinska terapija.....	22
1.8.3. Neinzulinski hipoglikemici	25
1.8.4. Liječenje šećerne bolesti tip 2.....	27
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	29
2.1. Cilj istraživanja	30
2.2. Hipoteze	30
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	31
3.1. Ustroj istraživanja	32
3.2. Ispitanici.....	32
3.3 Postupci i metode.....	32
3.4. Statistička obrada podataka.....	33
4. REZULTATI.....	34
5. RASPRAVA	39
6. ZAKLJUČCI.....	42
7. LITERATURA	44
8. SAŽETAK	58
9. SUMMARY	60
10. ŽIVOTOPIS.....	62

ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Tini Tičinović Kurir dr.med. na iznimnoj i nesebičnoj pomoći tijekom izrade ovog diplomskog rada i studiranja.

Hvala mojim prijateljima koji su bili uz mene sve vrijeme obrazovanja i razvoja. S njima je ovaj trnoviti put postao predivan i nezaboravan.

Na kraju, veliko hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci tijekom cjelokupnog razvoja u životu pružajući svu potrebnu snagu, motiv i ljubav da budem najbolja verzija sebe.

POPIS KRATICA

DM – šećerna bolest (engl. *Diabetes mellitus*)

T1DM – tip 1 šećerne bolesti

T2DM – tip 2 šećerne bolesti

GUK – glukoza u krvi

HLA – sustav humanog leukocitnog antigena (engl. *human leukocyte antigen*)

ICA – protutijela na Langerhansove otočiće (engl. *islet cells antibodies*)

GAD – protutijela na glutamičku kiselu dekarboksilazu (engl. *glutamic acid decarboxylase*)

IA2 – protutijela na tirozin fosfatazu (engl. *islet cell antigen-2*)

IAA – protutijela na inzulin (engl. *insulin associated antibodies*)

ZnT8 – protutijela na cinkov transporter 8 (engl. *zinc transporter isoform 8*)

DKA – dijabetička ketoacidoza

HHS – hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje

GDM – gestacijska šećerna bolest

MODY – Adultni oblik šećerne bolesti u mladoj dobi (engl. *Maturity-onset diabetes of the Young*)

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

IGT - poremećena tolerancija glukoze (engl. *impaired glucose tolerance*)

CVB – Cocksackie B virus

SCFA – kratko lančane masne kiseline (engl. *Short chain fatty acids*)

BMI – Indeks tjelesne mase (engl. *Body mass index*)

LDL – Lipoproteini male gustoće (engl. *Low Density Lipoproteins*)

CVD – kardiovaskularne bolesti (engl. *Cardiovascular diseases*)

CKD - kronična bolest bubrega (engl. *Chronic kidney disease*)

OGTT – Oralni test tolerancije na glukozu (engl. *Oral Glucose Tolerance Test*)

HbA1c – Hemoglobin A1c

ADA – Američko dijabetološko društvo (engl. *American Diabetes Association*)

CGM – kontinuirano monitoriranje glukoze (engl. *Continuous glucose monitoring*)

SGLT2 – Inhibitori kotransportera za natrij i glukozu (engl. *sodium-glucose cotransporter 2*)

PAD - Periferna arterijska bolest (engl. *Peripheral arterial disease*)

ABI - indeks gležanj-lakat (engl. *Ankle brachial index*)

CHD – koronarna srčana bolest (engl. *Coronary heart disease*)

ASCVD – aterosklerotska kardiovaskularna bolest (engl. *Atherosclerotic cardiovascular disease*)

DSPN - distalna simetrična polineuropatija (engl. *Distal sensory polyneuropathy*)

CAN –autonomna kardiovaskularna neuropatija (engl. *Cardiovascular autonomic neuropathy*)

DR - Dijabetička retinopatija (engl. *Diabetic retinopathy*)

DKD - Dijabetička bolest bubrega (engl. *Diabetic kidney disease*)

eGFR – Procijenjena brzina glomerulne filtracije (engl. *Estimated glomerular filtration rate*)

ACR - omjer albumina i kreatinina (engl. *Albumin to creatinine ratio*)

ACE – angiotenzin konvertirajući enzim

NPH – Regularni humani inzulin s protaminom (engl. *Natural Protamine Hagedorn*)

RAA – brzodjelujući analozi inzulina (engl. *Rapid acting analogs*)

CSII-kontinuirana potkožna infuzija inzulina (engl. *Continuous subcutaneous insulin infusion*)

GLP-1 RA –Agonisti receptora glukagonu sličnog peptida (engl. *glucagon like peptide 1 receptor agonist*)

DPP-4 - dipeptidil peptidaza 4 (engl. *Dipeptidyl peptidase 4*)

BIS – Bolnički informacijski sustav

KBC – Klinički bolnički centar

NOAK – Novi oralni antikoagulansi

1. UVOD

1.1. Definicija i podjela šećerne bolesti

Šećerna bolest (lat. *Diabetes mellitus* - DM) skupina je metaboličkih poremećaja metabolizma ugljikohidrata u kojima se glukoza nedovoljno iskorištava kao izvor energije te prekomjerno stvara procesima glukoneogeneze i glikogenolize dovodeći do kronične hiperglikemije. Manjak sekrecije inzulina, poremećaj u djelovanju inzulina na ciljnim tkivima ili kombinacija obaju uzroka neki su od razloga razvoja DM-a (1).

Inzulin, anabolički hormon, važan je čimbenik koji djeluje na metabolizam ugljikohidrata, bjelančevina i lipida. Jetra, skeletni mišići i masno tkivo neka su od najčešćih tkiva koja budu zahvaćena metaboličkim abnormalnostima pri razvoju DM-a (2,3). Pritom, dugotrajno povišena razina glukoze u krvi (GUK) dovodi i do niza kroničnih komplikacija koje mogu zahvatiti različite organe i organske sustave (4).

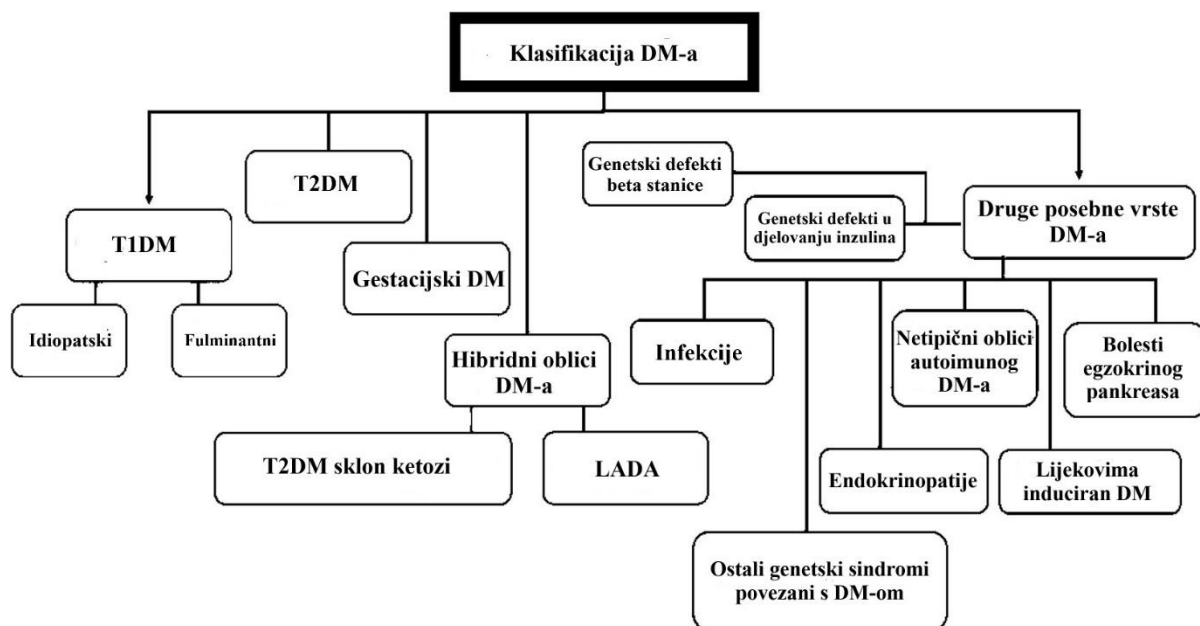
Šećerna se bolest klasificira u nekoliko kliničkih kategorija, premda su ove klasifikacije promjenjive te su sklone čestoj reviziji (Slika 1.)

Šećerna bolest tip 1 (engl. *Type 1 diabetes mellitus* - T1DM) nastaje prilikom autoimunog uništenja beta stanica gušterače zaduženih za lučenje inzulina. To rezultira apsolutnim manjkom inzulina. Dijeli se na 2 tipa; autoimuni i idiopatski. Autoimuni tip čini 5 do 10% pacijenata s DM-om. Autoimuni markeri uključuju autoprotutijela stanica otočića i autoprotutijela na glutaminsku kiselinu dekarboksilazu (GAD) poput GAD65, inzulin, tirozinfosfataza otočićni antigen 2 (IA-2) i IA-2 β i transporter cinka 8 (ZnT8). U idiopatskom T1DM-u etiologija je nepoznata. Pacijenti imaju trajnu inzulinopeniju i sklone su dijabetičkoj ketoacidozi (DKA), ali bez ikakva dokaza o autoimunosti beta stanica. Srećom, samo mali dio ljudi s T1DM-om spada u ovu kategoriju (1,5).

Šećerna bolest tip 2 (engl. *Type 2 diabetes mellitus* – T2DM) čini oko 90% svih oblika dijabetesa. Ovaj oblik obuhvaća pacijente s relativnim manjkom inzulina i povećanom perifernom inzulinskom rezistencijom što dovodi do kronične hiperglikemije. Multifaktorijalni su uzroci inzulinske rezistencije su, pri čemu važnu ulogu igraju debljina i starenje (6).

Gestacijska šećerna bolest (engl. *Gestational diabetes mellitus* - GDM) stanje je koje se javlja kod žena u drugom ili trećem tromjesečju trudnoće s povišenom razinom GUK-a. Važno je napomenuti da se ne radi o DM-u koji je bio prisutan prije trudnoće ili se kasnije razvio kao T1DM ili T2DM. U većine se žena razine GUK-a nakon poroda vrte na normalnu razinu. Ipak, dokazano je da ove žene imaju povećan rizik od razvoja T2DM-a u kasnijim godinama života (7).

Postoje i specifični tipovi DM-a uzrokovani drugim čimbenicima. Neki od njih su: monogeniski sindromi DM-a; kao što su neonatalni dijabetes i MODY (engl. *Mature onset diabetes of young*), DM izazvan lijekovima (primjerice uslijed liječenja glukokortikoidima, nakon transplantacije organa ili u liječenju osoba s HIV-om) i drugi (1,3,7).



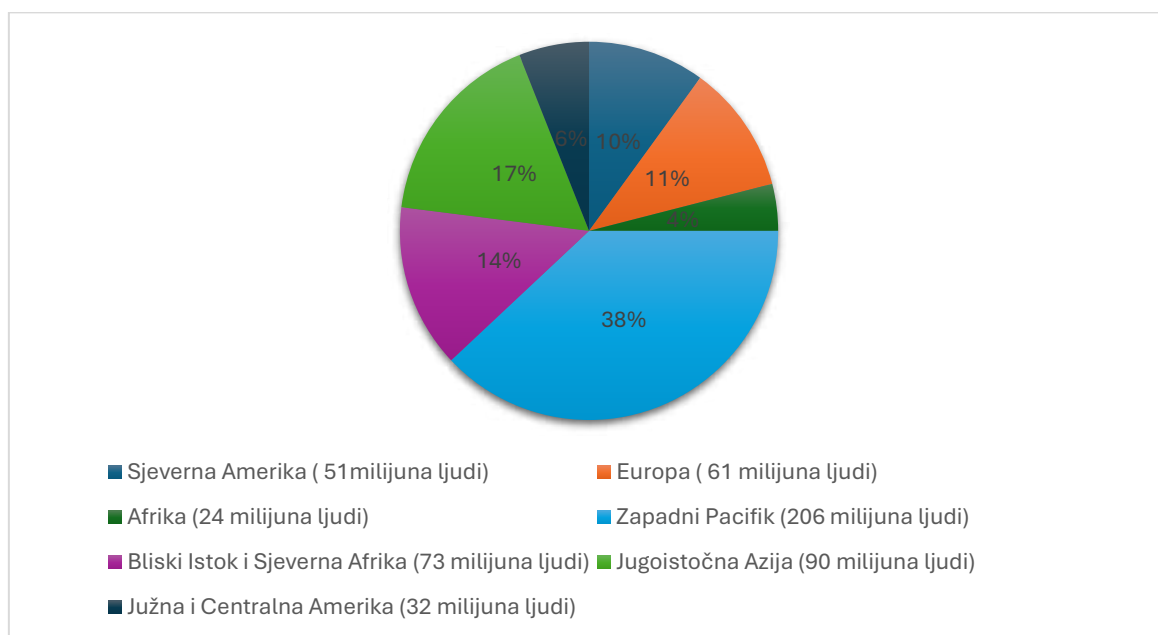
Slika 1. Podjela šećerne bolesti s obzirom na uzrok nastanka.

Preuzeto i prilagođeno prema: American diabetes association professional practice committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes-2024. Diabetes Care. 2024;47(Suppl 1):S20-S42.

1.2. Epidemiologija

Šećerna bolest jedan je od najvećih javnozdravstvenih problema u svijetu. Prema najnovijim podacima Međunarodne dijabetološke organizacije (engl. *International Diabetes Federation* - IDF), broj oboljelih od DM-a u svijetu je u konstantnom rastu. IDF izvješće iz 2021. godine navodi da je u svijetu 537 milijuna odraslih osoba u dobi od 20 do 79 godina bolovalo od DM-a. Predviđa se da će taj broj porasti na 643 milijuna do 2030. godine, a do 2045. doći do čak 783 milijuna. Nadalje, procjenjuje se da je DM dijagnosticiran samo u polovine od ukupnog broja oboljelih bolesnika (8). Osim toga, u svijetu je dijagnosticirano i 541 milijun odraslih osoba s poremećenom tolerancijom glukoze (engl. *impaired glucose tolerance* - IGT) što ih dovodi u visok rizik za razvoj T2DM-a (8).

Prema podacima CroDiab Registra i Centralnog zdravstvenog informacijskog sustava (CEZIH) iz 2023. godine skoro 400.000 osoba u Hrvatskoj boluje od DM-a. Ipak, prema procjenama je stvaran broj oboljelih puno veći, s brojem od preko 500.000, a smatra se da je 90% udio T2DM-a (9).



Slika 2. Globalna prevalencija šećerne bolesti

Preuzeto i prilagođeno prema: Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, i sur. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119.

1.3. Etiopatogeneza

Šećerna bolest tipa 1 (T1DM) čini do 10% svih slučajeva DM-a u svijetu, ali se javlja sve češće i mnogo ranije u životu. T1DM je rezultat autoimunog uništenja beta stanica endokrinog dijela gušterače. Međutim, kod malog broja pacijenata (10%) dijagnosticiran je idiopatski tip T1DM jer nema nikakva dokaza o autoimunosti (10).

Patogeneza T1DM-a je kompleksna te su brojni čimbenici odgovorni za narušenu funkciju beta-stanica koje u konačnici dovodi do nedostatka inzulina.

Imunološki razvoj T1DM-a započinje T-limfocitnim inzulitisom praćen prisutnošću jednog ili više tipova autoprotutijela. Neki od njih su: autoprotutijela protiv inzulina, GAD, tirozinske fosfataze IA-2 i transportera cinka 8 (ZnT8). Prisutnost više od jednog tipa autoprotutijela označava stadij 1 T1DM-a, dok u stadiju 2 pojavljuje se disglukemija ili IGT i oba stadija su asimptomatska (11–13). Stadij 3 se pak očituje kliničkom prezentacijom sa simptomima hiperglikemije, a ponekad čak i s ozbiljnim akutnim komplikacijama. Dodatno, osobe s T1DM podložnije su i drugim autoimunim bolestima poput Hashimotovog tiroiditisa, celijakije, Addisonove bolesti i sličnih (13,14).

Brojni geni utječu na razvoj T1DM-a. Srećom, premda se haplotipovi s visokim rizikom mogu pojaviti u oko 90% djece s T1DM-om, manje od 5% ih stvarno razvije pravi T1DM (10,15). Aleli HLA klase II uzrok su genetičkog rizika u skoro 50% slučajeva T1DM-a. Glavni rizični faktori za razvoj T1DM-a smatraju se haplotipovi DR3-DQ2 i DR4-DQ8 (16,17). Barem jedan je prisutan u 85% bolesnih, a oba u 35% bolesnih. Važno je napomenuti da oni samo djeluju na serokonverziju, ne i na druge čimbenike poput dobi početka i pogoršanja razvoja bolesti(18). Postoje i druge vrste alela poput alela HLA klase I (HLA-A24 i HLA-B39) i ostalih gena koji nisu HLA koji mogu utjecati na razvoj T1DM-a (19).

Studije na blizancima pokazale su važnu ulogu modifikacije gena u razvoju T1DM-a. Pokazana je značajno veća sklonost za razvoj T1DM-a u monozigotnih blizanaca u usporedbi s dizigotnim blizancima. Osim toga, uočeno je da su monozigotni blizanci bili pozitivni na više od jednog autoprotutijela naspram dizigotnih (10).

Infekcije, pogotovo virusnog podrijetla, također se smatraju neizostavnim čimbenikom koji bi mogao utjecati na razvoj T1DM-a (20,21). Brojna istraživanja pokazuju uključenost enterovirusnih infekcija s gušteračom, a i ostalim organima (22,23). Otkrivena su i anti-enterovirusna protutijela i Coxsackie B virus (CVB) u krvi i stolici pola godine prije razvoja drugih važnih protutijela. Zatim, otkrivene su enterovirusne infekcije i kapsidni protein enterovirusa u gušterači u pacijenata s novodijagnosticiranim T1DM-om (24,25). Otkriveno je da CVB prilikom infekcije može uzrokovati poremećaj sazrijevanja inzulina (26). Postoji još brojnih teorija kako infekcije djeluju na razvoj T1DM-a te se vjeruje da će se u budućnosti to moći još jasnije povezati (27).

Okolišni čimbenici i njihov utjecaj na razvoj T1DM-a u zadnje je vrijeme sve više u fokusu. Provede se brojna istraživanja s ciljem povezivanja različitih okolišnih čimbenika s razvojem T1DM-a. Uočene su brojne razlike u riziku razvoja DM-a među različitim etničkim skupinama. Prilikom opažanja prevalencije bolesti u imigranata te autohtone populacije, utvrđeno je da obe skupine ljudi ostvaruju jednaki rizik nastanka T1DM-a, što govori u prilog važnosti okolišnih čimbenika kao jednih od rizičnih čimbenika (20).

Sve veću važnost u razvoju T1DM-a se pridodaje ulozi mikrobioma. Jako je važna u održavanju barijera sluznica, proizvodnji različitih vitamina i metabolita, a najvažnije od svega, razvoju prirođenog imunološkog sustava (28). Bakterijskom razgradnjom složenih ugljikohidrata u crijevima nastaju kratkolančane masne kiseline (engl. *Short chain fatty acids* - SCFA). Smatraju se glavnim posrednicima između mikrobioma i ljudskog domaćina. Osim toga, reguliraju metabolizam makronutrijenata i energije, a pripomažu i u drugim važnim procesima (29). Uočeno je da pacijenti s T1DM-om imaju smanjenu raznolikost vlastite mikrobiote (30). To rezultira povećanim lučenjem LPS-a i razvojem proupalnog odgovora. Pritom dolazi i do povećane crijevne propusnosti prilikom oštećenja stijenke pomoću SCFA. Sveukupno, sve to uzrokuje translokaciju brojnih egzogenih antigena i mikrobne komponente u cirkulaciju i razvoj sustavne upale i autoimune progresije, a posljedično, i razvoja T1DM-a (31).

Šećerna bolest tipa 2 (T2DM) čini skoro 90% slučajeva DM-a. Progresivni gubitak lučenja inzulina beta stanica i inzulinska rezistencija najvažnije su stavke ovog kroničnog stanja. Prekomjerna tjelesna težina odnosno pretilost smatraju se glavnim krivcem za razvoj T2DM-a (33,34).

Nakupljanje masnog tkiva usko je povezano s razvojem inzulinske rezistencije i posljedično hiperinzulinemijom. Kod pretilosti, makrofagi i T-stanice migriraju u masno tkivo gdje doprinose upali te nastanku lokalne inzulinske rezistencije. Posljedični gubitak inzulinske osjetljivosti masnog tkiva uzrokuje nekontrolirano oslobađanje masnih kiselina, lučenje proupalnih citokina i promjene u ravnoteži adipokina. Ukupan rezultat svega navedenog jest negativan utjecaj na metabolizam lipoproteina i osjetljivost tkiva na inzulin. U T2DM-u postoji relativni nedostatak lučenja inzulina, neravnoteža između osjetljivosti tkiva na inzulin i količine izlučenog inzulina, što zbrojno rezultira porastom GUK-a. S vremenom dolazi do razvoja nesposobnosti beta stanica da luče inzulin i postupne atrofije. Ova zbivanja konačno vode u trajno stanje hiperglikemije s hipoinzulinemijom.

Mnoge osobe s prekomjernom tjelesnom težinom mogu proći kroz prijelaznu fazu koja se naziva predijabetes (35). Premda se ovo stanje ne smatra kliničkim entitetom, ima snažnu povezanost s pretilošću, hiperlipidemijom i hipertenzijom. Stoga, smatra se kao upozorenje koje zahtijeva intervenciju kako bi se spriječio potencijalni razvoj T2DM-a (36,37).

Okolišni čimbenici i hiperglikemija mogu uzrokovati promjene na epigenetskoj razini u DNA i histonima. Pritom, moduliraju ekspresiju gena u organima povezanim s razvojem T2DM-a (35,38). Osim toga, maternalna hiperglikemija i GDM povezani su s prekursorskim stanjima T2DM-a u djece roditelja (39). Kasnija životna dob je također bitan čimbenik jer starenjem dolazi do pogoršanja osjetljivosti beta stanica na UH i povećanim IGT-om (40).

Monogenska šećerna bolest (engl. *maturity onset of diabetes of the young* – MODY) posebna je vrsta DM-a uzrokovana mutacijom jednog gena koja uzrokuje postupno uništenje beta stanica gušterače (41). Važno je napomenuti da u MODY-u ne postoje autoantitijela, stoga ne spada u autoimune bolesti. Uglavnom se pojavi u pacijenata prije 25.godine (42). Zbog nesvjesnosti o razlikama između T2DM-a i MODY-a, u 9 od 10 pacijenata se pogrešno dijagnosticira T2DM umjesto MODY-a. Neke od razlika su: manji porast tjelesne težine, nedostatak autoantitijela i nedostatak inzulinske rezistencije u MODY-u (43). Otkrivene su brojne mutacije u genima poput hepatocitnog nuklearnog faktora 1-alfa (HNF1A), HNF4A, HNF1B i glukokinaze (GCK), čineći preko tri četvrtine svih mutacija MODY-a. (44).

1.4. Uzroci hospitalizacije

Kardiovaskularne bolesti (engl. *Cardiovascular diseases* - CVD) najčešći su uzrok hospitalizacije pacijenata s DM-om. Prema najnovijem sustavnom pregledu (objavljenom u 2024.) skoro 7000 objavljenih članaka, uočeno je da se najveći postotak hospitalizacija dijabetičara pripisuje CVD. Pretpostavlja se da je to zbog prisutnosti drugih čimbenika rizika poput visokog arterijskog tlaka i kolesterola koji pospješuju razvoj kardiovaskularnih bolesti (45).

Infekcije se smatraju visokom opasnošću u dijabetičara. Njihovo oslabljeni imunološki sustav dovodi do nemogućnosti obrane protiv uzročnika infekcije. Vrste infekcija mogu biti od običnih infekcija urinarnog trakta (engl. *Urinary tract infection* - UTI) do ozbiljnijih stanja poput upale pluća sve do sepse (46).

S postepenom progresijom DM-a tijekom godina, pogotovo u pacijenata kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola glikemije, dolazi do oštećenja bubrega. Konačno, to može dovesti do razvoja kronične bolesti bubrega (engl. *Chronic kidney disease* - CKD) (47).

Akutne komplikacije poput dijabetičke ketoacidoze (DKA) i hiperosmolarnog hiperglikemijskog stanja (HHS) također često mogu biti razlogom hitne hospitalizacije pacijenata koji loše reguliraju svoju GUK. DKA se smatra glavnim uzrokom hospitalizacije u pacijenata s T1DM-om, a česta je i u pacijenata s novodijagnosticiranim DM-om (45).

1.5. Klinička slika i dijagnoza

Prezentacija DM-a ovisi o brojnim čimbenicima; od samog tipa dijabetesa, dobi bolesnika, komorbiditetima i drugim rizičnim faktorima.

Najčešći trijas simptoma T1DM-a je poliurija, polidipsija i polifagija. Uz to može doći do osjećaja slabosti, mučnine i zamagljenog vida. Poliurija je uzrokovana osmotskom diurezom zbog hiperglikemije koja prelazi prag apsorpcije u bubrežima (11mmol/L). Izraženo noćno mokrenje u male djece zbog poliurije može ukazivati na početak DM-a. Polidipsija ili povećana žeđ je reakcija na hiperosmolarno stanje i dehidraciju. Umor i slabost mogu biti uzrokovani gubitkom mišića zbog kataboličkog stanja uzrokovano nedostatkom inzulina, hipovolemijom i hipokalemijom. Nastanak grčeva u mišićima čest je u slučaju elektrolitnih poremećaja. Česti su i oftalmološki simptomi. Povišena glukoza uzrokuje osmotsko oticanje leće i pritom mijenja njezinu normalnu žarišnu dužinu, što može rezultirati zamagljenjem vida. Simptomi se mogu pratiti nekoliko dana do tjedana unazad prilikom prve kliničke prezentacije. Ipak, proces propadanja beta stanica gušterače često krene i nekoliko mjeseci prije (7). Nije neuobičajeno da se pacijenti s T1DM-om prezentiraju s dijabetičkom ketoacidozom (DKA). Ona se može pojaviti *de novo* ili sekundarno zbog nekog drugog precipitirajućeg stanja ili operacije (1).

Razvoj kliničke slike kod T2DM-a često je postepeniji i blaži u usporedbi s T1DM-om. Ipak, u rijetkim slučajevima iznimno visokog GUK-a može biti burna simptomatologija te nastanak HHS-a. Pacijenti su uglavnom dugo asimptomatski. Kad se pojave simptomi, često su nespecifični. Neki od tih simptoma su umor, slabost, zamagljeni vid, oslabljeno cijeljenje rana, impotencija, učestale infekcije ili pojava tamnosivih ili crnih pjega na koži tzv. crna akantoza. Većina pacijenata se nažalost dijagnosticira u stadiju prisutnih kroničnih komplikacija na brojnim organima.

Stoga, ključno je što prije dijagnosticirati DM kako bi se na vrijeme započela adekvatna terapija te usporila progresija same bolesti i nastanak ozbiljnih akutnih i kroničnih komplikacija.

Prema najnovijim smjernicama Američkog društva za dijabetes (engl. *American diabetes association* - ADA), dijagnoza predijabetesa i DM-a utvrđuje se pomoću vrijednosti glikoliziranog hemoglobina, glukoze natašte i testa opterećenja glukozom (engl. *Oral glucose tolerance test* - OGTT). (Tablica 1.)

Tablica 1. Kriteriji za postavljanje dijagnoze predijabetesa i DM-a prema ADA-i

	Normalno	Poremećena tolerancija glukoze - Predijabetes	Diabetes mellitus
HbA _{1C} (%)	<5,7	5,7 – 6,4	≥ 6,5
GUK natašte (mmol/L)	<5,6	5,6 – 6,9	≥ 7,0
OGTT (mmol/L)	<7,8	7,8 – 11,1	≥ 11,1

Kratice: HbA_{1C} – glikozilirani hemoglobin, OGTT – oralni glukoza tolerans test

Preuzeto i prilagođeno prema: American diabetes association professional practice committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S20-S42.

1.6. Akutne komplikacije

1.6.1. Hipoglikemijska koma

Nastanak hipoglikemije svakodnevna je pojava pacijenata s T1DM-om. Klasificira se u tri razine. Razina 1 odgovara vrijednosti GUK-a ispod 3,9 mmol/L i većoj od 2,9 mmol/L Te se vrijednosti smatraju kao upozorenje na mogući nastanak simptomatske hipoglikemije. Razina 2 označava vrijednosti GUK-a ispod 3,0 mmol/L i smatra se klinički značajnom hipoglikemijom. Posljednja, razina 3 označava bilo koju hipoglikemiju koju karakterizira izmijenjeno mentalno ili fizičko stanje ili oboje (48).

Hipoglikemija razine 1 je česta te većina ljudi s T1DM-om doživljava nekoliko takvih epizoda tjedno. Puno važnije je sprječavanje ozbiljnijih razina poput razine 2 i 3 hipoglikemije. Učestalost hipoglikemija razine 3 je niska, ali je pokazano da se javlja u 13% odraslih pacijenata s T1DM-om. Duže trajanje DM-a, kasnija životna dob, nedavna epizoda hipoglikemije razine 3, alkohol te niži stupanj obrazovanja neki su od predisponirajućih čimbenika. Endokrine bolesti poput hipotireoze, nedostatka adrenalina i hormona rasta te celijakije mogu također potaknuti razvoj hipoglikemije (49).

Ljudsko tijelo ima vlastite mehanizme obrane od hipoglikemijskih epizoda od kojih je regulacija proizvodnje inzulina glavni mehanizam. Druga linija obrane jest lučenje glukagona iz alfa stanica gušterače. Ako se ni time ne uspije postići euglikemija, luči se adrenalin iz srži nadbubrežne žlijezde kao posljednja linija obrane (50).

Apsolutni ili relativni terapijski višak inzulina kod T1DM-a uzrokuje pad koncentracije GUK-a na niske razine. Pritom, koncentracija inzulina ne opada prilikom redukcije GUK zbog pasivne apsorpcije primijenjenog inzulina i njegove farmakokinetike. Pritom, s padom glukoze ne dolazi do porasta lučenja glukagona zbog problema u manjku signalizacije. Zanimljivo je da su sačuvane reakcije lučenja glukagona na ostale podražaje (51,52). Pacijentima s T1DM-om preostaje posljednji obrambeni mehanizam na hipoglikemiju; pojačano lučenje adrenalina. Ipak, istraživanja pokazuju oslabljenu reaktivnost lučenja adrenalina u pacijenata s T1DM-om. Može se zaključiti da su svi mehanizmi obrane od hipoglikemije: smanjeno lučenje inzulina i povećanje lučenje glukagona adrenalina – nedostatni u pacijenata s T1DM-om (50,52).

Smrtnost od hipoglikemije u pacijenata s T1DM-om ne smije se zanemariti. Nedavna je studija pokazala da je hipoglikemija bila uzrok smrti u skoro 10% pacijenta s 55 i manje godina. Ipak, ovo stanje se može efektivno prevenirati te postoje brojni programi za smanjenje rizika. Programi za prilagođavanje doze za normalnu ishranu i obuke za prepoznavanje simptoma povišenja GUK-a, neki su od kvalitetnih programa za sprječavanje hipoglikemije (54). Osim toga, educiranje osoba o optimalnoj regulaciji bolesti inzulinom također je bitna stavka. Prelazak na tehnologiju poput senzora i inzulinske pumpe također su učinkovite metode liječenja. Upotreba CGM-a (engl. *Continuous glucose monitoring*) omogućava pacijentima rano otkrivanje niskih razina GUK-a prije pojave simptomatske hipoglikemije (55).

Prema svjetskim smjernicama, liječenje hipoglikemije uglavnom se započinje unosom 15g glukoze *per os* ili ekvivalenta jednostavnog UH pri GUK <3,9 mmol/L. Cilj je da nestanu simptomi i da se GUK-a poveća iznad 3,9 mmol/L (56). Ukoliko je razina glukoze 2,9 mmol/L i manje, mogu se dati i veće količine glukoze. Važno je imati na pameti razliku u vremenu (oko 10 minuta) između promjena razine glukoze u kapilarnoj krvi i u intersticijskom prostoru pri korištenju CGM sustava. Stoga, smjernice preporučuju mjerenje glukoze iz kapilarne krvi zbog potencijalnog prekomjernog liječenja mjerenjem glikemije CGM sustavom. Glukoza *per os* ne smije se dati u stanju smanjene svijesti zbog opasnosti od aspiracije. Glukagon je odlična terapijska opcija u takvih pacijenata. Može se primijeniti potkožnom ili intramuskularnom injekcijom. U zadnje vrijeme postoji i način intranazalne aplikacije. Ukoliko su pacijenti u bolnici, mogu dobiti glukozu i intravenoznom injekcijom.

Kada nestanu simptomi, preporuča se dati dodatnih 20g složenih UH te pronaći uzrok hipoglikemijske epizode u cilju prevencije budućih epizoda (57).

1.6.2. Dijabetička ketoacidoza i hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje

Dijabetička ketoacidoza (DKA) i hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje (engl. *Hyperosmolar hyperglycaemic state* - HHS) akutne su metaboličke komplikacije DM-a. Važni su uzroci morbiditeta i mortaliteta te se mogu u pojaviti u pacijenata s oba tipa DM-a. Preko 65% odraslih osoba u hitnoj službi s dijagnozom DKA-e imaju postavljenu dijagnozu T1DM-a. S druge strane, gotovo 90% bolesnika s HHS-om ima postavljenu dijagnozu T2DM-a. Stopa mortaliteta od DKA-e i hiperglikemijskih kriza u silaznoj je putanji s postotkom smrtnosti kod DKA manjim od 1%, dok u HHS-u može doseći i petinu smrtnih slučajeva (58-60).

DKA trijas uključuje hiperglikemiju, ketone u krvi i metaboličku acidozu s velikim anionskim zjapom (61). Diferencijalna dijagnoza tog trijasa detaljnije je prikazana u Slici 3. Naziv "hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje" (HHS) govori o mogućnosti različitih stupnjeva ketoze te prisutnosti promjene svijesti bez nastanka kome. Ključne karakteristike oba stanja su hiperglikemija i apsolutni ili relativni nedostatak inzulina. Razlike su u težini dehidracije, acidoze i ketoze (62).



Slika 3. Trijas DKA (hiperglikemija, acidemija i ketonemija) i druga stanja s kojima su pojedinačne komponente povezane.

Preuzeto i prilagođeno prema: Kitabchi AE, Wall BM. Diabetic ketoacidosis. *Med Clin North Am.* 1995;79(1):9-37.

Kao što je prethodno spomenuto, DKA se najčešće javlja u pacijenata s T1DM-om, dok se HHS najčešće javlja u pacijenata s T2DM-om. Postoje i primjeri gdje se DKA može pojaviti u T2DM-u prilikom pojave kompliciranih infekcija, trauma i drugih ozbiljnih stanja. Pacijenti s T1DM-om mogu se prezentirati s obje akutne komplikacije u kombinaciji. Prema jednom izvještaju, preklapajući simptomi DKA-e i HHS-a čine oko 25% pacijenata koji se prezentiraju na hitnom prijemu (62).

U objema stanjima poremećena je funkcija inzulina. U HHS-u je oslabljeno djelovanje inzulina, dok je u DKA smanjena količina inzulina. S druge strane, kontraregulacijski hormoni potiču jetrenu glukoneogenezu i poremećeno periferno iskorištavanje glukoze (63,64). Posljednja i jednako bitna posljedica ova dva stanja jest dehidracija i poremećaji elektrolita. (65) Razgradnja lipida i stvaranje ketona također su prisutni u DKA.

Neadekvatna primjena doze inzulina i pojava infekcije smatraju se najčešćim provocirajućim čimbenicima za razvoj oba stanja (66,67). Drugi čimbenici koji mogu potaknuti razvoj DKA-e ili HHS-a su upala gušterače, cerebrovaskularni incidenti, abuzus alkohola, primjena kortikosteroida, tiazida ili droga (68,69).

Razvoj DKA-e može bit vrlo buran, dok s druge strane, HHS se postepeno razvija tijekom nekoliko dana ili tjedana. Uobičajena klinička slika oba stanje uključuje simptome poliurije, polifagije, polidipsije, osjećaj slabosti i gubitak tjelesne težine. Gubitkom tekućine razvijaju se znakovi deplecije volumena poput suhih ustiju, smanjenog turgora, tahikardije, hipotenzije te u teškim slučajevima i šoka. Ukoliko se razvija acidoza i pojava ketonemije, pacijenti s DKA imaju zadah na aceton, mučninu, povraćanje te karakteristično Kussmaulovo duboko i ubrzano disanje.(70). U slučaju iznimne acidoze mogu imati snažnu abdominalnu bol koja se zamijeni za akutni abdomen (71). Pacijenti s DKA-om mogu imati široki raspon neuroloških stanja: od budnosti do kome. Promjene mentalnog statusa su češće u HHS-u(72). Pacijentima koji su u terminalnim fazama CKD-a iznimno je teško dijagnosticirati DKA zbog već postojeće acidoze. Anionski zjap veći od 20 mEq/L govori u prilog dijagnoze DKA-e ovih pacijenata (73). Svi važni parametri su detaljnije prikazani u Slici 4.

	DKA			HHS
	Blaga (glukoza u plazmi >13.9 mmol/L (250mg/dL))	Umjerena (glukoza u plazmi >13.9 mmol/L (250mg/dL))	Teška (glukoza u plazmi >13.9 mmol/L (250mg/dL))	Glukoza u plazmi >33.3 mmol/L (600mg/dl))
Arterijski pH	7.25-7.30	7.00 do <7.24	<7.00	>7.30
Serumski bikarbonat (mEq/l)	15-18	10 do <15	<10	>18
Ketoni u mokraći*	+	+	+	mali
Ketoni u serumu*	+	+	+	mali
Efektivna osmolarnost seruma	Varijabilna	Varijabilna	Varijabilna	320mOsm/kg
Anionski zjap ‡	>10	>12	>12	Varijabilan
Mentalni status	Budnost	Pospanost	Stupor/koma	Stupor/koma

*Metoda nitroprusidne reakcije. Efektivna osmolarnost seruma 2(izmjereni Na (mEq/l) + glukoza (mg/dl)/18 ‡ Anionski zjap (Na⁺) - ((Cl + HCO₃⁻) (mEq/l))

Slika 4. Dijagnostički kriteriji i tipični ukupni tjelesni deficiti vode i elektrolita u dijabetičkoj ketoacidozi (DKA) i hiperglikemijskom hiperosmolarnom stanju (HHS)

Preuzeto i prilagođeno prema: Gosmanov AR, Gosmanova EO, Dillard-Cannon E. Management of adult diabetic ketoacidosis. Diabetes Metab Syndr Obes. 2014;7:255-64.

Osmotska diureza povezana s glukozurijom temelj je gubitka volumena u DKA-u i HHS-u (97). Prilikom prelaska vode iz unutarstaničnog u izvanstanični prostor zbog osmotskog djelovanja glukoze, posredno se razvija dilucijska hiponatremija (99). Povećana osmotska diureza dovodi i do ukupnog gubitka natrija i kalija. Primjena inzulinske terapije može pogoršati hipokalemiju i dodatno ugroziti život pacijenta ako se kalij ne nadoknadi prije. Ipak, zbog manjka inzulina koji ubacuje kalij u stanice, može se uočiti blaga hiperkalemija po dolasku (101).

Metabolička acidoza s povećanim anionskim zjapom najčešći je acidobazni poremećaj u pacijenata s DKA-om. Pritom, čest je simptom povraćanje koje dovodi do razvoja metaboličke alkaloze gubitkom vodikovih iona iz želudca. Stoga, može se dogoditi i situacija s relativno normalnom razinom bikarbonata u plazmi i pH-om bliskim normalnom.

Neki od najvažnijih ciljeva liječenja u ovih pacijenata su; nadoknada volumena, postepeno spuštanje GUK-a i osmolaliteta, korekcija elektrolitnog disbalansa, primarno natrija i kalija te liječenje potencijalnih uzroka nastanka ovih stanja (74).

Primarni je cilj nadoknada intravaskularnog volumena te mogućnost normalne diureze. Predlaže se dati fiziološku otopinu brzinom od 15–20 ml/kg/h kao početak nadoknade. Daljnji izbor tekućine ovisi o više čimbenika: diurezi, hidraciji i koncentracijama elektrolita (75). Smjernice sugeriraju da se u prvih 12 do 24 sata nadoknadi 50% procijenjenog manjka vode i natrija. Ukoliko je pacijent pri dolasku imao hipotenziju, nadoknada volumena se nastavlja sve do stabilizacije arterijskog tlaka. Ne smije se dati inzulin bez nadoknade tekućine u takvih pacijenata zbog opasnosti pogoršanja hipotenzije (70). Ponekad se hiperglikemija može razriješiti samom nadoknadom volumena jer smanjuje razinu kontraregulacijskih hormona. Uz to može razriješiti hiperkalemiju bez promjene pH ili HCO_3 . Važna je napomena da se korekcija hiperglikemije mora postupno provoditi zbog opasnosti od razvoja cerebralnog edema (70,74,75).

Inzulinska je terapija ključna za liječenje DKA-e i HHS-a. Zbog mogućnosti pogoršanja hipokalemije, ono se daje tek pri vrijednostima kalija iznad 3,3 mmol/L (74). Kod DKA se započinje regularnim inzulinom (0,1 jedinica/kg) u bolus dozi. Poslije se primjenjuje inzulin u kontinuiranoj infuziji (0,1 jedinica/kg/sat). U HHS-u se primjenjuje sporija brzina infuzije inzulina. Kao što je prije navedeno, zalihe kalija u tijelu su iscrpljene. Koncentracija kalija dodatno opada nadoknadom volumena i primjenom inzulinske terapije. Stoga, kad razina kalij bude 5,2 mmol/L i manje, započinje se u terapiji nadoknada istog. S druge strane, pri produljenom povraćanju i korištenju diuretika može doći do manjka kalija u krvi. Važno je tim pacijentima što prije započeti nadoknadu kalija kako bi se prevenirale slabost dišnih mišića i aritmije (74).

HHS se liječi na sličan način kao i DKA. Pri razini GUK-a od 16,6mmol/L i manje, preporuča se primjena otopine s glukozom. Nadoknada volumena i normalizacija osmolalnosti najvažnije su stavke u liječenju HHS-a (76).

1.7. Kronične komplikacije

Kronične komplikacije dijabetesa znatno narušavaju kvalitetu života pacijenata oboljelih od DM-a. Najčešće se javljaju 15 godina nakon početka bolesti, a uzrokovane su hiperglikemijom, uslijed dugoročno loše regulacije razine GUK-a. Ranijim postavljanjem dijagnoze te pravilnom regulacijom glikemije mogu se učinkovito spriječiti (77). Kronične komplikacije DM-a dijele se u dvije velike skupine: makrovaskularne i mikrovaskularne.

1.7.1. Makrovaskularne komplikacije

Makrovaskularne komplikacije u DM-u primarno su uzrokovane aterosklerozom. Dugoročna ateroskleroza može postupno rezultirati ozbiljnim ishemijskim događajima poput srčane ishemije i moždanog udara. Nedavna istraživanja ukazuju na povezanost ovih komplikacija s najvećim mortalitetom u oboljelih od T2DM-a (78). Šećerna bolest sama po sebi djeluje proupalno i trombofilno na endotel krvnih žila te ga postupno oštećuje. Osim toga, endotelna disfunkcija je dodatno pospješena hiperglikemijom i povišenim razinama lipoproteina niske gustoće (engl. *Low density lipoproteins* - LDL) koji se talože u stijenkama krvnih žila. (78,79)

Periferna arterijska bolest (engl. *Peripheral arterial disease* - PAD) pojavljuje se u 30% pacijenata sa šećernom bolešću. Pacijenti koji imaju oba kronična stanja imaju značajno veći rizik nastanka ulceracija zbog češćih simptoma intermitentne klaudikacije. Istraživanja ukazuju na sveukupnu povećanu opasnost od amputacije udova ukoliko imaju i PAD i DM (80).

To je razlog zašto svi pacijenti s DM-om trebaju povremene preglede stopala i krvnih žila nogu. Svjetske smjernice predlažu probir mjerenjem indeksa gležanj-lakat (engl. *Ankle brachial index* - ABI) svih pacijenata s DM-om iznad 50 godina starosti. Ukoliko su vrijednosti normalne, ponovno mjerenje tog indeksa je svakih 5 godina (80).

Prema posljednjim smjernicama, rizik nastanka infarkta miokarda jednak je u pacijenata s prethodnom srčanim infarktom i u pacijenata s T2DM-om. Stoga, pacijenti s T2DM-om se liječe kao i pacijenti s koronarnom srčanom bolešću (engl. *Coronary heart disease* - CHD) U pacijenata oboljelih od DM-a treba pri svakom pregledu obratiti posebnu pažnju na rizične čimbenike poput prekomjerne tjelesne težine ili pretilosti, povišenog arterijskog tlaka, dislipidemije, albumina u mokraći, pušenja, CKD-a i obiteljske povijesti CHD te ih liječiti. Osim toga, ukoliko je prisutna, treba započeti intenzivno liječenje arterijske

hipertenzije s ciljnim vrijednostima arterijskog tlaka <140/90 mmHg za osobe s nižim KV rizikom. U slučaju višeg KV rizika, ciljna vrijednost je <130/80. U prisutnosti albumina u mokraći treba uključiti ACE inhibitore ili ARB-ove kao početno liječenje. Terapija statinima je također bitna i treba se započeti u pacijenata starijih od 40 godina. U pacijenata s ASCVD (engl. *Atherosclerotic cardiovascular disease*) rizikom većim ili jednakim 20%, smjernice predlažu dodatak ezetimiba terapiji (81,82).

Rizik od moždanog udara iznimno je povećan u osoba sa šećernom bolešću. Studije pokazuju da su žene sa DM-om pod većim rizikom u usporedbi s muškarcima s DM-om. Puno je veći udio ishemijskih moždanih udara naspram hemoragijskih moždanih udara u oboljelih pacijenata (83).

Prema smjernicama ADA-e indicirano je u terapiju uvesti aspirin za primarnu prevenciju KVB-a u pacijenata s DM-om i rizikom od ASCVD-a većim od 10% ili kod onih s poznatim CHD-om. Doziranje je 75 do 150 mg dnevno. Pri riziku manjem od 5%, smatra se da je veća šteta u povećanom riziku od krvarenja nego same koristi od primjene aspirina. U pacijenata s rizikom ASCVD-a od 5 do 10%, primjena aspirina se može zajednički s doktorom odlučiti (82).

1.7.2. Mikrovaskularne komplikacije

Osim makrovaskularnih komplikacija u DM-u, u oboljelih pacijenata se mogu pojaviti kronične komplikacije u obliku oštećenja malih krvnih žila u bubrezima, očima ili živcima. Takve komplikacije nazivaju se mikrovaskularnim komplikacijama te uključuju dijabetičku nefropatiju, retinopatiju i neuropatiju (84).

Dvije najčešće neuropatije su distalna simetrična polineuropatija (engl. *Distal sensory polyneuropathy* - DSPN) i autonomna neuropatija srca i krvnih žila (engl. *Cardiovascular autonomic neuropathy* - CAN). Prevencija ovih neuropatija prema ADA smjernicama moguća je optimalnom glikemijskom kontrolom (85,86).

DSPN je kronična komplikacija koja se dijagnosticira isključivanjem drugih bolesti koje bi mogli uzrokovati ovo stanje. Očituje se simptomima disfunkcije perifernih živaca. Prema posljednjoj statistici 20% Amerikanaca ima ovaj tip neuropatije. Istraživanja ukazuju da je oksidativni i inflamatorni stres uzrok ove neuropatije. Detaljna anamneza i fizikalni pregled ključni su u dijagnosticiranju DSPN-a. Pacijenti navode osjećaje utrnulosti, mravinjanja i gubitak ravnoteže. Osjećaj temperature i vibracije se procjenjuju prilikom pregleda. Važno je pacijentima ukazati na opasnosti neuropatije i periferne arterijske bolesti. Liječenje je moguće selektivnim inhibitorima ponovnog unosa noradrenalina i serotonina, opioidima i tricikličnim antidepresivima (86).

Autonomna neuropatija srca i krvnih žila mikrovaskularna je neuropatija koja zahvaća različite organske sustave. Brojni su simptomi kojima se može ovo stanje prikazati: tahikardijom, ortostatskom hipotenzijom, smanjenim želučanim motilitetom, proljevom, konstipacijom i ostalima. Pojavljuje se u preko 50% pacijenata s trajanjem dijabetesa preko 10 godina (87).

Dijabetička retinopatija (engl. *Diabetic retinopathy* - DR) smatra se najčešćim uzrokom sljepoće u svijetu. Svjetska statistika predviđa da će se u 30% pacijenata sa šećernom bolešću u nekom trenutku razviti retinopatija (88). Pacijenti su uglavnom asimptomatski prvih par godina što govori u prilog da se mora provoditi probir u prvim godinama nakon dijagnosticiranja šećerne bolesti. Loše regulirani arterijski tlak, hiperlipidemija i prisutnost drugih kroničnih komplikacija povećavaju rizik od razvoja retinopatije (89). Oftalmološki je pregled važan način probira oboljelih pacijenata. Prevencija i zaustavljanje progresije najbolje se provode poboljšanjem kontrole glikemije, liječenjem hipertenzije i hiperlipidemije. (90,91)

Dijabetička bolest bubrega (engl. *Diabetic kidney disease* - DKD) se javlja u oko 30% pacijenata sa šećernom bolešću. Glavne karakteristike ove vrste CKD-a jesu smanjena procijenjena glomerularna filtracija (engl. *Estimated glomerular filtration rate* - eGFR) i prisustvo albumina u mokraći. Omjer albumina i kreatinina (engl. *Albumin to creatinine ratio* - ACR) je način prikaza razvoja DKD-a. Po svjetskoj je statistici DKD glavni uzrok kronične bubrežne bolesti. Albuminurija se dijeli na 3 kategorije: prvu kategoriju u kojoj je ACR manji od 30mg/g, drugu kategoriju u kojoj je ACR viši od 30, a manji od 300mg/g te posljednju kategoriju u kojoj je albuminurija izrazito povećana s vrijednošću ACR-a iznad 300mg/g (92). ADA smjernice sugeriraju redovite probirne testove na mikroalbuminuriju s dijagnostičkom vrijednošću ACR >3 mg/mmol (>30mg/g) svakom pacijentu s dijagnozom šećerne bolesti (93,94).

U pacijenata s DKD-om se predlaže započeti s intenzivnim snižavanjem arterijskog tlaka. Neke od koristi su smanjenje mortaliteta i morbiditeta i usporavanje kroničnog zatajenja bubrega. Početna terapija povišenog arterijskog tlaka uključuje ACE inhibitor ili ARB. Blokator kalcijevog kanala se uključuje u slučaju potrebe za kombiniranom terapijom (94). Optimalna glikemijska kontrola je ključna u prevenciji progresije DKD-a. Smjernice sugeriraju da svaki pacijent s dijabetesom i DKD-om teži HbA_{1C} vrijednosti od 7% ili manje. SGLT-2 inhibitori su odlična terapijska opcija u pacijenata sa šećernom bolešću tip 2 zbog značajnog utjecaja na smanjenje rizika KVB i progresije bubrežne bolesti (95,96). Izuzetno je važno redovito ovim pacijentima pratiti arterijski tlak, eGFR, HbA_{1C} i kalij. Ukoliko dođe do uznapredovale DKD-e (eGFR: <30 mL/min) i drugih ozbiljnih komplikacija bubrega, važno je konzultirati se s nefrologom radi optimalnog tretiranja tih komorbiditeta (97).

Ukupno gledano, svi pacijenti s DM-om su pod povećanim rizikom od makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija u slučaju loše glikemijske kontrole. Rezultati nedavnih studija pokazuju da su pacijenti koji su intenzivno regulirali glikemiju i uzimali optimalnu terapiju spustili rizik preko 50% za razvoj kroničnih komplikacija s prosječnom HbA_{1C} vrijednošću ispod 7%. Važno je educirati pacijente da je prevencija najučinkovitiji način za smanjenje učestalosti kroničnih komplikacija te sveukupnog morbiditeta i mortaliteta u oboljelih od DM-a.

1.8. Liječenje šećerne bolesti

Liječenje šećerne bolesti uključuje promjene životnog stila pomoću pravilne prehrane, tjelovježbe te farmakoterapije za ostvarenje individualiziranih glikemijskih ciljeva. Promjene životnog stila moraju se kombinirati s lijekovima za optimalnu kontrolu glikemije (98,99).

1.8.1. Nefarmakološko liječenje

Brojni su nefarmakološki čimbenici na koje se može utjecati za ostvarenje individualiziranih ciljeva liječenja. Neki od njih su: regulacija tjelesne težine pomoću ispravne dijabetičke prehrane, učestala fizička aktivnost, prestanak pušenja i edukacija pacijenata s dijabetesom (98).

Dijabetička prehrana mora biti dobro izbalansirana i podijeljena u 5-6 obroka tijekom 24 sata što dovodi do balansiranijeg lučenja inzulina. Podjela makronutrijenata trebala bi biti oko 20% proteina, 25% masnoća i 55% UH (98). S obzirom da povećana tjelesna težina korelira s progresijom DM-a, moraju nastojati što prije svoju tjelesnu težinu uskladiti sa standardnom tjelesnom težinom za određenu dob i spol. Mjera za ovu težinu je indeks tjelesne mase (BMI). Optimalan BMI za muškarce iznosi 25, dok za žene iznosi 24 kg/m².

Prestanak pušenja također je važan jer duhan loše djeluje na glikemijsku kontrolu i povećava rizik razvoja KVB-a i mikrovaskularnih komplikacija (99).

Fizička aktivnost je izrazito važna u reguliranju DM-a zbog brojnih dobrobiti za osobe sa šećernom bolešću. Najčešće se preporuča svakodnevna aerobna tjelesna aktivnost poput hodanja. Osim što doprinosi mršavljenju, vježbanje poboljšava regulaciju arterijskog tlaka i smanjuje rizik od kroničnih komplikacija (100).

Edukacija je vrlo važna u postizanju glikemijskih ciljeva. Pacijenti moraju postupno naučiti o bolesti, komplikacijama i načinu na koji ih mogu prepoznati i prevenirati. Moraju biti upoznati s načinom praćenja glikemije i terapiji.

1.8.2. Inzulinska terapija

Inzulinska terapija temelj je svim osobama sa šećernom bolešću tip 1. S druge strane, osobama sa šećernom bolešću tip 2 potreba za terapijom inzulinom uzrokovana je progresivnim tijekom T2DM-a i nedostatnom funkcijom beta stanica gušterače. Stariji inzulinski preparati poput regularnog inzulina i neutralnog protamina Hagedorna (engl. *Neutral protamine Hagedorn* - NPH) imaju nedostatak „nefiziološkog“ vremena vrhunca i trajanja djelovanja. Zato su se proizveli novi inzulinski analozi brzog djelovanja i dugodjelujući analozi u svrhu imitiranja normalnog endogenog lučenja inzulina. Inzulin se može primjenjivati injekcijama, inzulinskim pen-štrcaljkama i pumpama s tipičnom inzulinskom koncentracijom od 100 jedinica po mililitru. Pacijenti s povećanom inzulinskom rezistencijom trebaju i veće koncentracije poput 200 i 300 jedinica/ mL (101).

Regularni inzulin pripada kratkodjelujućim inzulinima. Najčešće se primjenjuje za vrijeme obroka. Primjenjuje se supkutano te sporo djeluje. Uzrok tomu je kompleksna molekularna građa pa se mora primijeniti barem pola sata prije obroka kako ne bi došlo do postprandijalne hipoglikemije par sati nakon. To je razlog zašto pacijenti sve manje koriste ovu formulaciju inzulina. Pri hitnom prijemu pacijenta s DKA-om u bolnicu može se parenteralno primijeniti.

NPH inzulin je vrsta regularnog inzulina u kombinaciji s protaminom koji ima svojstvo usporenog otpuštanja u krvotok. Pripada srednjedjelujućim inzulinima koji se apliciraju dvaput dnevno u cilju pokrivanja bazalnog djelovanja za cijeli dan. Česte su nuspojave hipoglikemije u jutarnjim i noćnim satima ukoliko se ne uzme obrok za prevenciju pada glukoze. Može se miješati s regularnim inzulinom ili brzo djelujućim inzulinom.

Analozi inzulina dijele se na dvije podskupine: brzo djelujuće (engl. *Rapid acting analogs* - RAA) i dugodjelujuće analoge inzulina. Ova je skupina lijekova nastala iz potrebe za razvojem inzulina koji oponaša lučenje endogenog inzulina za vrijeme obroka i između obroka. Velika im je prednost što puno manje uzrokuju hipoglikemiju u usporedbi s humanim inzulinima. U usporedbi s regularnim inzulinom, RAA inzulini poput lispra, glulizina i asparta brže djeluju s kraćim trajanjem djelovanja (102,103). S druge strane, u smislu bazalnog djelovanja, dugodjelujući analozi (glargin, detemir i degludek) imaju dulje i balansiranije djelovanje tijekom dana od NPH inzulina. U razvoju su vrste inzulinskih analoga s ciljem primjene doze jednom tjedno (104).

RAA inzulini razlikuju se od humanog inzulina po tome što ne stvaraju molekularne oblike koji koče apsorpciju u krvotok. U rezultatima brojnih istraživanja pokazano je da RAA inzulini u usporedbi s regularnim inzulinom imaju bolju kontrolu glikemije u pacijenata. Smatra se da je razlog tome mogućnost kvalitetnijeg vremenskog planiranja primjene inzulina (105).

Bazalni, tj. dugodjelujući analozi inzulina imaju posebno svojstvo nakupljanja u tkivu (pogotovo glargin) nakon potkožne primjene. Oni poput regularnog inzulina stvaraju molekularne oblike koji uzrokuju sporiju apsorpciju. Zbog toga imaju značajno dugo trajanje djelovanja. Važno je napomenuti da se ni glargin ni detemir ne smiju miješati s RAA jer se pritom farmakokinetika oba lijeka poremeti (106). Većina ovih preparata se primjenjuje jedanput dnevno zbog trajanja od 24 sata. U usporedbi s glarginom, kraće traje pa se predlaže uporaba dvaput dnevno za postizanje optimalne kontrole glikemije (107). Inzulin degludek nešto je drukčiji od prethodna dva po tome što se može miješati s RAA bez značajnog utjecaja na farmakokinetiku. Osim toga, degludek je karakterističan po iznimno dugom trajanju djelovanja od preko dan i pol (108).

Važnost primjene bazalnog inzulina u preporučenim dozama jest u tome da se onda inhibira glukoneogeneza iz jetre i održava normalna razina GUK-a. S druge strane, važnost prandijalnog bolus inzulina je u adekvatnom reguliranju dodatnih količina glukoze prilikom obroka. Bazalni inzulin suzbija proizvodnju jetrene glukoneogeneze te kada se koristi u odgovarajućim dozama, treba održavati skoro pa normoglikemiju u stanju gladovanja. S druge strane, prandijalni bolus inzulin pokriva dodatne potrebe nakon apsorpcije hrane što dovodi do smanjenja postprandijalnih skokova glukoze. Shema „bazal-bolus“ inzulinska terapija nastala je iz potrebe za što fiziološkijem lučenjem inzulina te se preporuča svakom pacijentu s dijagnozom šećerne bolesti tip 1.

Pod „bazalni inzulin“ smatraju se preparati srednjeg do dugotrajnog djelovanja. U cilju pokrivanja bazalnih razina primjenjuju se jednom do dvaput dnevno. Glavni cilj ove terapije je regulacije noćne GUK i natašte. Postoji i opcija inzulinske pumpe koja se sve češće koristi u oboljelih pacijenata. Pod „bolus inzulin“ spadaju kratkodjelujući i brzodjelujući inzulin. Daju se u bolus dozi prije obroka s ciljem reguliranja postprandijalne GUK.

Predmiješani inzulini, tj. inzulini s bifazičnim djelovanjem mogu biti u obliku spoja regularnog i NPH inzulina ili kao predmiješani inzulinski analozi. U Hrvatskoj se koriste u aspart (NovoMix) ili lispro (Humalog Mix) obliku. Primjenjuju se subkutano par puta dnevno te imaju dugotrajno djelovanje i bez „peaka“ s ciljem da se regulira glikemija inter i postprandijalno (109).

Učinkovita inzulinska primjena ovisi i o čimbenicima poput mjesta i tehnike injiciranja, veličine depoa i drugih. (110). Trbuh, noge, ruke ili stražnjica najčešće su opcije mjesta primjene inzulina. Inzulin se najbrže apsorbira preko trbuha, a najsporije preko noge i stražnjice. Jako je važno educirati pacijente o redovitoj promjeni mjesta injiciranja u svrhu prevencije lipohipertrofije (111).

U zadnje se vrijeme provode brojna istraživanja na inzulinskim pumpama i njihovoj koristi za regulaciju glikemije. Rezultati istraživanja ukazuju na beznačajnu prednost na regulaciju glikemije i postotak hipoglikemija razine 3 kod kontinuirane potkožne infuzije inzulina (engl. *Continuous subcutaneous insulin infusion* - CSII) u usporedbi s više injekcija inzulina. Ipak, pokazano je poboljšanje kvalitete života (engl. *Quality of life* - QoL) u ispitanika koji su koristili inzulinsku pumpu (112,113). Dodatno, ispitanici koji su koristili CGM sustav za praćenje glikemije i terapije imali su bolju regulaciju glikemije. Pritom su imali manje epizoda noćne hipoglikemije i poboljšani QoL. Pacijenti s T1DM-om koji kombiniraju CSII pumpu s CGM-om imaju rjeđe noćne hipoglikemije zbog mogućnosti prekida dotoka inzulina pri niskim razinama GUK-a (114,115).

Tipični režim podjele inzulina u pacijenata s T1DM-om je oko 40% bazalnog inzulina a 60% kao prandijalnog inzulina (116, 117). Valja spomenuti da ovi postotci variraju od osobe do osobe i da se dnevne potrebe za inzulinom računaju na temelju tjelesne težine. Svjetske smjernice navode da je u stabilnih odraslih pacijenata uobičajena doza 0.5 jedinica/kg/dan. Doze inzulina su povećane u osoba koje se prezentiraju s dijagnozom DKA. S druge strane, doze inzulina mogu biti smanjene u male djece i pacijenata koji još nisu izgubili potpunu sposobnost lučenja inzulina (118,119).

Sve pacijente s T1DM-om treba educirati o primjeni glukagona. Dva su glavna načina primjene: pomoću injekcije u potkožno ili intramuskularno tkivo i novija metoda koja uključuje intranazalnu primjenu. Taj lijek može spasiti osobu u slučaju prekomjerne doze inzulina i posljedične teške hipoglikemije te bi ga svaki pacijent s T1DM-om trebao imati sa sobom u svakom trenutku (120).

1.8.3. Neinzulinski hipoglikemici

U liječenju T2DM-a koristi se više skupina lijekova koji djeluju na patofiziološke mehanizme u T2DM-u i time pridonosi boljoj regulaciji glikemije.

Derivati sulfonilureje skupina su lijekova koja se vežu za kalijeve kanale osjetljive na ATP u beta stanicama gušterače i stimuliraju lučenje inzulina. Najčešći predstavnici ove skupine su glipizid, gliklazid i glimepirid. Najčešća nuspojava ove skupine lijekova je hipoglikemija. Kontraindicirani su kod preosjetljivosti na lijek, T1DM-a, insuficijencije bubrega i jetre, i u DKA. Uporaba ovih lijekova u sve manjem je postotku zbog mogućnosti kvalitetnijih i sigurnijih terapijskih opcija (121).

Metformin pripada skupini bigvanida koji svoj učinak ostvaruju inhibicijom jetrene glukoneogeneze i lipogeneze i povećavaju unos glukoze u mišiće posredovane inzulinom. Obično je lijek prvog izbora kod pacijenata s T2DM-om. Može sniziti HbA_{1C} i do 2%. Najčešći neželjeni učinci su proljev i mučnina. Dugotrajno korištenje metformina može dovesti do nedostatka vitamina B12 i razvoja anemije. U manje od 1% pacijenata može uzrokovati laktacidozu. Kontraindiciran je kod same preosjetljivosti na lijek i u stanjima koja povećavaju rizik za razvoj laktacidoze poput teške bubrežne disfunkcije i bolesti jetre.

Skupina tiazolidindiona od kojih je pioglitazon najčešći lijek skupine, djeluje preko aktivacije peroksisomskog proliferator-aktiviranog receptora gama (PPAR-gama) nuklearnog receptora. Učinak toga je snižavanje inzulinske rezistencije i povećano iskorištavanje glukoze u perifernim tkivima. Rizik nastanka hipoglikemije je izrazito nizak, ali ova skupina lijekova ima uzrokuje povećanje tjelesne težine i retenciju tekućine te je kontraindiciran u bolesnika sa srčanim zatajenjem (121).

Inhibitori alfa-glukozidaze, od kojih je najpoznatija akarboza, djeluju inhibitorno na enzime alfa-glukozidaze u enterocitima tankog crijeva. Onemogućuju apsorpciju polisaharida i posljedično smanjuju apsorpciju glukoze iz gastrointestinalnog sustava (121).

Inhibitori kotransportera za natrij i glukozu (engl. *Sodium glucose cotransporter – 2 - SGLT-2*) skupina su lijekova koja blokira reapsorpciju glukoze u proksimalnim bubrežnim tubulima i posljedično uzrokuju povećano izlučivanje glukoze mokraćom. Ometaju reapsorpciju 90% filtrirane glukoze i blago snižavaju glikemiju. Najpoznatiji predstavnici ove

skupine su empaglifozin, dapaglifozin i kanaglifozin. Ovi lijekovi mogu sniziti HbA_{1C} za 0.5 do 1%. Ne uzrokuju hipoglikemiju, a mogu i reducirati tjelesnu težinu. Dokazano je da imaju pozitivni učinak na smanjivanje učestalosti velikih kardiovaskularnih događaja, srčanog zatajenja i progresije bubrežnog zatajenja. Kod bolesnika koji uz T2DM imaju potvrđenu dijagnozu aterosklerotske kardiovaskularne bolesti, srčanog zatajenja, bubrežne bolesti ili pokazatelje visokog kardiovaskularnog rizika, ovi lijekovi se preporučuju kao izbor u kontroli glikemije i snižavanja kardiovaskularnog i bubrežnog rizika neovisno o vrijednosti HbA_{1C}. Neke od nuspojava ove skupine lijekova su ketoacidoza i razvoj uroinfekcije. (121).

Glukagonu slični peptid 1 (engl. *Glucagon like peptide -1 - GLP-1*) i glukoza ovisni inzulinotropni polipeptid (engl. *Glucose dependant insulinotropic polypeptide - GIP*) su inkretini koji imaju veliki utjecaj na regulaciju vrijednosti glukoze u plazmi (123). Njihovo lučenje je povećano tijekom obroka. GLP-1 se proizvodi u L-stanicama tankog crijeva. S druge strane, GIP proizvode K-stanice tankog crijeva. Oba hormona ostvaruju svoj učinak prilikom vezanja na beta stanice. GLP-1 pojačava lučenje inzulina iz beta stanica gušterače. Uz to usporava i pražnjenje želudca, inhibira sekreciju glukagona i pojačava osjećaj sitosti. U pacijenata s T2DM-om je uočeno smanjeno lučenje GLP-1. Postprandijalno se GIP luči zajedno s GLP-1. Sinergistički djeluju na pojačanje sekrecije inzulina nakon obroka. Međutim, GIP pokazuje djeluje suprotno od GLP-1 na lučenje glukagona, uzrokujući porast glukagona (124).

GLP-1 RA se koriste sve više zbog njihovih pozitivnih učinaka na kontrolu glikemije i tjelesnu težinu. Najznačajniji predstavnici ove skupine su liraglutid, semaglutid, dulaglutid, liksisenatid i eksenatid. Kao prije navedeno, njihov učinak je povećano lučenje inzulina, smanjena sekrecija glukagona, smanjeni unos hrane, usporeno želučano pražnjenje i osjećaj sitosti. Smanjuju HbA_{1C} otprilike 1 do 2%, a često se kombiniraju s metforminom zbog pozitivnog sinergističkog učinka na glikemiju. Dije se na kratkodjelujuće koji se primjenjuju na dnevnoj razini i na dugodjelujuće koji se uzimaju uglavnom jednom tjedno (121). Najčešće se primjenjuju supkutanom injekcijom premda su u zadnje vrijeme proizvedene i *per os* formulacije. Učinkovitost ove skupine lijekova je visoka, a ne uzrokuju ni hipoglikemiju. Neki GLP-1 RA mogu ostvariti visoki stupanj redukcije tjelesne težine, dok drugi GLP-1 RA smanjuju rizik od nepoželjnih kardiovaskularnih i bubrežnih bolesti. Najčešće nuspojave ove skupine lijekova su mučnina, povraćanje i proljev (121,122).

DPP-4 inhibitori skupina su lijekova koja ostvaruje svoj učinak inhibiranjem enzima dipeptidil peptidaze 4 (engl. *Dipeptidyl peptidase 4* - DPP-4). Glavni predstavnici ove skupine lijekova su sitagliptin, saksagliptin, vildagliptin, linagliptin i drugi. Inhibiranjem enzima koji razgrađuju GIP i GLP-1 i produljenjem njihovog djelovanja i vremena života ostvaruju terapijski učinak. DPP-4 inhibitori rijetko uzrokuju hipoglikemiju, ne djeluju na promjenu tjelesne težine i imaju dokazanu KV sigurnost. Ipak im rijetka, ali ozbiljna nuspojava može biti akutni pankreatitis (121).

Razvijen je sintetski agonist receptora s dvostrukim djelovanjem na GIP i GLP-1 pod nazivom tirzepatid. Dostupan je za liječenje hiperglikemije kod pacijenata s T2DM-om. (125).

1.8.4. Liječenje šećerne bolesti tip 2

Prema posljednjim smjernicama Američkog društva za dijabetes, pod važne komponente prilikom liječenja T2DM-a spadaju zdravi način života, edukacija i podrška bolesnika, tjelovježba i samokontrola. Individualizacija farmakološke terapije izrazito je važna zbog različitosti svakog bolesnika s dijabetesom. Terapija se treba započeti u vrijeme dijagnoze T2DM, sve u cilju adekvatne regulacije kontrole glikemije i prevencije kroničnih komplikacija same bolesti (126).

Inicijalna terapija T2DM u većine bolesnika jest metformin zbog njegove učinkovitosti, sigurnosti i dostupnosti (127). U bolesnika s visokim rizikom od aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (engl. *Atherosclerotic cardiovascular disease* - ASCVD), srčane insuficijencije (engl. *Heart failure* - HF) ili CKD-a, moraju se uključiti lijekovi koji smanjuju kardiorrenalni rizik. Glavni lijekovi kod kojih su dokazani kardiorrenalni benefiti su GLP1 RA i SGLT2 inhibitori. Ukoliko se ne ostvare ciljane vrijednosti HbA_{1c} nakon primjene jednog od ova dva lijeka, smjernice predlažu kombinirati obje terapijske opcije zbog mogućnosti kvalitetnije regulacije glikemije (127). Kontrola tjelesne težine izuzetno je važan dio liječenja šećerne bolesti tip 2. Razni su načini redukcije tjelesne težine: od promjene stila života, uporabe lijekova za mršavljenje do barijatrijskih kirurških zahvata. Smanjenje BMI-ja dovodi do poboljšane regulacije glikemije i smanjenja rizika za KVB (127). Lijekovi sa značajnim učinkom na gubitak tjelesne težine su GLP-1 RA poput semaglutida i dulaglutida (128).

Mnogim pacijentima s T2DM-om potrebna je kombinirana terapija za održavanje ciljeva glikemije. Premda su stare preporuke predlagale postepeni dodatak lijekova, posljednja ispitivanja ukazuju na bolju regulaciju HbA_{1c} vrijednosti u dvojnjoj kombiniranoj terapiji u

usporedbi s postepenim dodavanjem lijekova. Izbor lijeka koji se dodaje inicijalnom liječenju ovisi o kliničkim osobinama bolesnika. Dodavanjem lijekova veće učinkovitosti vjerojatnije je postizanje terapijskih ciljeva. U skupinu vrlo visoko učinkovitih lijekova ubrajaju se semaglutid i dulaglutid, inzulin i kombinacija inzulina i GLP-1 RA, dok u visoko učinkovitu skupinu spadaju metformin i GLP-1 RA. (130,131).

Određeni pacijenti s dugogodišnjim dijabetesom tip 2 ne uspijevaju postići vlastite glikemijske ciljeve postojećom oralnom terapijom. Tim pacijentima se sugerira dodavanje inzulina kao terapijske opcije. Neki od inzulinskih pripravaka koji se najčešće dodaju su humani NPH inzulin ili inzulinski analog dugog djelovanja uz postojeću terapiju kako bi se pospješila regulacija glikemije. Glavno djelovanje ovih bazalnih inzulina je smanjenje stvaranja glukoze u jetri i snižavanje GUK-a po noći i između obroka (132).

U nekim slučajevima se uz bazalni inzulin mora pridodati i prandijalni inzulin za postizanje optimalne glikemije. Uobičajena terapijska doza koja se dodaje uz glavni obrok je 4 jedinice ili 10% količine bazalnog inzulina. Naknadno se doza mijenja prema potrebama pacijenta.

Važno je naglasiti da su pacijenti s T2DM-om uglavnom rezistentniji na inzulin od pacijenata s T1DM-om, tako da su im potrebne veće doze inzulina u terapiji (133).

Ako je u pacijenata koji uzimaju bazalni inzulin normalna razina GUK-a natašte, a vrijednosti HbA_{1C} iznad ciljnih, smjernice sugeriraju uvođenje GLP-1 RA ili GIP /GLP-1 RA. U usporedbi s intenziviranim inzulinskom terapijom, kombinacija bazalnog inzulina i GLP-1 RA bolje spušta GUK, manje povećava tjelesnu težinu i rjeđe uzrokuje hipoglikemiju (134).

Iznimno je važno educirati pacijenta o promjenama životnog stila koje uključuju promjene prehrane i vježbanje. Fizičke aktivnost, prestanak pušenja i redukcija tjelesne težine neki su od načina na koje pacijenti mogu sami sebi pomoći u održavanju bolesti te ih se treba motivirati na takve aktivnosti. Tek zbrojem svega navedenog uz farmakoterapiju, može se očekivati napredak, prevencija kroničnih komplikacija i kvalitetno življenje s dijabetesom.

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

2.1. Cilj istraživanja

Cilj ovog istraživanja je analizirati obilježja i terapiju hospitaliziranih bolesnika sa šećernom bolešću u stacionaru Zavoda za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Split.

2.2. Hipoteze

1. Regulacija šećerne bolesti u hospitaliziranih bolesnika prema vrijednostima HbA_{1C} je nezadovoljavajuća.
2. Najčešće kronične komplikacije hospitaliziranih bolesnika sa šećernom bolešću su kardiovaskularne komplikacije.
3. Najveći se udio bolesnika sa šećernom bolešću hospitalizira zbog infekcije.
4. Inzulinska terapija najčešća je terapija bolesnika sa šećernom bolesti koji su hospitalizirani.
5. Najvećem udjelu bolesnika sa šećernom bolešću pri otpustu iz bolnice je promijenjena terapija.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ustroj istraživanja

Ovo retrospektivno istraživanje provedeno je u Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KBC Split. Istraživanje je provedeno u razdoblju od 1.1.2024. do 1.4.2024.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC Split (Klasa: 520-03/24-01/71, Ur. Broj:2181-147/01-06/LJ.Z.-24-02) i provedeno je u skladu s važećim smjernicama Deklaracije iz Helsinkija.

3.2. Ispitanici

U istraživanje je bilo uključeno 40 ispitanika s dijagnozom šećerne bolesti tip 1 i tip 2.

Kriteriji uključenja: hospitalizirani bolesnici stariji od 18 godina s dijagnozom šećerne bolesti tip 1 i tip 2.

Kriteriji isključenja bili su: drugi oblici dijabetesa uzrokovani genetskim faktorima, bolestima gušterače, endokrinopatijama, lijekovima i trudnoćom. Bolesnici s malignim bolestima i psihijatrijski bolesnici.

3.3 Postupci i metode

Podatci o bolesnicima prikupljeni su uvidom u medicinsku dokumentaciju ispitanika kroz bolnički informacijski sustav (BIS). Prikupljeni podatci uključuju informacije o spolu, dobi, indeksu tjelesne mase, HbA_{1C}, krvnom tlaku, dislipidemiji, trajanju dijabetesa, uzroku i trajanju hospitalizacije, komplikacijama šećerne bolesti i terapiji.

Pod komplikacije šećerne bolesti smatraju se kardiovaskularne komplikacije poput koronarne srčane bolesti, srčanog popuštanja i periferne vaskularne bolesti, zatim dijabetička bolest bubrega, dijabetička retinopatija i dijabetička nefropatija.

3.4. Statistička obrada podataka

Statistička obrada podataka izvedena je pomoću statističkog programa MedCalc, verzija 22.007. Statistička analiza odrađena je u skladu sa statističkim načelima.

Kvantitativne varijable s normalnom raspodjelom prikazane su kao srednja vrijednost \pm standardna devijacija (SD), dok su ostale kvantitativne varijable prikazane kao medijan i interkvartilni raspon. Kategorijske varijable prikazane su cijelim brojevima i postotcima. U svrhu testiranja razlika u kategorijskim i ordinalnim varijablama među skupinama korišten je hi –kvadrat test. Razina statističke značajnosti postavljena je na $P < 0,05$.

4. REZULTATI

U ovo je istraživanje bilo uključeno 40 ispitanika, među kojima je bilo 22 muškaraca (55%) i 18 žena (45%). Medijan dobi ispitanika bio je 62,5 godina. Najmlađi ispitanik imao je 20, a najstariji 89 godina. Prosječna vrijednost indeksa tjelesne mase (ITM) ispitanika iskazana kao medijan bila je 28,72. Među ispitanicima nije bilo pothranjenih (ITM<18,5), 5 ispitanika bilo je normalne tjelesne mase (ITM između 18,5 i 24,99), 18 ispitanika imalo je prekomjernu tjelesnu masu (ITM između 25 i 29,99), dok je 13 ispitanika u ovom istraživanju bilo pretilo (ITM≥30). Ekstremnu pretilost, odnosno ITM iznad 35, imalo je 4 ispitanika.

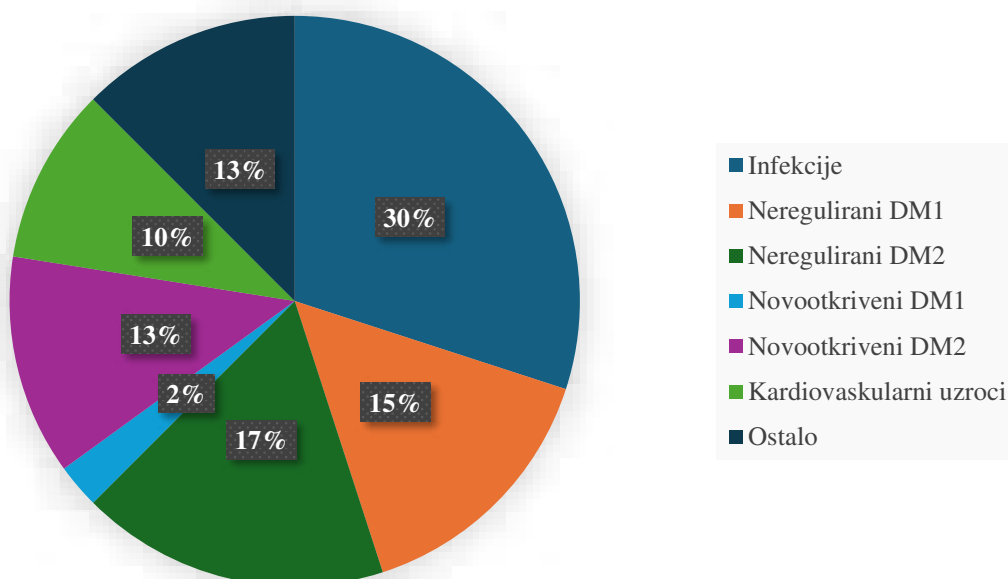
Dijagnozu arterijske hipertenzije imalo je 27 ispitanika (67,5%), a dijagnozu dislipidemije imalo je 35 ispitanika (87,5%). Prosječna vrijednost HbA_{1c} u ispitanika prikazana kao medijan bila je 9,7%. Trajanje šećerne bolesti dulje od 5 godina imalo je 22 ispitanika (55%), a 18 ispitanika (45%) imalo je dijagnozu šećerne bolesti manje od 5 godina. Opće karakteristike ispitanika prikazane su u Tablici 2.

Tablica 2. Opće karakteristike ispitanika.

Obilježje	Svi ispitanici (N=40)
Spol; N(%)	
Žene	18 (45)
Muškarci	22 (55)
Dob (godine)	62,5 ± 16,9
ITM (kg/m ²)	28,72 (26,46-32,09)
Arterijska hipertenzija; N(%)	27 (67,5)
Dislipidemija; N(%)	35 (87,5)
HbA _{1c} (%)	9,7 (6,7-15)
Trajanje šećerne bolesti; N(%)	
Kraće od 5 godina	18 (45)
Dulje od 5 godina	22 (55)

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija, medijan i interkvartilni raspon ili cijeli broj (postotak). **Kratice:** ITM – indeks tjelesne mase

Infekcije su bile najčešći uzrok hospitalizacije ispitanika i to u 30% slučajeva (12 ispitanika). Nakon infekcija slijede neregulirani T2DM u 7 ispitanika (17,5%), neregulirani T1DM u 6 ispitanika (15%), novootkriveni T2DM u 5 ispitanika (12,5%), kardiovaskularni uzroci u 4 ispitanika (10%) te novootkriveni T1DM kod jednog ispitanika (2,5%). Ostali uzroci (hiponatrijemija, novotvorine, bubrežni uzroci i ostali) bili su uzrokom hospitalizacije u 5 ispitanika (12,5%). Grafički prikaz raspodjele uzroka hospitalizacije među ispitanicima prikazuje Slika 8.



Slika 8. Raspodjela uzroka hospitalizacije ispitanika

Prosječno trajanje hospitalizacije ispitanika bilo je 8 dana. Trajanje hospitalizacije nije pokazalo statistički značajnu korelaciju s vrijednosti HbA_{1C} ispitanika ($P=0,521$). Također, trajanje hospitalizacije nije se statistički značajno razlikovalo među skupinama ispitanika s trajanjem šećerne bolesti dulje od 5 godina i skupinom ispitanika s trajanjem šećerne bolesti kraće od 5 godina ($P=0,176$).

U ispitivanoj populaciji bilježena je prevalencija komplikacija šećerne bolesti. Najzastupljenije komplikacije su kardiovaskularne, koje je imalo 30 ispitanika (75%), potom su slijedile bubrežne komplikacije, prisutne u 20 ispitanika (50%). Treća najzastupljenija komplikacija šećerne bolesti bila je polineuropatija koja je bila prisutna u 16 ispitanika (40%), dok je najmanje zastupljena komplikacija bila retinopatija koju je imalo svega 14 pacijenata

(35%). Prevalencija kardiovaskularnih ($P=0,271$) i bubrežnih komplikacija ($P=0,482$) nije se značajno razlikovala među skupinama ispitanika kod kojih je trajanje šećerne bolesti dulje od 5 godine i onih kod kojih je trajanje kraće od 5 godina. Polineuropatija ($P<0,001$) i retinopatija ($P=0,023$) pokazali su statistički značajnu veću prevalenciju u skupini ispitanika koji boluju od šećerne bolesti dulje do 5 godina u odnosu na ispitanike koji boluju kraće od 5 godina. Prevalencije komplikacija šećerne bolesti prikazane su u Tablici 3.

Tablica 3. Prevalencija komplikacija šećerne bolesti prema skupinama ispitanika s trajanjem šećerne bolesti duljim od 5 godina i ispitanika s trajanjem šećerne bolesti kraćim od 5 godina.

	Ispitanici s trajanjem DM duljim od 5 godina N=22	Ispitanici s trajanjem DM kraćim od 5 godina N=18	<i>P</i>*
Kardiovaskularne komplikacije; N(%)	18 (81,82)	12 (66,67)	0,271
Dijabetička bolest bubrega; N(%)	11 (50)	11 (61,11)	0,482
Retinopatija; N(%)	14 (63,64)	5 (27,78)	0,023
Polineuropatija; N(%)	13 (59,09)	2 (11,11)	<0,001

Podatci su prikazani kao cijeli broj (postotak); **Kratice:** DM – diabetes mellitus

*hi-kvadrat test

Prosječni eGFR ispitanika s trajanjem šećerne bolesti duljim od 5 godina nije se statistički značajno razlikovala u odnosu na ispitanika s trajanjem šećerne bolesti kraćim od 5 godina ($P=0,984$). Vrijednost ACR-a također nije pokazala statistički značajnu razliku između navedenih skupina ispitanika ($P=0,246$).

Najveći broj ispitanika je bio na terapiji inzulinom, njih 14 (35%). Terapiju metforminom imalo je 12 ispitanika (30%), terapiju sulfonilurejom imalo je 11 ispitanika (28%), a terapiju DPP4 inhibitorima imalo je 9 ispitanika (22,5%). Najmanje zastupljeni peroralni hipoglikemici u terapiji ispitanika bili su SGLT2 receptor inhibitori u 4 ispitanika (10%), GLP-1 receptor agonisti u 2 ispitanika (5%) te pioglitazon u jednog ispitanika (3%).

Skupine ispitanika s trajanjem šećerne bolesti kraćim od 5 godina i skupine ispitanika s trajanjem šećerne bolesti duljim od 5 godina nisu se statistički razlikovale u korištenju peroralnih hipoglikemika, osim sulfonilureje ($P=0,006$), koja se značajno više koristila u skupini ispitanika s trajanjem šećerne bolesti duljim od 5 godina. Ispitanici s trajanjem šećerne bolesti duljim od 5 godina statistički su značajno više koristili inzulin u terapiji u odnosu na drugu skupinu ispitanika ($P<0,001$). Terapija šećerne bolesti u svih je 40 ispitanika (100%) promijenjena po otpustu iz bolnice (Tablica 4.).

Tablica 4. Zastupljenost terapijskih opcija šećerne bolesti prema skupinama ispitanika s trajanjem šećerne bolesti duljim od 5 godina i trajanjem kraćim od 5 godina.

	Ispitanici s trajanjem DM duljim od 5 godina N=22	Ispitanici s trajanjem DM kraćim od 5 godina N=18	P*
Metformin; N(%)	8 (36,36)	4 (22,22)	0,395
DPP4 inhibitori; N(%)	7 (31,82)	2 (11,11)	0,146
SGLT2 inhibitori; N(%)	2 (9,09)	2 (11,11)	0,788
Sulfonilureja; N(%)	10 (45,45)	1 (5,56)	0,006
GLP1 receptor agonisti; N(%)	1 (4,55)	1 (5,56)	0,853
Pioglitazon; N(%)	1 (4,55)	0 (0)	0,366
Inzulinska terapija; N(%)	13 (59,09)	1 (5,56)	<0,001

Podatci su prikazani kao: N(%); **Kratice:** DPP4 – dipeptidil peptidaza, SGLT2 – engl.

Sodium-glucose transport protein 2, GLP1 – engl. *Glucagon-like Peptid-1*

*hi-kvadrat test

Od ostalih lijekova, ispitanici ove studije uzimali su ACE inhibitore (24 ispitanika, 60%), statine (17 ispitanika, 43%) i acetilsalicilnu kiselinu (14 ispitanika, 35%). Njih 20 (50%) je pritom uzimalo još neku terapiju pored dosad navedene, među kojima su antihipertenzivi, novi oralni antikoagulansi, beta blokatori i ostali.

5. RASPRAVA

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je u najvećem udjelu bolesnika (30%) uzrok hospitalizacije infekcija. Prema podacima ADA-e, kao najčešći uzrok hospitalizacije navode se kardiovaskularni, bubrežni, metabolički poremećaji i infekcije (135). Prema najnovijem sustavnom pregledu (objavljenom u 2024.) koji je obuhvatio oko 7000 znanstvenih istraživanja, uočeno je da je u hospitalizacijama osoba sa šećernom bolešću najveći udio kardiovaskularnih bolesti i to koronarna bolest srca i srčano popuštanje (45). Tome doprinosi činjenica da je velika prisutnost drugih čimbenika rizika poput arterijske hipertenzije i dislipidemije. U ovom je istraživanju dijagnozu arterijske hipertenzije imalo 67,5% ispitanika, a dijagnozu dislipidemije 87,5% što sugerira veliki rizik od hospitalizacije zbog kardiovaskularnih bolesti (135).

Prosječna vrijednost HbA_{1C} kod ispitanika bila je 9,7%, što ukazuje na izrazito lošu regulaciju šećerne bolesti. ADA smjernice predlažu da svi pacijenti sa šećernom bolešću održavaju HbA_{1C} vrijednost ispod 7% (1). VERIFY ispitivanje sugerira početnu kombiniranu terapiju svim bolesnicima sa šećernom bolešću tip 2 s HbA_{1C} vrijednosti 1,5-2,0% iznad cilja (130).

Prosječno trajanje hospitalizacije bilo je 8 dana te nije pokazalo statistički značajnu korelaciju s vrijednosti HbA_{1C} ispitanika. Niz kliničkih istraživanja koji su proučavali trajanje hospitalizacije s regulacijom glikemije nisu utvrdili značajnu povezanost istih (136,137). Također, trajanje hospitalizacije nije se statistički značajno razlikovalo među skupinama ispitanika s trajanjem šećerne bolesti dulje od 5 godina i skupinom ispitanika s trajanjem šećerne bolesti kraće od 5 godina. U nedavnom istraživanju koje je provedeno na skoro 33.000 bolesnika pokazalo se da je trajanje hospitalizacije povećano u pacijenata s novodijagnosticiranom šećernom bolešću u odnosu na bolesnike koji su imali ranije dijagnosticiranu šećernu bolest (138).

U ovom istraživanju potvrđeno je da su najzastupljenije komplikacije kardiovaskularne, koje je imalo 75% ispitanika, a zatim su slijedile bubrežne komplikacije (50%) kao druga najčešća komplikacija, što je u skladu sa svjetskom literaturom i istraživanjima koja navode kardiovaskularne komplikacije kao najčešću kroničnu komplikaciju (135,139). Prevalencija kardiovaskularnih i bubrežnih komplikacija se nije statistički značajno razlikovala među skupinama ispitanika kod kojih je trajanje šećerne bolesti dulje od 5 godine i onih kod kojih je trajanje kraće od 5 godina. Od ostalih komplikacija, treća najzastupljenija komplikacija šećerne bolesti bila je polineuropatija koja je bila prisutna u 40% ispitanika dok je najmanje zastupljena

komplikacija bila retinopatija koju je imalo 35% ispitanika. Bolesnici sa šećernom bolešću tip 2 koji su imali dulje trajanje šećerne bolesti u usporedbi sa skupinom koji su imali kraće trajanje šećerne bolesti imali su statistički značajno veći udio dijabetičke retinopatije i polineuropatije. Brojna istraživanja također ukazuju na korelaciju povećanog udjela kroničnih mikrovaskularnih komplikacija s duljim trajanjem šećerne bolesti (140).

Rezultati istraživanja pokazuju da se svakome od ispitanika nakon hospitalizacije izmijenila terapija u cilju optimalne kontrole glikemije. Pritom, važno je naglasiti da je potrebno u odabiru terapijske opcije individualizirani pristup svakome pacijentu (126).

Prilikom razmatranja pojedinih lijekova koje su ispitanici uzimali prije hospitalizacije, između skupina ispitanika s trajanjem šećerne bolesti kraćim od 5 godina i trajanjem šećerne bolesti duljim od 5 godina nije bilo statistički značajne razlike u korištenju peroralnih hipoglikemika, osim sulfonilureje, koja je značajno više zastupljena u skupini ispitanika s trajanjem šećerne bolesti duljim od 5 godina. To je očekivano s obzirom na progresivnu prirodu šećerne bolesti, iscrpljenja beta stanice i potrebe uvođenja sekretagoga, a kod kraćeg trajanja šećerne bolesti sulfonilureje se manje koriste zbog rizika od hipoglikemijskih epizoda i mogućih kardiovaskularnih komplikacija(141).

U ovom istraživanju na populaciji hospitaliziranih bolesnika sa šećernom bolešću najčešća je terapija inzulinom (35%), a potom slijedi metformin (30%) kao druga najčešća terapija. GLP-1 agonisti u terapiji bili su prisutni u najmanjem postotku (4%) ispitanika. Također je uočeno da su ispitanici s trajanjem šećerne bolesti duljim od 5 godina statistički značajno više koristili inzulin u terapiji u odnosu na skupinu bolesnika s kraćim trajanjem šećerne bolesti što govori o progresiji dijabetesa kroz godine i potrebom za inzulinom u svrhu bolje regulacije šećerne bolesti (101). Dodatno, pri otpustu iz bolnice, čak 70% ispitanika ima inzulin kao terapijsku opciju. Svjetske smjernice predlažu inzulinsku terapiju kao prvu terapijsku opciju, a brojna istraživanja potvrđuju da je inzulin najčešće propisana terapija. Sve to naglašava da je terapija inzulinom ključna terapijska opcija kod hospitaliziranih pacijenata (126,141)

U ovom istraživanju postoji nekoliko ograničenja. Mali broj ispitanika uključenih u istraživanje (N=40), podatci samo iz jedne bolnice i kratki period praćenja onemogućava primjenu saznanja na cijelu populaciju hospitaliziranih bolesnika sa šećernom bolesti. Kako bi se mogli donijeti zaključci o obilježjima i terapiji hospitaliziranih bolesnika sa šećernom bolešću, potrebno je provesti nova klinička istraživanja na većem broju pacijenata.

6. ZAKLJUČCI

1. Najveći se udio bolesnika sa šećernom bolešću hospitalizira zbog infekcije.
2. Regulacija šećerne bolesti u hospitaliziranih bolesnika prema prosječnoj koncentraciji HbA_{1C} je loša.
3. Kardiovaskularne komplikacije su najčešće kronične komplikacije hospitaliziranih bolesnika sa šećernom bolešću.
4. Bolesnici sa trajanjem šećerne bolesti duljim od 5 godina su imali značajno veći udio dijabetičke retinopatije i polineuropatije u usporedbi sa skupinom bolesnika sa trajanjem šećerne bolesti kraćim od 5 godina.
5. Inzulinska terapija je najčešća terapija u hospitaliziranih bolesnika sa šećernom bolesti.
6. Bolesnici sa trajanjem šećerne bolesti duljim od 5 godina su imali značajno veći udio terapije sulfonilurejom i inzulinom u usporedbi sa skupinom bolesnika sa trajanjem šećerne bolesti kraćim od 5 godina.
7. Svim hospitaliziranim bolesnicima sa šećernom bolesti pri otpustu iz bolnice je promijenjena terapija.

7. LITERATURA

1. American diabetes association professional practice committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S20-S42.
2. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, Myasoedova VA, Alfieri V, Orekhov AN. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1835.
3. Antar SA, Ashour NA, Sharaky M, Khattab M, Ashour NA, Zaid RT i sur. Diabetes mellitus: classification, mediators, and complications; A gate to identify potential targets for the development of new effective treatments. *Biomed Pharmacother*. 2023;168:115734.
4. Rossi MC, Nicolucci A, Ozzello A, Gentile S, Aglialoro A, Chiambretti A i sur. Impact of severe and symptomatic hypoglycemia on quality of life and fear of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes. Results of the Hypos-1 observational study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29(7):736-43.
5. Kahanovitz L, Sluss PM, Russell SJ. Type 1 diabetes - A clinical perspective. *Point care*. 2017;16(1):37-40.
6. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB i sur. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6275.
7. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harison Principi interne medicine – priručnik*. 19. američko/4. hrvatsko izdanje. Split: Placebo; 2019. 904-12.
8. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas [Internet]*. Brussels: IDF; 2021 [citirano 11. ožujka 2024.]. Dostupno na: <https://diabetesatlas.org/>
9. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. *Dijabetes [Internet]*. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2024 [citirano 11. ožujka 2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provodenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>
10. Giwa AM, Ahmed R, Omidian Z, Majety N, Karakus KE, Omer SM, i sur. Current understandings of the pathogenesis of type 1 diabetes: Genetics to environment. *World J Diabetes*. 2020;11(1):13–25.
11. Dayan CM, Korah M, Tatovic D, Bundy BN, Herold KC. Changing the landscape for type 1 diabetes: the first step to prevention. *Lancet*. 2019;394(10205):1286–96.

12. Beik P, Ciesielska M, Kucza M, Kurczewska A, Kuźmińska J, Maćkowiak B, i sur. Prevention of Type 1 Diabetes: Past Experiences and Future Opportunities. *J Clin Med*. 2020;9(9).
13. Zajec A, Trebušak Podkrajšek K, Tesovnik T, Šket R, Čugalj Kern B, Jenko Bizjan B i sur. Pathogenesis of type 1 diabetes: established facts and new insights. *Genes (Basel)*. 2022;13(4):706.
14. Frommer L, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and autoimmune thyroid disease-the genetic link. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:618213.
15. Pociot F. Type 1 diabetes genome-wide association studies: not to be lost in translation. *Clin Transl Immunology*. 2017;6(12):e162.
16. Sticht J, Álvaro-Benito M, Konigorski S. Type 1 diabetes and the HLA region: genetic association besides classical HLA class II genes. *Front Genet*. 2021;12:683946.
17. Zhao LP, Papadopoulos GK, Lybrand TP, Moustakas AK, Bondinas GP, Carlsson A i sur. The KAG motif of HLA-DRB1 (β 71, β 74, β 86) predicts seroconversion and development of type 1 diabetes. *EBioMedicine*. 2021;69:103431.
18. Carré A, Richardson SJ, Larger E, Mallone R. Presumption of guilt for T cells in type 1 diabetes: lead culprits or partners in crime depending on age of onset? *Diabetologia*. 2021;64(1):15-25.
19. Jiang Z, Ren W, Liang H, Yan J, Yang D, Luo S i sur. HLA class I genes modulate disease risk and age at onset together with DR-DQ in Chinese patients with insulin-requiring type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2021;64(9):2026-2036.
20. Tremblay J, Hamet P. Environmental and genetic contributions to diabetes. *Metabolism*. 2019;100S:153952.
21. Isaacs SR, Foskett DB, Maxwell AJ, Ward EJ, Faulkner CL, Luo JYX i sur. Viruses and type 1 diabetes: from enteroviruses to the virome. *Microorganisms*. 2021;9(7):1519.
22. Alhazmi A, Nekoua MP, Michaux H, Sane F, Halouani A, Engelmann I i sur. Effect of coxsackievirus B4 infection on the thymus: elucidating its role in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Microorganisms*. 2021;9(6):1177.
23. Tremblay J, Hamet P. Environmental and genetic contributions to diabetes. *Metabolism*. 2019;100S:153952

24. Vehik K, Lynch KF, Wong MC, Tian X, Ross MC, Gibbs RA i sur. Prospective virome analyses in young children at increased genetic risk for type 1 diabetes. *Nat Med.* 2019;25(12):1865-72.
25. Geravandi S, Liu H, Maedler K. Enteroviruses and T1D: is it the virus, the genes or both which cause T1D. *Microorganisms.* 2020;8(7):1017.
26. Nekoua MP, Alidjinou EK, Hober D. Persistent coxsackievirus B infection and pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(8):503-16.
27. Richardson SJ, Morgan NG. Enteroviral infections in the pathogenesis of type 1 diabetes: new insights for therapeutic intervention. *Curr Opin Pharmacol.* 2018;43:11-19
28. Gradisteanu Pircalabioru G, Corcionivoschi N, Gundogdu O, Chifiriuc MC, Marutescu LG, Ispas B i sur. Dysbiosis in the development of type 1 diabetes and associated complications: from mechanisms to targeted gut microbes manipulation therapies. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2763.
29. Priyadarshini M, Lednovich K, Xu K, Gough S, Wicksteed B, Layden BT. FFAR from the gut microbiome crowd: SCFA receptors in T1D pathology. *Metabolites.* 2021;11(5):302.
30. Dedrick S, Sundaresh B, Huang Q, Brady C, Yoo T, Cronin C i sur. The role of gut microbiota and environmental factors in type 1 diabetes pathogenesis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:78.
31. Mokhtari P, Metos J, Anandh Babu PV. Impact of type 1 diabetes on the composition and functional potential of gut microbiome in children and adolescents: possible mechanisms, current knowledge, and challenges. *Gut Microbes.* 2021;13(1):1-18.
32. Miranda MCG, Oliveira RP, Torres L, Aguiar SLF, Pinheiro-Rosa N, Lemos L i sur. Frontline science: Abnormalities in the gut mucosa of non-obese diabetic mice precede the onset of type 1 diabetes. *J Leukoc Biol.* 2019;106(3):513-29.
33. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S13-S28.
34. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):981-1000.

35. Ruze R, Liu T, Zou X, Song J, Chen Y, Xu R i sur. Obesity and type 2 diabetes mellitus: connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1161521.
36. American Diabetes Association professional practice committee. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S17-S38.
37. Majithia AR, Florez JC. Clinical translation of genetic predictors for type 2 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009;16(2):100-6.
38. Perng W, Oken E, Dabelea D. Developmental overnutrition and obesity and type 2 diabetes in offspring. *Diabetologia*. 2019;62(10):1779-88.
39. Broughton DL, Taylor R. Review: deterioration of glucose tolerance with age: the role of insulin resistance. *Age Ageing*. 1991;20(3):221-5.
40. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Evangelou E. Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194127.
41. Bansal V, Gassenhuber J, Phillips T, Oliveira G, Harbaugh R, Villarasa N i sur. Spectrum of mutations in monogenic diabetes genes identified from high-throughput DNA sequencing of 6888 individuals. *BMC Med*. 2017;15(1):213.
42. Ziegler R, Neu A. Diabetes in childhood and adolescence. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(9):146-56.
43. Naylor R, Philipson LH. Who should have genetic testing for maturity-onset diabetes of the young? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(4):422-6.
44. Chambers C, Fouts A, Dong F, Colclough K, Wang Z, Batish SD i sur. Characteristics of maturity onset diabetes of the young in a large diabetes center. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(5):360-7.
45. Feleke BE, Sacre J, Tomic D, Huynh Q, Shaw JE, Magliano DJ. Hospital admissions among people with diabetes: A systematic review. *Diabet Med*. 2024;41(1):e15236.
46. Korbelt L, Spencer JD. Diabetes mellitus and infection: an evaluation of hospital utilization and management costs in the United States. *J Diabetes Complications*. 2015;29(2):192-5.

47. Kumar M, Dev S, Khalid MU, Siddenti SM, Noman M, John C i sur. The bidirectional link between diabetes and kidney disease: mechanisms and management. *Cureus*. 2023;15(9):e45615.
48. Hepburn DA, Deary IJ, MacLeod KM, Frier BM. Structural equation modeling of symptoms, awareness and fear of hypoglycemia, and personality in patients with insulin-treated diabetes. *Diabetes Care*. 1994 Nov;17(11):1273-80. doi: 10.2337/diacare.17.11.1273. PMID: 7821167.
49. Sreenan S, Andersen M, Thorsted BL, Wolden ML, Evans M. Increased Risk of Severe Hypoglycemic Events with Increasing Frequency of Non-severe Hypoglycemic Events in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2014 Dec;5(2):447-58. doi: 10.1007/s13300-014-0075-x. Epub 2014 Jul 15. PMID: 25023521; PMCID: PMC4269646.
50. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB i sur. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6275.
51. 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.
52. Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, El-Kebbi IM. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2001;161(13):1653-9.
53. Zaccardi F, Dhalwani NN, Webb DR, Davies MJ, Khunti K. Global burden of hypoglycaemia-related mortality in 109 countries, from 2000 to 2014: an analysis of death certificates. *Diabetologia*. 2018;61(7):1592-602
54. Stanton-Fay SH, Hamilton K, Chadwick PM, Lorencatto F, Gianfrancesco C, de Zoysa N i sur. The DAFNEplus programme for sustained type 1 diabetes self management: Intervention development using the Behaviour Change Wheel. *Diabet Med*. 2021;38(5):e14548.
55. Gariepy M, Yoosefi N, Silva C, Chanoine JP, Abdulhussein FS. The use of CGM to identify hypoglycemia and glycemic patterns in congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2023;36(12):1133-9.

56. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH i sur. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631-40.
57. Herges JR, Galindo RJ, Neumiller JJ, Heien HC, Umpierrez GE, McCoy RG. Glucagon prescribing and costs among U.S. adults with diabetes, 2011-2021. *Diabetes Care*. 2023;46(3):620-7.
58. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335-43.
59. Ramphul K, Joynauth J. An update on the incidence and burden of diabetic ketoacidosis in the U.S. *diabetes care*. 2020;43(12):e196-e197.
60. Benoit SR, Zhang Y, Geiss LS, Gregg EW, Albright A. Trends in diabetic ketoacidosis hospitalizations and in-hospital mortality - United States, 2000-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(12):362-5.
61. Kitabchi AE, Wall BM. Diabetic ketoacidosis. *Med Clin North Am*. 1995;79(1):9-37.
62. Pasquel FJ, Tsegka K, Wang H, Cardona S, Galindo RJ, Fayfman M i sur. Clinical outcomes in patients with isolated or combined diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state: a retrospective, hospital-based cohort study. *Diabetes Care*. 2020;43(2):349-357.
63. Christensen NJ. Plasma norepinephrine and epinephrine in untreated diabetics, during fasting and after insulin administration. *Diabetes*. 1974;23(1):1-8.
64. Alberti KG. Role of glucagon and other hormones in development of diabetic ketoacidosis. *Lancet*. 1975;1(7920):1307-11.
65. Waldhäusl W, Kleinberger G, Korn A, Dudczak R, Bratusch-Marrain P, Nowotny P. Severe hyperglycemia: effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. *Diabetes*. 1979;28(6):577-84.
66. Wachtel TJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL, Ellis SE, O'Sullivan PS. Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mellitus: a three-year experience in Rhode Island. *J Gen Intern Med*. 1991;6(6):495-502.

67. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2739-48.
68. Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA adverse event reporting system. *Diabetologia*. 2017;60(8):1385-9.
69. Polonsky WH, Anderson BJ, Lohrer PA, Aponte JE, Jacobson AM, Cole CF. Insulin omission in women with IDDM. *Diabetes Care*. 1994;17(10):1178-85.
70. Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006;35(4):725-51.
71. Campbell IW, Duncan LJ, Innes JA, MacCuish AC, Munro JF. Abdominal pain in diabetic metabolic decompensation. Clinical significance. *JAMA*. 1975;233(2):166-8.
72. Rosival V. The influence of blood hydrogen ion concentration on the level of consciousness in diabetic ketoacidosis. *Ann Clin Res*. 1987;19(1):23-5.
73. Gosmanov AR, Gosmanova EO, Dillard-Cannon E. Management of adult diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7:255-64.
74. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, Wall BM. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(1):131-53.
75. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic Emergencies in Adults. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl 1:S109-S114.
76. Karslioglu French E, Donihi AC, Korytkowski MT. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *BMJ*. 2019;365:l1114.
77. Kolarić V, Svirčević V, Bijuk R, Zupančič V. Chronic complications of diabetes and quality of life. *Acta Clin Croat*. 2022;61(3):520-7.
78. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, de Boer i sur. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1777-803.

79. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *N Engl J Med.* 2013;368(17):1613-24.
80. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW i sur.. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA.* 2001;286(11):1317-24.
81. Celeng C, Maurovich-Horvat P, Ghoshhajra BB, Merkely B, Leiner T, Takx RA. Prognostic value of coronary computed tomography angiography in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care.* 2016;39(7):1274-80.
82. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D i sur. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S158-S190.
83. Tun NN, Arunagirinathan G, Munshi SK, Pappachan JM. Diabetes mellitus and stroke: A clinical update. *World J Diabetes.* 2017;8(6):235-48.
84. Mishriky BM, Cummings DM, Powell JR. Diabetes-related microvascular complications - a practical approach. *Prim Care.* 2022;49(2):239-54.
85. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P i sur. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010;33(10):2285-93.
86. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA i sur. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40(1):136-54.
87. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1895-901.
88. Willis JR, Doan QV, Gleeson M, Haskova Z, Ramulu P, Morse L i sur. Vision-related functional burden of diabetic retinopathy across severity levels in the United States. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(9):926-32.
89. Chung YR, Park SW, Choi SY, Kim SW, Moon KY, Kim JH i sur. Association of statin use and hypertriglyceridemia with diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes and diabetic retinopathy. *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1):4.

90. Mohamed Q, Gillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA*. 2007;298(8):902-16.
91. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes control and complications trial. Diabetes control and complications trial research group. *Ophthalmology*. 1995;102(4):647-61.
92. Gheith O, Farouk N, Nampoory N, Halim MA, Al-Otaibi T. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. *J Nephroarmacol*. 2015;5(1):49-56.
93. Toth-Manikowski S, Atta MG. Diabetic kidney disease: pathophysiology and therapeutic targets. *J Diabetes Res*. 2015;2015:697010.
94. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL i sur. Effects of intensive BP control in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(9):2812-23.
95. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(2):CD009122.
96. Salah HM, Al'Aref SJ, Khan MS, Al-Hawwas M, Vallurupalli S, Mehta JL i sur. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes-Systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am Heart J*. 2021;232:10-22.
97. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Hemmingsen C i sur. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(11):CD008143.
98. Dutton GR, Lewis CE. The Look AHEAD Trial: Implications for lifestyle intervention in type 2 diabetes mellitus. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58(1):69-75.
99. Zhu P, Pan XF, Sheng L, Chen H, Pan A. Cigarette smoking, diabetes, and diabetes complications: call for urgent action. *Curr Diab Rep*. 2017;17(9):78.
100. Goodpaster BH, Delany JP, Otto AD, Kuller L, Vockley J, South-Paul JE i sur. Effects of diet and physical activity interventions on weight loss and cardiometabolic risk factors in severely obese adults: a randomized trial. *JAMA*. 2010;304(16):1795-802.
101. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright EE. The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices. *Endocr Rev*. 2020;41(5):733–55.

102. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, Woodworth JR. [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin. *Diabetes*. 1994;43(3):396-402.
103. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med*. 2005;352(2):174-83.
104. Frias JP, Chien J, Zhang Q, Chigutsa E, Landschulz W, Wullenweber P i sur. Once weekly basal insulin fc (bif) is safe and efficacious in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) previously treated with basal insulin. *J Endocr Soc*. 2021;5(Suppl 1):A448-9.
105. Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J, King AB. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(8):677-84.
106. Owens DR, Traylor L, Mullins P, Landgraf W. Patient-level meta-analysis of efficacy and hypoglycaemia in people with type 2 diabetes initiating insulin glargine 100U/mL or neutral protamine Hagedorn insulin analysed according to concomitant oral antidiabetes therapy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;124:57-65.
107. Sanches AC, Correr CJ, Venson R, Pontarolo R. Revisiting the efficacy of long-acting insulin analogues on adults with type 1 diabetes using mixed-treatment comparisons. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(3):333-9.
108. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribel U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res*. 2012;29(8):2104-14.
109. Roach P, Bai S, Charbonnel B, Consoli A, Taboga C, Tiengo A i sur. Effects of multiple daily injection therapy with Humalog mixtures versus separately injected insulin lispro and NPH insulin in adults with type I diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2004;26(4):502-10.
110. Bode BW, McGill JB, Lorber DL, Gross JL, Chang PC, Bregman DB i sur. Inhaled technosphere insulin compared with injected prandial insulin in type 1 diabetes: a randomized 24-week trial. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2266-73.
111. Frid AH, Kreugel G, Grassi G, Halimi S, Hicks D, Hirsch LJ i sur. New insulin delivery recommendations. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(9):1231-55.
112. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD i sur. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012;157(5):336-47.

113. Speight J, Choudhary P, Wilmot EG, Hendrieckx C, Forde H, Cheung WY i sur. Impact of glycaemic technologies on quality of life and related outcomes in adults with type 1 diabetes: A narrative review. *Diabet Med.* 2023;40(1):e14944.
114. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T i sur. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2021;44(11):2589-625.
115. Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA, Pinsker JE, Cengiz E, Wadwa RP i sur. Predictive low-glucose suspend reduces hypoglycemia in adults, adolescents, and children with type 1 diabetes in an at-home randomized crossover study: Results of the PROLOG trial. *Diabetes Care.* 2018;41(10):2155-61.
116. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC i sur. Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1707-17.
117. Lal RA, Maahs DM. Optimizing basal insulin dosing. *J Pediatr.* 2019;215:7-8.
118. Lemieux L, Crawford S, Pacaud D. Starting subcutaneous insulin doses in a paediatric population with newly diagnosed type 1 diabetes. *Paediatr Child Health.* 2010;15(6):357-62.
119. Al Balwi R, Al Madani W, Al Ghamdi A. Efficacy of insulin dosing algorithms for high-fat high-protein mixed meals to control postprandial glycemic excursions in people living with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(8):1635-46.
120. Valentine V, Newswanger B, Prestrelski S, Andre AD, Garibaldi M. Human factors usability and validation studies of a glucagon autoinjector in a simulated severe hypoglycemia rescue situation. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(9):522-30.
121. El Sayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl. 1):S140–S157.
122. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina.* 4. izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. 1244-64.
123. Seino Y, Fukushima M, Yabe D. GIP and GLP-1, the two incretin hormones: Similarities and differences. *J Diabetes Investig.* 2010;1(1-2):8-23.

124. Parker HE, Habib AM, Rogers GJ, Gribble FM, Reimann F. Nutrient-dependent secretion of glucose-dependent insulinotropic polypeptide from primary murine K cells. *Diabetologia*. 2009;52(2):289-98.
125. De Block C, Bailey C, Wysham C, Hemmingway A, Allen SE, Peleshok J. Tirzepatide for the treatment of adults with type 2 diabetes: An endocrine perspective. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(1):3-17.
126. American Diabetes Association professional practice committee. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S158-S178.
127. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM i sur. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the study of diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753-86.
128. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG i sur. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1481-6.
129. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. 2012;66(5):446-56.
130. Matthews DR, Paldánus PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2019;394(10208):1519-29.
131. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R i sur. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*. 2011;154(9):602-13.
132. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M i sur. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*. 2019;394(10192):39-50.

133. Heller S, Bode B, Kozlovski P, Svendsen AL. Meta-analysis of insulin aspart versus regular human insulin used in a basal-bolus regimen for the treatment of diabetes mellitus. *J Diabetes*. 2013;5(4):482-91.
134. Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Laviola L, Giorgino F. GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;35(1):e3082.
135. American Diabetes Association professional practice committee. 16. Diabetes care in the hospital: standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S295-S306.
136. Patel AJ, Klek SP, Peragallo-Dittko V, Goldstein M, Burdge E, Nadile V i sur. Correlation of hemoglobin A1C and outcomes in patients hospitalized with COVID-19. *Endocr Pract*. 2021 ;27(10):1046-51.
137. Giraldo-Gonzalez GC, Giraldo-Guzman C, Montenegro-Cantillo A, Andrade-García AC, Duran-Ardila DS, Grisales-Salazar DF i sur. Hospital outcomes of adult diabetic patients by glycated hemoglobin level in nonsurgical pathology in a high-complexity institution. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2019;12:1179551419882676.
138. Jang SA, Min Kim K, Jin Kang H, Heo SJ, Sik Kim C, Won Park S. Higher mortality and longer length of stay in hospitalized patients with newly diagnosed diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024;210:111601.
139. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):83.
140. Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Akanuma Y i sur. Predicting macro- and microvascular complications in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1193-9.
141. Douros A, Dell'Aniello S, Yu OHY, Filion KB, Azoulay L, Suissa S. Sulfonylureas as second line drugs in type 2 diabetes and the risk of cardiovascular and hypoglycaemic events: population based cohort study. *BMJ*. 2018;362:k2693.

8. SAŽETAK

Ciljevi: Glavni cilj ovog istraživanja je analizirati karakteristike i terapiju hospitaliziranih bolesnika sa šećernom bolešću u stacionaru Zavoda za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma u KBC Split.

Ispitanici i postupci: U istraživanje je uključeno 40 ispitanika s dijagnozom šećerne bolesti tip 1 i tip 2, starijih od 18 godina koji su hospitalizirani na Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KBC-a Split. Svi podatci o ispitanicima su prikupljeni iz BIS-a. Prikupljeni podatci uključuju informacije o spolu, dobi, ITM-e, HbA_{1C}, prisustvu arterijske hipertenzije, dislipidemije, komplikacija šećerne bolesti, trajanju dijabetesa, uzroku i trajanju hospitalizacije i terapiji.

Rezultati: Infekcije su bile najčešći uzrok hospitalizacije ispitanika (30%). Regulacija šećerne bolesti u hospitaliziranih bolesnika prema prosječnoj koncentraciji HbA_{1C} bila je 9,7%. Kardiovaskularne komplikacije su najčešće kronične komplikacije hospitaliziranih bolesnika sa šećernom bolešću s udjelom 75%, potom bubrežne komplikacije s udjelom 50%. Bolesnici sa trajanjem šećerne bolesti duljim od 5 godina su imali značajno veći udio dijabetičke retinopatije ($P=0,023$) i polineuropatije ($P<0,001$) u usporedbi sa skupinom bolesnika sa trajanjem šećerne bolesti kraćim od 5 godina. Inzulinska terapija je najčešća terapija u hospitaliziranih bolesnika sa šećernom bolešću s udjelom od 35%. Bolesnici sa trajanjem šećerne bolesti duljim od 5 godina su imali značajno veći udio terapije sulfonilurejom ($P=0,006$) i inzulinom ($P<0,001$) u usporedbi sa skupinom bolesnika sa trajanjem šećerne bolesti kraćim od 5 godina. Svim hospitaliziranim bolesnicima sa šećernom bolešću pri otpustu iz bolnice je promijenjena terapija.

Zaključci: Najveći se udio bolesnika sa šećernom bolešću hospitalizira zbog infekcije. Regulacija šećerne bolesti u hospitaliziranih bolesnika prema prosječnoj koncentraciji HbA_{1C} je loša. Kardiovaskularne komplikacije su najčešće kronične komplikacije hospitaliziranih bolesnika sa šećernom bolešću. Bolesnici sa trajanjem šećerne bolesti duljim od 5 godina su imali značajno veći udio dijabetičke retinopatije i polineuropatije u usporedbi sa skupinom bolesnika sa trajanjem šećerne bolesti kraćim od 5 godina. Inzulinska terapija je najčešća terapija u hospitaliziranih bolesnika sa šećernom bolešću. Bolesnici sa trajanjem šećerne bolesti duljim od 5 godina su imali značajno veći udio terapije sulfonilurejom i inzulinom u usporedbi sa skupinom bolesnika sa trajanjem šećerne bolesti kraćim od 5 godina. Svim hospitaliziranim bolesnicima sa šećernom bolešću pri otpustu iz bolnice je promijenjena terapija.

9. SUMMARY

Objectives: The main goal of this study was to analyze the characteristics and treatment of hospitalized patients with diabetes in the inpatient department of the Institute of endocrinology, diabetes and metabolic diseases at Split University Hospital Center.

Subjects and methods: The study included 40 subjects with a diagnosis of type 1 or type 2 diabetes, older than 18 years of age, who were hospitalized in the Department of endocrinology, diabetes and metabolic diseases of Split University Hospital Center. All data on the subjects were collected from the BIS. The collected data included information on gender, age, BMI, HbA_{1C}, presence of hypertension, dyslipidemia, diabetes complications, diabetes duration, cause and length of hospitalization, and therapy.

Results: Infections were the most common cause of hospitalization for the subjects (30%). Diabetes control in hospitalized patients according to the average HbA_{1C} concentration was 9.7%. Cardiovascular complications were the most common chronic complications in hospitalized patients with diabetes with a prevalence of 75%, followed by renal complications with a prevalence of 50%. Patients with diabetes duration longer than 5 years had a significantly higher prevalence of diabetic retinopathy ($P=0.023$) and polyneuropathy ($P < 0.001$) compared to the group of patients with diabetes duration less than 5 years. Insulin therapy was the most common therapy in hospitalized patients with diabetes with a prevalence of 35%. Patients with diabetes duration longer than 5 years had a significantly higher prevalence of sulfonylurea therapy ($P=0.006$) and insulin ($P<0.001$) compared to the group of patients with diabetes duration less than 5 years. All hospitalized patients with diabetes had their therapy changed upon discharge from the hospital.

Conclusions: The majority of patients with diabetes are hospitalized due to infection. Diabetes control in hospitalized patients according to the average HbA_{1C} concentration is poor. Cardiovascular complications are the most common chronic complications in hospitalized patients with diabetes. Patients with diabetes duration longer than 5 years had a significantly higher prevalence of diabetic retinopathy and polyneuropathy compared to the group of patients with diabetes duration less than 5 years. Insulin therapy is the most common therapy in hospitalized patients with diabetes. Patients with diabetes duration longer than 5 years had a significantly higher prevalence of sulfonylurea therapy and insulin compared to the group of patients with diabetes duration less than 5 years. All hospitalized patients with diabetes had their therapy changed upon discharge from the hospital.

10. ŽIVOTOPIS

