



UNIVERZITET U BANJOJ LUCI

MEDICINSKI FAKULTET

Mr sci dr Blaženko J. Vuković

**UTICAJ TERAPIJE INSULINSKOM PUMPOM NA
POJAVU I KARAKTERISTIKE HIPOGLIKEMIJSKIH
EPIZODA U PACIJENATA SA TIROM 1 DIJABETESA:
ANALIZA ODGOVORA KONTRAREGULATORNIH
HORMONA**

Doktorska disertacija

Banja Luka, 2021



UNIVERSITY OF BANJA LUKA

FACULTY OF MEDICINE

Mr sci dr Blaženko J. Vuković

**INFLUENCE OF THE INSULIN PUMP THERAPY ON
THE OCCURRENCE AND CHARACTERISTICS OF
HYPOGLYCEMIC EPISODES IN PATIENTS WITH
TYPE 1 DIABETES: ANALYSIS OF THE RESPONSE
OF COUNTERREGULATORY HORMONES**

Doctoral dissertation

Banja Luka, 2021

Mentor: Akademik Nebojša M.Lalić, redovni član SANU i dekan Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

SAŽETAK

UTICAJ TERAPIJE INSULINSKOM PUMPOM NA POJAVU I KARAKTERISTIKE HIPOGLIKEMIJSKIH EPIZODA U PACIJENATA SA TIPOM 1 DIJABETESA: ANALIZA ODGOVORA KONTRAREGULATORNIH HORMONA.

Uvod i cilj: Uspostavljanje striktne glikoregulacije može u značajnoj mjeri smanjiti rizik za nastajanje ili razvoj mikrovaskularnih a dijelom i makrovaskularnih komplikacija. Sadašnjim terapijskim modelima nije moguće postići i održavati normoglikemiju sve vrijeme trajanja bolesti. Najznačajniji limitirajući faktor je jatrogena hipoglikemija koja u većini pacijenata sa dijabetesom tip 1(T1D) uzrokuje rekurentni morbiditet, ponekad je i fatalna a predstavlja i značajan trošak za zdravstveni sistem. Terapija insulinskom pumpom predstavlja značajnu opciju u liječenju osoba sa T1D, posebno kod onih kod kojih nije moguće uspostaviti adekvatnu glikemijsku kontrolu bez povećanja broja hipoglikemija. Cilj rada je bio da se utvrdi i analizira uticaj terapije insulinskom pumpom na pojavu i karakteristike hipoglikemija kod pacijenata sa T1D i rekurentnim hipoglikemiskim epizodama, sa posebnim osvrtom na kontraregulatorni odgovor. **Materijal i metode:** U ispitivanju je učestvovalo ukupno 36 ispitanika sa tipom 1 dijabetesa, u trajanju od najmanje 5 godina, od kojih su 25 do tada bili na intenziviranoj konvencionalnoj insulinskoj terapiji u vidu 4 dnevne doze insulina/dan, a 11 na terapiji insulinskom pumpom u trajanju od 1-2 godine. Ispitanici koji su prethodno bili na terapiji insulinskom pumpom dodatno su edukovani po principima strukturisane petodnevne edukacije po Bergeru. Ispitivanje kontraregulatornog odgovora se obavljalo testom insulinom indukovane hipoglikemije primjenom sekvenčjalne hiperinsulinemijske hipoglikemične "klamp" metode upotrebom automatskog clamp sistema. **Rezultati:** Vrijednosti Hba1c nakon uvođenje insulinske pumpe bila je statistički značajno niža u poređenju sa vrijednostima na intenziviranoj konvencionalnoj insulinskoj terapiji ($p<0,001$). U analizi kontraregulatornih hormona došlo je do statistički značajnog porasta adrenalina u prvom, drugom i četvrtom mjerenuju ($p<0,001$ za 1. i 2., a $p<0,05$ za 4. mjerenu) kao i statistički značajnog porasta glukagona u trećem i četvrtom mjerenuju ($p<0,05$). Došlo je do statistički značajnog pada kortizola u

četvrtom i petom mjerenu (p< 0,05 za 4., a p< 0,01 za 5.mjerenje) kao i pada u koncentraciji hormona rasta u 4.mjerenu (p< 0,05). Nije bilo razlike u koncentraciji noradrenalina i IGF-1. Broj lakših, teških i noćnih hipoglikemija je bio značajno manji nakon terapije insulinskom pumpom (p < 0,001). Nije došlo do promjene učestalosti pojedinih simptoma hipoglikemije nakon uvođenja insulinske pumpe. Nije bilo statistički značajne razlike u težini simptoma hipoglikemije. Nije bilo statistički značajne razlike u tjelesnoj masi i BMI prije i nakon uvođenja insulinske pumpe a došlo je do statistički značajnog smanjenja ukupne dnevne doze insulina (47,7 vs 33,1IU; p<0,001). **Zaključak:** Upotreba insulinske pumpe je dovela do značajno bolje glikoregulacije izraženo kroz nivo Hba1c uz značajno smanjenje ukupne dnevne doze insulina i do značajnog oporavka adrenalinskog a dijelom i glukagonskog odgovora, došlo je do djelomičnog pada u odgovoru hormona rasta i kortizola dok je odgovor noradrenalina ostao nepromijenjen. Došlo je do značajnog smanjenja broja svih hipoglikemija; lakših, teških i noćnih.

Ključne riječi: dijabetes tip 1, insulinska pumpa, hipoglikemija, kontraregulatorni odgovor

Naučna oblast: Interna medicina

Naučno polje: Endokrinologija

Klasifikaciona oznaka za naučnu oblast prema CERIF šifrarniku: B 480

Tip odbrane licence Kreativne zajednice: CC BY-NC-SA

ABSTRACT

INFLUENCE OF THE INSULIN PUMP THERAPY ON THE OCCURRENCE AND CHARACTERISTICS OF HYPOGLYCEMIC EPISODES IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES: ANALYSIS OF THE RESPONSE OF COUNTERREGULATORY HORMONES

Introduction and goal: Establishing strict glucoregulation can significantly reduce the risk of formation or further progress of microvascular and to an extent of macrovascular complications. Current therapy models do not make it possible to achieve and maintain normoglycemia incessantly through the disease. Most significant limiting factor is iatrogenic hypoglycemia which in most patients with type 1 diabetes (T1D) causes recurrent morbidity, sometimes is fatal and presents a noticeable expense for the healthcare system. Insulin pump therapy presents an important option in treating patients with T1D, especially in patients in which it is not possible to achieve adequate glycemic control without an increase in number of hypoglycemia. The goal of the work was to determine and analyze the effect of insulin pump therapy on the occurrence and characteristics of hypoglycemia in patients with T1D and recurrent hypoglycemic episodes, with especial review of counterregulatory response. **Materials and methods:** In the examination 36 patients participated, in duration of at least 5 years, 25 of which had previously been on intensified conventional insulin therapy which consisted of 4 insulin doses per day, and the other 11 had been on insulin pump therapy in duration of 1-2 years. Patients that had been on insulin pump therapy were additionally educated according to the principles of Berger's structured 5-day education. The examination of the counterregulatory response was conducted through hypoglycemia which were insulin induced using sequential hyperinsulinemic hypoglycemic "clamp" method (automated clamp system). **Results:** Introduction of insulin pump resulted in statistically significantly lower values of HbA1c than before ($p<0,001$). Analyzing counterregulatory hormones shown statistically significant increase in adrenaline in first, second and fourth measures ($p< 0,001$ in first and second, and $p< 0,05$ in fourth measure) and statistically significant increase in glucagon in third and fourth measures ($p< 0,05$). There was a statistically significant decrease in cortisol in fourth and fifth measures ($p< 0,05$ in fourth, and $p< 0,01$ in fifth measure) as well as a statistically significant decrease in growth hormone concentration in fourth measure ($p< 0,05$). No statistically significant difference in concentration

of noradrenaline and IGF-1 was noticed during the examination. Number of mild, severe and nocturnal hypoglycemia was observed to be significantly lower after the insulin pump therapy ($p < 0,001$). No change in frequency and severity of any symptom of hypoglycemia after the introduction of insulin pump therapy was observed. No statistically significant difference in body mass and BMI after the insulin pump therapy was introduced was noticed, but statistically significant decrease in daily insulin dose was achieved (47,7 vs 33,1 IU; $p < 0,001$). **Conclusion:** Use of insulin pump has led to a significant improvement in glucoregulation visible through levels of Hba1c, significant reduction in total daily dose of insulin and significant improvement in adrenaline response and noticeable improvement in glucagon response. Mild deterioration in growth hormone and cortisol response was observed, while noradrenaline and IGF-1 response stayed unaltered. Significant reduction in number of all types of hypoglycemia (mild, severe and nocturnal) was observed.

Keywords: diabetes type 1, insulin pump, hypoglycemia, counterregulatory response

Scientific field: INTERNAL MEDICINE

Specific scientific field: ENDOCRINOLOGY

Classification code for a scientific field according to the CERIF code list: B 480

Creative Commons license defense type: CC BY-NC-SA

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Definicija.....	1
1.2. Klasifikacija.....	1
1.3. Dijabetes mellitus tip 2.....	1
1.3.1. Patogeneza dijabetesa tip 2.....	2
1.4. Dijabetes mellitus typ 1.....	4
1.4.1. Patogeneta dijabetesa tip 1.....	5
1.5. Dijagnoza.....	7
1.6. Terapija dijabetesa tip 1.....	8
1.6.1. Insulinska pumpa u terapiji dijabetesa tip 1.....	13
1.7. Komplikacije liječenja T1D.....	16
1.7.1. Hipoglikemija.....	16
2. CILJ RADA.....	29
3. HIPOTEZA.....	30
4. MATERAIJAL I METODE.....	31
4.1. Pacijenti.....	31
4.2. Dizajn istraživanja.....	32
4.3. Metode.....	33
5. REZULTATI.....	36
6. DISKUSIJA.....	53
7. ZAKLJUČCI.....	71
8. BIBLIOGRAFIJA.....	72
9. BIOGRAFIJA.....	94
10. IZJAVE.....	95

1. UVOD

1.1 Definicija

Diabetes mellitus predstavlja grupu metaboličkih bolesti kompleksne etiopatogeneze, u čijoj osnovi leži poremećaj insulinske sekrecije, njegovog djelovanja na ciljna tkiva ili kombinacija ta dva poremećaja (1).

1.2 Klasifikacija

U razvoju dijabetesa (2, 3) je uključeno nekoliko patogenetskih mehanizama na osnovu kojih se klasificuje kao:

- Tip 1- autoimuna destrukcija β-ćelija koja vodi do potpunog nedostatka insulina
- Tip 2 dijabetesa – progresivni gubitak β-ćelijske sekrecije na terenu insulinske rezistencije
- Gestacioni dijabetes – dijabetes dijagnostikovan u trudnoći (drugi ili treći semestar)(4)
- Posebni oblici dijabetesa-
 1. Monogenetski oblici (neonatalni i MODY) (5)
 2. Bolesti egzokrinog pankreasa (pankreatitis, cistična fibroza, neoplazme pankreasa)
 3. Dijabetes uzrokovan lijekovima (upotreba kortikosteroida, terapije za AIDS, nakon transplantacije organa)

1.3 Dijabetes mellitus tip 2

Predominantni oblik dijabetesa predstavlja dijabetes tip 2 od kojeg boluje više od 90% od ukupnog broja osoba oboljelih od dijabetesa. Bolest je često asimptomatska i u velikom broju slučajeva se otkriva incidentno. Smatra se da više od 30% osoba sa dijabetesom tip 2 je i dalje nedijagnostikovano (6).

1.3.1 Patogeneza dijabetesa tip 2

Patogeneza je kompleksna a sastoji se od kombinacije genetskih i stečenih faktora (7). Genetski faktori imaju manji značaj od stečenih, a radi se o poligenetskim formama čije se razumijevanje u značajnom mjeru proširilo zadnjih desetak godina primjenom genomske studija

- GWAS (genom-wide association studies) i završetkom Humanog genetičkog projekta kojim je identifikovan kompletan humani genom (8). Na osnovu tih ispitivanja otkriven je značajan broj gena koji su odgovorni za povećanje rizika za nastanak dijabetesa na receptorskome kao i na postreceptorskom signalnom nivou (9). Gledano genetski, dijabetes tip 2 se sastoji od monogenih i poligenih formi. Veoma je teško definisati poligenetske forme dijabetesa ali su dobro poznate monogenetske forme koje, iako rijetke, nose određen klinički značaj. Iako su monogenetske, geni koji su uključeni su dovoljni da izazovu dijabetes dok okolišni faktori imaju malu ulogu u nastanku i ekspresiji bolesti. Karakteristično je da se javljaju u prve dve do tri dekade života, a klinička slika je blago izražena. Često se pravilna dijagnoza postavi godinama nakon početka bolesti a u terapiji nije potrebna insulinska terapija već se koristi preparati sulfonylureje duži niz godina (Tabela 1).

Tabela 1: Monogenetske forme dijabetesa

Forme udružene sa insulinskom rezistencijom
1. Mutacija u receptoru za insulin
2. Tipe A insulinske rezistencije
3. Leprechaunizam
4. Rabson-Mendenhall sindrom
5. Lipoatrofični dijabetes
6. Mutacije u PPAR γ genu
Forme udružene sa oštećenom sekrecijom insulinina
1. Mutacija insulinina ili gena za proinsulin
2. Mitochondrijalne genske mutacije
3. Maturity-onset diabetes of the young (MODY)
1. HNF-4 α (MODY 1)
2. Glucokinase (MODY 2)
3. HNF-1 α (MODY 3)
4. IPF1 (MODY 4)
5. HNF-1 β (MODY 5)
6. NeuroD1/BETA2 (MODY 6)

Najvažniju ulogu u nastanku dijabetesa tip 2 imaju stečeni uslovi od kojih je najznačajnija prekomjerna tjelesna masa. Dramatičan porast incidencije gojaznosti prati i povećanje incidencije tipa 2 dijabetesa i te dve pojave imaju kako epidemiološku tako i patofiziološku povezanost (10). Studije u UK pokazuju da je više od 80% osoba sa dijabetesom gojazno. Rizik za nastanak dijabetesa značajno raste i kod umjerenog povećanja tjelesne mase, dok sama centralna distribucija masnog tkiva sama za sebe nosi povišen rizik za nastanak dijabetesa. Patofiziološki, u osnovi tipa 2 dijabetesa leži insulinska rezistencija koja predstavlja primarni metabolički poremećaj i može godinama prethoditi klinički manifestnom dijabetesu, a pokazano je da je nezavisan faktor predikcije dijabetesa (11). Insulinska rezistencija se definiše kao smanjen biološki efekat insulina u ciljnim tkivima, predominantno u skeletnim mišićima, jetri i u masnom tkivu uz posljedično smanjenje utilizacije glukoze u skeletnim mišićima, smanjenje glukoneogeneze u jetri i pojačanu lipolizu na nivou masnog tkiva. Zlatni standard za određivanje insulinske rezistencije predstavlja hiperinsulinemska euglikemiska „klamp“ metoda (12).

Gojaznost je najvažniji faktor koji doprinosi nastanku insulinske rezistencije a posebno se naglašava visceralna distribucija masti uz hepatičku steatozu koji snažno koreliraju sa insulinskom rezistencijom, nezavisno od količine subkutanog masnog tkiva. Visceralno masno tkivo predstavlja glavni izvor slobodnih masnih kiselina čija dugotrajna povećana koncentracija interferira sa djelovanjem insulina na receptorskome nivou sprečavajući na taj način ulaz glukoze u ćeliju kao i sintezu glikogena. Osim navedenog, dobro je poznato da masno tkivo ima ulogu endokrinog organa koji sekretuje brojne citokine (rezistin, adiponektin, leptin) i proinflamatorne citokine (IL-6 i α). U takvih osoba, uz genetsku predispoziciju ali i druge faktore (dob, gluko-i lipotoksičnost, insulinska rezistencija, nakupljanje intraćelijskog amiloida, oštećen inkretinski odgovor) dolazi do defekta u β-ćelijskom odgovoru što dovodi do razvoja dijabetesa tip 2. Još u fazi insulinske rezistencije, bez ispoljenog dijabetesa, takvi pacijenti su u povećanom riziku za nastanak mikro-i makrovaskularnih komplikacija koje mogu biti prisutne već u samom trenutku dijagnoze dijabetesa (13).

Osim insulinske rezistencije i poligenetskih faktora, u kompleksnoj etiopatogenezi dijabetesa tip 2 leži i ubrzana lipoliza u masnom tkivu, disbalans inkretinskog sistema, hiperglukagonemija, pojačana reabsorpcija glukoze u proksimalnim tubulima nefrona, a sve više se daje na značaju i uloga centralnog nervnog sistema (14).

1.4. Dijabetes melitus tip 1

Dijabetes tip 1 predstavlja heterogenu grupu bolesti koja nastaje kao rezultat autoimune destrukcije β -ćelija koja vodi do potpunog nedostatka insulina a čini 5-10 % od ukupnog broja oboljelih od dijabetesa. Brzina destrukcije je varijabilna; u mladih osoba je obično brža i bolest se može manifestovati ketoacidozom u manjem broju slučajeva, dok je u većem broju na početku dijagnoze prisutna simptomatologija hiperglikemije (umor, poliurija, polidipsija, polifagija, gubitak u tjelesnoj težini). Distribucija dobi u kojem se dijagnostikuje dijabetes je obično bimodalna sa vrhom incidencije između 4-6 godine i u ranom puberetu (10-14 g.). Bolest se dijagnostikuje obično do 30-godine života ali jedna četvrtina pacijenata se prezentuje i u starijoj dobi. Epidemiološki, bolest se razlikuje u odnosu na geografsko porijeklo, starost, pol, porodičnu anamnezu i etnicitet. Najveća incidenca je registrovana u Finskoj i Sardiniji (do 65 slučajeva na 100,000 djece mlađe od 15 godina) (15) dok je najniža incidenca registrovana u Venecueli (0,1-1,9 slučajeva na 100,000) (16,17). Incidenca dijabetesa raste, u prosjeku za 2% godišnje (18). U SAD je godišnja incidencija 0,3% a podaci pokazuju da je incidence značajno povišena ukoliko je dijabetes prisutan kod braće ili sestara, a najviši ukoliko obe roditelja imaju dijabetes tip 1 (od 3,2 – 10 %). Znaljno veći rizik nosi dijete čiji otac ima dijabetes (4,6%) u odnosu na majku (2%). Kod monozigotnih blizanaca incidencija varira tokom godina i doseže do 50% (Tabela 2)

Tabela 2: Rizik za nastanak dijabetesa tip 1 u SAD

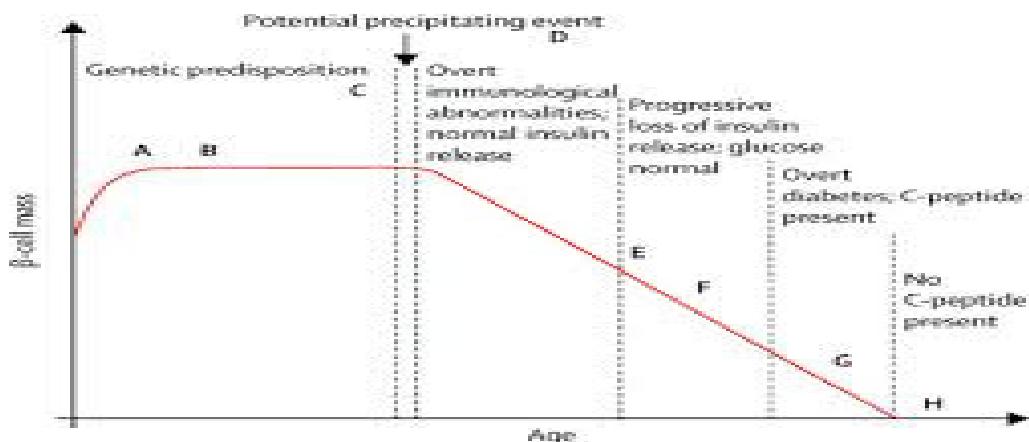
Grupa	Godišnja incidencija kod djece
U.S. opšta populacija	0.3% (15-25/100,000)
Potomci	1%
Braća ili sestre	3.2% (tokom adolescencije); 6% tokom života
Dizigotni blizanci	6%
Majka	2%
Otac	4.6%
Oba roditelja	~10%
Monozigotni blizanci	50%, ali incidence varira tokom godina

1.4.1. Patogeneza dijabetesa tip 1

U patogenezi dijabetesa tip 1 leži citotoksična T ćelijski posredovana destrukcija (dominantno CD8+) β -ćelija Langerhansovih ostrvaca pankreasa u kojoj, osim spoljnih, glavnu ulogu imaju genetski predisponirajući faktori. Genetska ispitivanja počinju od 70.-tih godina kada su identifikovana antitijela na nekoliko auto-antigena koja imaju ulogu u progresiji bolesti (19) (GADA-gama amino dekarbokslilaza, IAA- insulin, IA2A- tyrozin phosphataza i ZnT8A- cink transporter). Navedena auto-antitijela imaju više od 90% osoba sa novootkrivenim dijabetesom, dok dva ili više pozitivnih antitijela nose visoku predikciju za razvoj dijabetesa tip 1 (20). Danas preovladava mišljenje da ta antitijela predstavljaju marker imunološke reakcije i β -ćelijske destrukcije, a kako dolazi do potpunog gubitka β ćelija, ZnT8A i IA-2A pokazuju tenenciju nestajanja dok anti GAD At i dalje perzistiraju. Postoje najmanje četrdeset genetskih lokusa, identifikovanih GWAS metodom koji imaju uticaj na imunološki odgovor (21).

U nedavnim epigenetskim studijama u fokusu je postavljen odnos između genetskog DNA polimorfizma i fenotipske ekspresije bolesti (22). Dobijeni podaci ukazuju da bi promjene u DNA metilaciji mogle doprinositi etiologiji dijabetesa tip 1 (23), dok dalje analize pokazuju da su geni dobijeni hipermetilacijom usko uključeni u etiološki proces nastanka dijabetesa tip 1 (24). Iako su podaci iz epigenetskih studija još uvijek ograničenog karaktera, dalja ispitivanja će pružiti dodatne dokaze u kojima će se dokazati povezanost vanjskih faktora sa nastankom i razvojem dijabetesa tip 1 što je u skladu sa epidemiološkim studijama koje pokazuju konstantan porast u incidenciji dijabetesa tip 1.

Tabela 3: Razvoj i prirodni put dijabetesa tip 1



DiMeglio, L. A., Evans-Molina, C., & Oram, R. A. (2018). *Type 1 diabetes*. *The Lancet*, 391(10138), 2449–2462.

Osim genetskih etioloških faktora, spoljni (vanjski) faktori imaju važnu ulogu. To je u skladu sa spoznajom da je incidencija porasla za više od pet puta zadnjih pedeset godina i da je varijabilna u odnosu na region. Iako je predmet obimnih istraživanja, do sada nije nađen niti jedan pouzdan etiološki faktor koji bi se mogao objasniti ovakav uticaj na incidenciju. Postavljene su brojne hipoteze od kojih niti jedna nije uspjela u dovoljnoj mjeri objasniti patofiziološku osnovu nastanka dijabetesa tip 1.

Od okolišnih faktora, kongenitalna infekcija virusom Rubeole je za sada najviše povezana sa razvojem dijabetesa tip 1 iako je mehanizam do sada ostao nepoznat (25). Najviše ispitivana etiološka povezanost i udruženost sa nastankom dijabetesa tip 1 su enterovirusi (26, 27), a studije su urađene kod djece koja su bila inficirana virusom Coxackie (podvrsta Enterovirusa) i koja su umrla tokom infekcije, registrovane su promjene u smislu hiperglikemije uz tipičan imunološki status karakterističan za dijabetes tip 1. Dodatni dokazi su pokazani u dvije studije iz Skandinavije (28, 29, 30) gdje je pokazano da je infekcija enterovirusom bila udružena sa pojavom auto-antitijela na neke dijelove β -ćelija. Navedena pojava nije potvrđena u drugim regionima svijeta. Razvojni put dijabetesa tip 1 počinje najvjerojatnije inicijacijom nekog od okolišnih faktora čime započinje process regutracije antigen-prezentujućih ćelija koje potom eksprimiraju sopstvene antigene β -ćelija. Po inicijalnoj destrukciji β -ćelija brojni antigeni oštećenih ćelija dospijevaju u limfnu cirkulaciju gdje se prezentuju autoreaktivnim T limfocitima čije su determinante odrežene genetskim defektom timične delecije i u nedostatku centralne imunološke tolerancije pokreće se process autoimunog procesa. Dolazi do postepenog oštećenja β -ćelija, pojave antitijela u krvi a nakon što destrukcija dosegne više od 85%, dolazi

do simptoma dijabetesa, sa smanjenom koncentracijom C-peptida koji se progresivno smanjuje i kliničke prezentacije bolesti (Tabela 3).

1.5. Dijagnoza

Dijagnoza dijabetesa se zasniva na mjerenu glikemiju. Još od 1965.g. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) je objavljivala vodiče za dijagnozu i klasifikaciju dijabetesa koji su revidirani 1999.g. i potvrđeni u narednim vodičima i preporukama. 2011.g., WHO je potvrdila definiciju dijabetesa ukoliko se izmjeri vrijednost glikemije našte od 7,0 mmol/l ili 11,1 mmol/l nakon 120.minute u OGT testu sa 75 gr. glukoze ili ukoliko se izmjeri glikemija u bilo koje vrijeme od 11,1 mmol/l. Dijagnoza dijabetesa se može postaviti ukoliko je nivo Hba1c $\geq 6,5\%$ (31).

Američka asocijacija za dijabetes (ADA) - ekspertska grupa za dijabetes - 2003.godine za dijagnozu dijabetesa određuje nivo glikemije našte od 7,0 mmol/l (nakon najmanje 8 sati gladovanja) ili u 75.gr. OGTT vrijednost glikemije od 11,1 mmol/l nakon 120. minuta. Dopunjeni kriterijumi definišu normalnu vrijednost glikemije našte do 5,6 mmol/l dok osobe sa povećanim rizikom za dijabetes imaju vrijednost glikemije našte od 5,6-6,9 mmol/l a u 120.minuti dvočasovnog 75.gr. OGT testu vrijednost glikemije od 7,8-11 mmol/l. (32).

2009.g. prihvaćen je nivo Hba1c (standardizovan metod- NGSP) od 6,5% kao kriterijum za dijagnozu dijabetesa (niža vrijednost ne isključuje dijabetes izmјeren iz plazme) (33). Povećan rizik za dijabetes imaju i osobe sa Hba1c od 5,7- 6,4 %. Osobe sa Hba1c od 6,0-6,4 % nose najveći rizik za nastanak dijabetesa (34).

Dijagnostički kriterijumi su se razvijali na osnovu observacija u kojima se analizirala povezanost između nivoa glukoze i razvoja retinopatije (35). S obzirom da sve tri vrijednosti predstavljaju različit fiziološki fenomen (glikemija našte, u 120 min, i Hba1c), svaka vrijednost predstavlja različitu proporciju populacije sa dijabetesom. U NHANES studiji sa 6890 osoba bez anamneze o dijabetesu, prevalenca dijabetesa koristeći Hba1c u odnosu na GUK našte je iznosila 2,3:3,6% (36).

Sva tri kriterijuma imaju prediktivnu vrijednost za razvoj dijabetesa ali i za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Epidemiološke analize pokazuju da postoji i pozitivna korelacija za razvoj kardiovaskularnih bolesti i kod osoba koje nemaju dijabetes već su u riziku za dijabetes. U jednoj meta analizi od 24 prospektivne kohortne studije sa prosjekom praćenja od 9,5 godina,

osobe sa IGT (oštećena tolerancija na glukozu), IFG (povišena glikemija našte) i sa povišenim Hba1c su bile u značajnom riziku za razvoj kardiovaskularnih bolesti u poređenju sa osobama koje su bile u normoglikemiji (RR 1.06:1,20) (37).

Tabela 4: Kriterijumi za dijagnozu dijabetesa

Test	Normoglikemija	Povećan rizik			Dijabetes [†]
		Oštećena glikemija našte	Oštećena tolerancija na glukozu	Visok rizik	
Glikemija našte (mmol/L)	<5,6	5,6-6,9			≥7,0
Postprandijalna (2h)	<7,8		7,8-11		≥11,1
Hemoglobin A _{1c} (%)				5,7-6,4	≥6,5
Postprandijalna, slučajna					≥11,1 plus klasični simptomi dijabetesa ili hiperglikemijska kriza

1.6. Terapija dijabetesa tip 1

S obzirom da dijabetes tip 1 (T1D) predstavlja hroničnu bolest koja nastaje kao rezultat autoimune destrukcije β-ćelija, kao posljedica nastaje potpuni ili skoro potpuni nedostatak endogene sekrecije insulina, substitucionu terapiju insulinom je neophodna od samog početka bolesti i traje doživotno a u cilju prevencije hiperglikemije, metaboličke dekompenzacije i sprečavanja nastanka dijabetičke ketoacidoze. Prema podacima Internacionale federacije za dijabetes (IDF) oko 425 miliona ljudi boluje od dijabetesa od kojih tip 1 ima od 5-10 % što iznosi oko 43-95 miliona osoba (38). Postizanje dobre metaboličke kontrole je imperativ jer se na taj način sprečava nastanak mikro- i makrovaskularnih komplikacija (uz izbjegavanje hipoglikemije koja predstavlja najveću prepreku postizanju dobre metaboličke kontrole). Liječenje osoba sa T1D zahtijeva dobro poznavanje svakog aspekta bolesti uz aktivni doprinos

pacijenta što zahtijeva timski pristup. Na taj način se može doći do optimalne metaboličke kontrole koja je preduslov za sprečavanje ranih i kasnih komplikacija što ima veliki ne samo zdravstveni već i socijalno-ekonomski značaj.

Značaj dobre metaboličke kontrole je potvrđen u brojnim studijama (37, 39, 40), ali glavna studija koja je potvrdila značaj dobre metaboličke kontrole je DCCT (Diabetes Control and Complications Trial Research Group) (41) koja je završena 1993.g. U studiju je bilo uključeno 1441 pacijent sa T1D – 726 bez retinopatije (primarna grupa) i 715 sa blagom retinopatijom (sekundarna grupa). Pacijenti su bili raspoređeni u dvije grupe; grupa sa konvencionalnom i grupa sa intenzivnom insulinskom terapijom. Pacijenti su praćeni u prosjeku 6,5 godina a rezultati su pokazali da je u grupi sa intenzivnom terapijom (tri ili više dnevnih doza insulina ili insulinska pumpa uz samokontrolu glikemije četiri puta/dan, adekvatnu ishranu i redovne vježbe) došlo do značajnog smanjenja rizika za proliferativnu ili tešku neproliferativnu retinopatiju za 47% i potrebu za laser-fotokoagulaciju za 56%. Intenzivna terapija je dovela do smanjenja rizika za mikroalbuminuriju za 34% u primarnoj i 43 % u sekundarnoj grupi. Rizik za nastanak neuropatije je smanjen za 69% u primarnoj, odnosno za 57 % u sekundarnoj grupi. Prosječni HbA1c u grupi sa intenzivnom terapijom je bio 7,4%, dok je u grupi sa konvencionalnom terapijom, prosječni HbA1c na kraju iznosio 9,1%.

Po pitanju makrovaskularnih bolesti, u grupi sa intenzivnom terapijom je došlo do smanjenja za 41% iako ta razlika nije bila statistički značajna (42, 43). Prosječni HbA1c u grupi sa intenzivnom terapijom je bio 7,4%, dok je u grupi sa konvencionalnom terapijom, prosječni HbA1c na kraju iznosio 9,1%.

93% pacijenata iz DCCT studije su bili praćeni i dalje (EDIC studija). Nakon deset godina praćenja, uprkos sličnoj metaboličkoj kontroli , rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti je smanjen za 42% (nefatalni infarkt miokarda, ICV, smrt od KV bolesti, potvrđene angine pektoris i potreba za koronarnom revaskularizacijom) dok je rizik za nefatalni infarkt miokarda, ICV i smrt od KV bolesti smanjen za čak 57%. Nakon 27 godina praćenja, grupa sa intenzivnom terapijom bila je udružena sa smanjenjem mortaliteta za 33% u odnosu na konvencionalnu terapiju (44).

Od neželjenih događaja, u grupi sa intenzivnom terapijom regitruje se povećan rizik za hipoglikemiju i dobijanje u tjelesnoj masi. Rizik za hipoglikemiju je bio tri puta veći, a teške hipoglikemije su se događale pretežno tokom noći (45), a jedna trećina epizoda teških hipoglikemija koje su se dogodile tokom budnosti nije bila udruženi sa simptomima

(neosjetljivost na hipoglikemiju). Prediktori za hipoglikemiju su bili: anamneza o teškim hipoglikemijama, duže trajanje bolesti, viši početni Hba1c kao i niža vrijednost Hba1c nakon terapije. Grupa sa intenzivnom terapijom je bila udružena sa povećanim rizikom za dobitak u tjelesnoj masi za 33% (definisano kao tjelesna masa veća za 20% od idealne). Pet godina od početka praćenja, pacijenti u intenzivnoj grupi su dobijali u prosjeku 4,6 kg više od pacijenata u konvencionalnoj grupi (46).

Publikovanje ove studije je dokazalo da je intenzivna insulinska terapija primjenom tri i više dnevne injekcije insulina ili primjenom insulinske pumpe, a u kombinaciji sa svakodnevnom samokontrolom glikemije četiri ili više puta dnevno smanjilo rizik za nastanak mikrovaskularnih komplikacija u odnosu na konvencionalnu terapiju sa jednim ili dva davanja insulina na dan.

Od tada, intenzivna insulinska terapija u kombinaciji sa svakodnevnom samokontrolom glikemije, edukacijom pacijenata i smanjenjem rizika za hipoglikemiju, postaje stub terapije T1D. Rezultati DCCT ali i EDIC studije longitudinalnog praćenja snažno podržavaju stav da je implementacija intenzivne insulinske terapije i snižavanje Hba1c, kao i njegovo održavanje na najnižom bezbjednom nivou što duže je moguće povoljno, korisno u prevenciji nastanka mikro-i makrovaskularnih komplikacija.

Na osnovu rezultata ove studije ali i pristiglih rezultata novijih studija postavljene su smjernice za terapijske ciljeve. Pokazano je da su pacijenti sa prosječnim Hba1c <7,6%, tokom 25 godina trajanja bolesti, u malom riziku za razvoj proliferativne retinopatije (47, 48).

Prema vodičima Američke asocijacije za dijabetes (ADA) (49) Američkog udruženja endokrinologa (ACE)(50) ciljni Hba1c predstavlja < 7,0% (ADA) i < 6,5% (ACE). Preprandijalna glikemija od 4,4-7,2 mmol/l (ADA) i < 6,1 mmol/l (ACE), a postprandijalna glikemija < 10,0 mmol/l (ADA) i < 7,8 mmol/l (ACE).

Individualni pristup i manje strožiji ciljevi su neophodni u slučajevima kada pacijent nije u stanju shvatiti i prihvati intenzivnu terapiju ili kada su u pitanju stariji ljudi, osobe sa poodmaklim komplikacijama (teška kardiovaskularna bolest, terminalna renalna insuficijencija) ili kada je očekivani životni vijek kratak. Posebna pažnja se odnosi i na pacijente koji nisu svjesni simptoma hipoglikemije jer su u značajnom riziku za teške rekurentne hipoglikemije. Glikemijski ciljevi su određeni na osnovu rezultata brojnih randomizovanih kontrolisanih studija ali i na osnovu retrospektivnih studija. S obzirom da je u toku veliki broj studija čiji rezultati stalno pristižu a posebno sa osvrtom na kardiovaskularni ishod, navedeni ciljevi su predmet

stalne provjere i podložni su promjeni. Dodatni factor predstavlja stalno usavršavanje I poboljšavanje insulinske terapije kao i sve veća upotreba kontinuiranog glukoznog monitoringa koji omogućavaju sve bolju mogućnost glikoregulacije i približavanje normalnim vrijednostima a bez značajnog porasta hipoglikemija. Konačno, individualizacija glikemijskih ciljeva predstavlja optimalni pristup svakom pacijentu sa dijabetesom tip 1 (Tabela 5).

Tabela 5: Glikemijski ciljevi u dijabetesu tip 1

Parametar	Normalno	ADA	ACE
Glikemija našte (mmol/L)	<5,6	4,4-7,2	<6,1
Postprandijalna (2h)	<7,8	<10	<7,8
HbA _{1c} (%)	4 to <5,7	<7,0	≤6,5

ACE, American College of Endocrinology; ADA, American Diabetes Association

Aplikacija insulina predstavlja osnov terapije zbog absolutnog nedostatka insulina u osoba sa T1D. Cilj insulinske terapije predstavlja sprečavanje ketoacidoze, održavanje glikemija u optimalnim granicama, a bez većih oscilacija i prevencija mikro-i makrovaskularnih komplikacija hiperglikemije a istovremeno uz što manje hipoglikemija. Da bi se to postiglo, potrebna je insulinska terapija koja će imitirati fiziološku sekreciju insulina iz β-ćelija endokrinog pankreasa koja postiže svoju vršnu koncentraciju u plazmi već nakon 30-60 minuta nakon obroka (51, 52). Današnji preparati insulina i način aplikacije nisu u mogućnosti ostvariti potpuno isti fiziološki profil (53) i predmet su stavnog istraživanja, a do sada je učinjen značajan iskorak u odnosu na otkriće insulina dvadesetih godina prošlog vijeka (188, 189). Danas se koriste humani insulini dobijeni rekombinantnom DNA tehnologijom a sve više mesta zauzimaju insulinski analozi koji su dobijeni modifikacijom humanih insulina (promjena ili zamjena određenih aminokiselina u strukturi insulina) čime se mijenja i poboljšava farmakokinetski profil. Na osnovu farmakokinetskih svojstava (brzina početka djelovanja, dužina trajanja, maksimalan efekat i varijabilnost) insulini se dijele na kratko djelujuće (humani, analozi: Aspart, Glulizin i Lyspro), srednje djelujući (NPH) i dugodjelujući insulinski analozi (Glargin i Detemir). Zadnjih godina sve veću pažnju zauzimaju ultradugodjelujući analozi insulina (Glargin 300 IU i Degludec) a u toku su ispitivanja i

ultrakratkodjelujućih insulina. Brzodjelujući insulinski analozi pokazuju značajno brži porast i viši plazmatski nivo u odnosu na humani insulin kao i kraće vrijeme djelovanja čime se smanjuje broj teških hipoglikemija ali i osigurava bolji profil postprandijalne glikemije (53, 54, 56, 58, 59). Poslednji u nizu predstavlja ultrabrzodjelujući Aspart insulin (Fiasp®) koji osigurava bolji farmakodinamski profil od Aspart insulina (značajno smanjuje Hba1c kao i postprandijalne hiperglikemije a bez povećanja broja hipoglikemija) (55).

Značajan napredak predstavlja i uvođenje ultradugodjelujućih bazalnih insulinskih analoga (Glargin 300 i Degludec) koji pokazuju ravniji i stabilniji profil i duže vrijeme djelovanja što dovodi do smanjenja broja hipoglikemija, posebno noćnih, i predvidiv farmakodinamski profil (57).

Tabela 6: Farmakokinetika insulinskih preparata

Preparat	Početak(h)	Vrh (h)	Trajanje(h)
Brzo-djelujući			
Regular	0.5-1	2-4	6-8
Lispro	0.25	1	3-4
Aspart	0.25	1	3-4
Glulisine	0.25	1	3-4
Srednje-djelujući			
NPH	1-3	6-8	12-16
Dugo-djelujući			
Glargine U-100	1	NA	29
Glargine U-300*	1	12-16	32-34
Detemir*	1	3-9	6-24
Degludec	2	12-18	> 40
NPH, neutral protamine Hagedorn.			

Tipičan način aplikacije (i najčešći) predstavlja subkutana aplikacija insulina putem injekcije sa penom za jednokratnu upotrebu (ili pen za višekratnu upotrebu sa zamjenjivim ulošcima). Najvećem broju pacijenata se savjetuje intenzivna insulinska terapija u najmanje 3-4 dnevne doze insulina (bazal-bolus terapija) u saradnji sa zdravstvenim timom (ljekar specijalista, edukovana medicinska sestra, nutricionista, po potrebi psiholog). Na taj način se imitira

fiziološka insulinska sekrecija. Ukupna dnevna doza varira, ali je u prosjeku od 0,4-0,6 IU/kg TT. Od toga, oko 40% čini doza bazalnog insulinu koji se koristi u jednoj dnevnoj dozi koja se određuje na osnovu jutarnjih glikemija. Nedavna upotreba novih ultradugodjelujućih analoga (Glargin 300 i Degludec) je u značajnoj mjeri unaprijedila ovaj oblik intenzivne insulinske terapije smanjenjem broja teških hipoglikemija i smanjenjem glukozne varijabilnosti (57).

Prandijalni insulini čine 50-60% od ukupne dnevne doze insulinu i koriste se pred sam obrok a ovisno o postprandijalnom profilu nekad i nakon obroka. Prednost brzodjelujućih analoga u odnosu na humane insuline je što izazivaju manje hipoglikemije, posebno teških i noćnih hipoglikemija, a rezultat je još više izražen kod osoba sa dobrom glikoregulacijom i HbA1c < 7,5% (55, 59, 60).

Bazal-bolus terapija predstavlja najčešći način primjene insulinske terapije kod osoba sa T1D ali se koristi i u osoba sa T2D kada dolazi do potpunog iscrpljivanja endogene sekrecije insulinu i kada drugim modalitetima nije moguće uspostaviti optimalnu glikoregulaciju.

1.6.1. Insulinska pumpa u terapiji dijabetesa tip 1

Uvid u rezultate brojnih studija, posebno iz DCCT a potom i EDIC studije (41, 42,43, 44) omogućili su nam dovoljno dokaza koji upućuju da je poremećaj glukometabolizma glavni etiopatogenetski faktor koji utiče na nastanak i razvoj mikrovaskularnih, a dijelom i makrovaskularnih komplikacija dijabetesa. Isto tako, pokazano je da je uspostavljanjem vrlo striktne metaboličke kontrole moguće u velikoj mjeri smanjiti rizik za nastanak i razvoj mikrovaskularnih, a dijelom i makrovaskularnih komplikacija.

S obzirom da se primjenom insulinske pumpe ostvaruje aplikacija insulinu koja je najbliža fiziološkoj sekreciji, i s obzirom na koncept o optimalnoj glikoregulaciji sa što manje hipoglikemija i sa što manjim varijabilitetom glukozne kontrole koji je ključan u prevenciji kasnih komplikacija dijabetesa, aplikacija insulinu primjenom insulinske pumpe se sve više pojavljuje kao optimalni terapijski modalitet u unaprijed selektovanim slučajevima osoba sa T1D.

Imajući u vidu da primjenom basal-bolus režima aplikacije insulinu nije uvijek u mogućnosti ostvariti takav način insulinskog djelovanja, a uz impozantan napredak tehnologije, terapija spoljnom portabilnom insulinskom pumpom se intenzivno razvija i sve više dobija na značaju, a rezultati brojnih studija potvrđuju njenu efikasnost, u unaprijed selektovanim slučajevima, u

odnosu na bazal-bolus režim aplikacije insulina. Insulin koji se koristi u insulinskim pumpama je brzodjelujući analog čime se omogućuje stabilniji i predvidiv profil uz smanjeni rizik za hipoglikemije (75, 76, 77, 89).

Prve insulinske pumpe su se pojavile početkom 70-tih, ali dramatičan porast upotrebe je počeo tek zadnjih dvadesetak godina. Napretkom tehnologije (insulinske pumpe povezane sa senzorom za kontinuirano mjerjenje glikemije-CGMS i programom za automatsko zaustavljanje u slučaju hipoglikemije, poboljšani glukozni senzori) indikacioni opseg se sve više povećava, pa se osim u T1D, terapija insulinskom pumpom sve više koristi i u tipu 2 dijabetesa čijom upotrebom se nivo HbA1c može smanjiti i za 1,1% u odnosu na bazal-bolus terapiju (61) a u studiji Pickup sa sar. i do 2,6% (86).

Insulinska pumpa je elektromehanički uređaj koji u sebi sadrži rezervoar sa insulinom i pomoću katetera koji se nalazi u subkutanom tkivu kontinuirano isporučuje insulin. Pumpa je programabilna; postoji mogućnost trajne isporuke insulina različitom brzinom koja se može programirati na drugačiju brzinu svakih sat vremena (bazalna brzina infuzije) ali i bolusna isporuka može biti isporučena odjednom, zatim u produženom vremenu (square bolus) i u dualnom načinu (kombinacije prethodnih opcija). Današnje pumpe imaju i automatski kalkulator kojim se omogućuje izračunavanje bolusa prema broju unetih ugljenohidrata čime se smanjuje mogućnost hipoglikemije.

Indikacije za primjenu terapije insulinskom pumpom u T1D su predmet stalnih promjena što je rezultat tehnološkog unapređenja insulinske pumpe i sve veća upotreba CGMS, kao i obilje dokaza koji proističu iz studija poređenja upotrebe standardne bazal-bolus terapije sa terapijom insulinskom pumpom. Ne manje značajan faktor predstavlja i mogućnost Fonda zdravstvenog osiguranja jer je upotreba insulinske pumpe skupa a troškovi su postali jedan od najznačajnijih elemenata koji ograničavaju upotrebu insulinske pumpe (62). Skori razvoj „closed-loop“ insulinskih pumpi, čija su klinička ispitivanja u toku (artifijalni pankreas, insulinske pumpe sa dualnim hormonskim sistemom - istovremenom aplikacijom insulina i glukagona i CGMS sistemom za automatsku regulaciju glikemije) (72) će sigurno u značajnom mjeri proširiti indikacioni opseg. U više od 40 studija je analizirana upotreba potpune i djelomične (hibridne) „closed loop“ pumpe. U meta analizi tih studija, u komparaciji „closed loop“ sistema (artifijalni pankreas) sa bilo kojim drugim sistemima isporuke insulina kod djece, omladine i

odraslih pacijenata proporcija vremena provedenih u euglikemiji tokom 24 h je bilo statistički značajno veće u odnosu na ostale sisteme za isporuku insulina (razlika za 15,15%) (74).

Terapija insulinskom pumpom je namijenjena prvenstveno mlađim pacijentima koji su motivisani za ovaj vid terapije jer to zahtijeva svakodnevno mjerjenje glikemije i dodatnu edukaciju a indikovana je kod onih pacijenata koji ne mogu postići adekvatnu glikoregulaciju ($HbA1c > 7,5\%$) primjenom basal-bolus režima a posebno ukoliko postoji incipientna nefropatija, teška polineuropatija i retinopatija. Upotreba insulinske pumpe je korisna i u slučajevima fenomena „zore“, u prekoncepcijском periodu a i u toku trudnoće kada se drugim terapijskim modalitetom ne može uspostaviti optimalna glikoregulacija (70, 78, 79, 80, 81). Terapija insulinskom pumpom se koristi i kod nestabilnog –„brittle“ dijabetesa a posebno važnu ulogu, i gotovo najčešća indikacija su pacijenati sa teškim hipoglikemijama, posebno tokom noći.

Oštećena svjesnost za hipoglikemiju predstavlja značajan rizik za nastanak teških hipoglikemija i terapija insulinskom pumpom predstavlja jednu od važnih terapijskih opcija. Konačno, važnu indikaciju predstavlja visoka motivisanost i fleksibilnost životnog stila.

Pokazano je da je upotreba insulinske pumpe dovela do značajnog smanjenja broja teških hipoglikemija, posebno kod onih pacijenata sa inicijalno visokim $HbA1c$ (67, 68, 69). Do sada već postoji obilje dokaza o superiornosti terapije insulinskom pumpom u odnosu na basal-bolus terapiju u smislu kontrole glikemije, broja lakših i teških hipoglikemija, glukozne varijabilnosti i kvaliteta života (82, 83, 84, 85, 88). Podaci iz Švedskog nacionalnog registra pokazuju da je upotreba insulinske pumpe značajno smanjila rizik za fatalnu koronarnu bolest srca, fatalne kardiovaskularne bolesti i opšti mortalitet u odnosu na basal-bolus režim (71).

Upotreba insulinske pumpe u osoba sa T1D ali i T2D je još uvijek predmet brojnih rasprava; poslednji podaci iz nedavno završenih studija pažnju fokusiraju na četiri teme koje su aktualne i predmet brojnih diskusija: komparativna prednost terapije insulinskom pumpom u odnosu na basal-bolus režim, faktori koji određuju efikasnost terapije insulinskom pumpom, upotreba insulinske pumpe u T2D, pouzdanost i sigurnost upotrebe insulinske pumpe.

Upotreba insulinske pumpe vezana je i za komplikacije. Prekid isporuke insulina može brzo, već za 3-4 sata dovesti do ketoacidoze. Obstrukcije katetera i kvar na pumpi su i dalje čest problem uprkos napretku tehnologije. U studiji Guenego sa sar.praćeno je stanje pumpi svih proizvodžača

kod 350 novih pacijenata u periodu od 2008.-2013.g., a nastavak je prethodne observacione studije od 2001.-2007.g. Kvar na pumpi se dogodio u 68% pacijenata; 12% je imalo kvar koji je zahtijevao zamjensku pumpu u samom početku; 7% tokom korištenja; 35% mehanički kvar koji je zahtijevao kratku reparaciju i 40 % pacijenata je imalo minoran kvar (90). U jednoj drugoj studiji praćenja 1 godinu (2013.) kod 1574 korisnika insulinske pumpe, registrovan prosjek korištenja pumpe do potpunog kvara koji je zahtijevao novu pumpu je bio samo 3,1 godina uz prosječni Hba1c 7,6%. Najveći broj kvarova je bio kod pumpe uz koju se koristio i CGMS, i to nakon 2 godine korištenja (91). Na osnovu ovih studija potvrđeni su rezultati prethodnih studija (92, 93) koje pokazuju da su uprkos napretku i modernoj inovacionoj tehnologiji, kvarovi i dalje veoma česti; oko 70% pacijenata navodi problem sa insulinском pumpom.

1.7.Komplikacije liječenja T1D

Oba modaliteta liječenja T1D donose komplikacije koje su uočene i jasno precizirane u DCCT, a kasnije i u drugim studijama (41). To su hipoglikemija, dobijanje u tjelesnoj masi, pogoršanje retinopatije i alergijske reakcije na insulin.

1.7.1 Hipoglikemija

Vremenom, dijabetes dovodi do razvoja mikrovaskularnih komplikacija (nefropatija, polineuropatija i retinopatija), a značajno povećava rizik za ravan makrovaskularnih bolesti (infarkt miokarda, cerebrovaskularne i bolesti krvnih sudova donjih ekstremiteta).

Tabela 7: Uzroci hipoglikemije

Uzroci hipoglikemije	
<i>Lijekovi</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Insulin ili insulinski sekretagog 2. Alkohol 3. Ostalo (Cibenzoline, Gatifloxacin, Pentamidine, Quinine, Indomethacin, Glukagon-za vrijeme endoskopije)
<i>Teške bolesti</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hepatalna, renalna ili kardijalna insuficijencija 2. Sepsa 3. Inanicija
<i>Hormonski deficit</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kortizol 2. Glukagon i adrenalin (u T2D)
<i>Tumori non-β ćelija</i>	
<i>Endogeni hiperinsulinizam</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inzulinoma 2. Funkcionalna bolest beta-ćelija (nezidioblastoza) 3. Neinsulinska pancreaticna hipoglikemija 4. Post-gastric (bypass) hipoglikemija 5. Autoimuna hipoglikemija 6. Antitijela na insulin 7. Antitijela na insulinski receptor 8. Insulinski secretagozi 9. ostalo
<i>Akcidentalne, skrivene ili maliciozne hipoglikemije</i>	

Već je dobro poznato da otklanjanje hiperglikemije i uspostavljanje plazmatske koncentracije glukoze bliže referentnom opsegu normalnih vrijednosti može u značajnoj mjeri smanjiti rizik za nastajanje ili razvoj mikrovaskularnih a dijelom i makrovaskularnih komplikacija (42, 43). Sadašnjim terapijskim modelima, u najvećem broju slučajeva, nije moguće postići i održavati normoglikemiju sve vreme trajanja bolesti. Najznačajniji limitirajući faktor je jatrogena hipoglikemija (94, 95, 96, 99, 124) koja u većini pacijenata sa T1D uzrokuje rekurentni morbiditet a poneka je i fatalna (94). Česte hipoglikemije, posebno teške, kompromituju fiziološki i bihevioralni odgovor na buduće hipoglikemije čime se rizik za nastanak dalje

pogoršava smanjujući odgovor i svjesnost za hipoglikemiju. Ne manje zanemarivo, hipoglikemija predstavlja značajan trošak za zdravstveni sistem (97). Na ovaj način, hipoglikemija otežava uspostavljanje optimalne glikoregulacije a time i mogućnost za prevenciju kasnih komplikacija što je jasno pokazano već u DCCT studiji gdje je $< 5\%$ pacijenata održalo normalan Hba1c ($< 6,1\%$) dok je prosječni Hba1c u grupi sa intenzivnom terapijom bio 7,2% što je značajno više od postavljenih ciljeva (41, 42). Isto tako je pokazano da je rizik za hipoglikemiju bio sve veći što je Hba1c bio niži pa je registrovan trostruki porast hipoglikemija u grupi sa intenzivnim tretmanom (45). S obzirom na značaj problema, hipoglikemija je postala predmet intenzivnog izučavanja brojnih studija sa fokusom na biohemiju, fiziologiju i patofiziologiju intermediarnog metabolizma i kontraregulatornog odgovora na hipoglikemiju.

Klinička hipoglikemija predstavlja plazmatsku koncentraciju glukoze dovoljno nisku da prouzrokuje simptome i znakove uključujući oštećenu moždanu funkciju (95, 98). Simptomi su često nespecifični, pa Whippleova trijada ostaje i dalje najpouzdaniji način dokumentovanja hipoglikemije (simptomi konzistentni sa hipoglikemijom, biohemski izmjerena hipoglikemija i nestanak simptoma po aplikaciji glukoze) (100). U upotrebi je i šira definicija hipoglikemije kada su pacijenti potpuno asimptomatski pa se hipoglikemija definiše kao abnormalno niska koncentracija glukoze koja osobu izlaže potencijalnom riziku (biohemski hipoglikemija) (101).

Hipoglikemija je mnogo češća u T1D u odnosu na T2D. Do preciznih podataka nije lako doći; ne postoji jasan konsenzus o definiciji hipoglikemije; većina epizoda hipoglikemije se događa kod kuće i najčešće nije prisutno medicinsko osoblje; anamnestički podaci su nepouzdani a i preciznost aparata za samokontrolu nije absolutno pouzdana, posebno u hipoglikemijskom rangu. U tu svrhu, počevši još od DCCT studije gdje je jasno uočeno da je hipoglikemija najveća prepreka ostvarivanju dobre metaboličke kontrole, izvode se prospektivne i retrospektivne studije kojima je za cilj utvrditi učestalost hipoglikemija. Obje imaju nedostatke; u prospektivnim studijama (npr. DCCT) pacijenti su selektovani tako da se prate oni koji u prethodne 2 godine nisu imali teške hipoglikemije (45). S obzirom da su prethodne hipoglikemije važne u nastajanju gubitka osjeta za hipoglikemiju i kvaliteta glikemične kontrole, jasno je da podaci nisu pouzdano relevantni i utiču na preciznost; sa druge strane, observacione studije su podložne subjektivitetu i nepreciznim načinom mjerjenja kao i subjektivnim stavom pacijenata.

Metodološka limitiranost precizne evidencije hipoglikemijskih epizoda, posebno laksih, dovodi do heterogenih i inkonzistentnih podataka. U prosjeku, pacijent sa T1D ima 1-2 teške hipoglikemije tokom 1 godine i do 2 epizode lakše hipoglikemije sedmično (hiljade tokom života) (102, 103, 104, 105).

Poseban problem predstavljaju noćne hipoglikemije. Asimptomatske epizode mogu doprineti razvoju sindroma gubitka svjesnosti za hipoglikemiju kao i oštećenja kontraregulatornog odgovora. Rekurentne noćne hipoglikemije mogu dovesti i do kognitivnog oštećenja a imaju znajačnu ulogu u razvoju „Dead in bed“ sindroma (115). U tom smislu, noćne hipoglikemije mogu dovesti do smanjenja svjesnosti za hipoglikemiju (122) ali i do pojave „Dead in bed syndroma“ kada dolazi do produženja QT intervala i moguće pojave fatalnih aritmija. Ovaj sindrom je etiološki faktor u 5-10 % svih smrtnih ishoda u osoba sa dijabetesom mlađih od 40 godina (123,128).

Klinički, simptomi i znakovi su nespecifični zbog čega je najbolji način dokumentovanja hipoglikemija Whippleov trijas (100). Simptomi se mogu podijeliti na neuroglikopenične-simptomi koji nastaju kao rezultat uticaja niske koncentracije glukoze na CNS, posebno na cerebralni korteks. To su konfuzija, pospanost, promjena u ponašanju i korodinaciji, teškoće sa govorom, u težim slučajevima i koma i smrt (125, 126, 127).

Autonomni (neurogeni) simptomi nastaju kao rezultat uticaja na autonomni nervni sistem: posredovani aktivacijom kateholamina – palpitacije, drhtavica, anksioznost i posredovani acetilholinskom aktivacijom - preznojavanje, glad i parestezije (114, 126, 127). Opšti simptomi su: umor, glavobolja i mučnina.

S obzirom da se ovi simptomi najčešće prijavljuju i da se može napraviti jasna distinkcija, na osnovu retrospektivnih studija razvijena je Edinburška bodovna skala-„ Edinburgh Hypoglycaemia Scale“ (131, 132) koja se koristi prilikom sakupljanja podataka. Napominje se, da se osim simptoma prijavljuje i intenzitet (obično u skali od 1-7) na koji se stavlja i veći naglasak. Edinburška skala se koristi i u studijama koje ispituju učestalost hipoglikemije (UK Hypoglycaemia Study Group) (130) ali i u individualnim studijama (131). S obzirom na učestalost (u T1D hiljade epizoda tokom života) i značaj (morbiditet, prepreka ostvarivanju optimalne glikoregulacije) od suštinskog je značaja edukacija pacijenata u cilju detekcije simptoma, pravilne interpretacije, ukoliko je moguće i mjerena glikemije u datom momentu i poduzimanja odgovarajuće radnje u cilju korekcije i buduće prevencije hipoglikemije.

U studiji Gonder-Fredericka sa sar. (133) nakon otkrivanja simptoma, 26% pacijenata nije uspjelo prepoznati da su to simptomi lakše hipoglikemije. Problem je još izraženiji u starijih osoba. U studiji Mutch sa sar. na 161 pacijentu starosti od 60-87 godina, samo 22% su prijavili simptome hipoglikemije dok 9% pacijenata nisu znali navesti niti jedan simptom. Po učestalosti, najviše je prijavljeno preznojavanje (82%), palpitacije (62%), konfuziju (53%), glad (51%), manjak koncentracije (50%), otežan govor (41%) i pospanost (33%) (134). Svjesnost o hipoglikemiji nastaje kao rezultat percepcije neurogene (autonomne) aktivacije, ali je dodatno redukovana ukoliko je i prisutna i adrenomedularna insuficijencija.

Znaci hipoglikemije, ukoliko su prisutni, su bljedilo i dijaforeza. Može biti prisutna i tahikardija uz blagu hipertenziju. Ponekad se klinički može uočiti i neuroglikopenični znaci a povremeno i blaži tranzitorni neurološki deficit.

Hipoglikemije su glavni limitirajući faktor u postizanju optimalne glikoregulacije i izvor rekurentnog morbiditeta čime se onemogućuje ostvarivanje punog benefita u sprečavanju vaskularnih komplikacija. Vjeruje se da je i sam odgovor na hipoglikemiju jedan od važnih faktora u nastanku makrovaskularne bolesti. Teška hipoglikemija je udružena sa povećanim mortalitetom u T1D (134). Ova asocijacija je registrovana još u TCCD-EDIC studiji longitudinalnog praćenja više od 25 godina (110). Novije studije pokazuju da je mortalitet od hipoglikemija značajno veći od ranijih studija i doseže i do 10% (111, 112, 113). S obzirom na značaj, razumijevanje fiziologije, patofiziologije kao i kontraregulatornog odgovora u hipoglikemiji je od suštinskog značaja.

Energiju za intermedijarni metabolizam, centralni nervni sistem (CNS) dobija isključivo koristeći glukozu (u samo maloj mjeri laktat i ketonska tijela). Iako čini samo 2% od ukupne tjelesne mase, CNS koristi 20% od ukupne utilizacije glukoze (95, 114, 116, 117). Zbog nemogućnosti sinteze glukoze, CNS zahtijeva kontinuirano snabdjevanje glukozom. Pad u koncentraciji glukoze izaziva sekvencijalni kontraregulatorni odgovor organizma (118, 119, 120, 121, 122); u zdravih osoba prva reakcija je prestanak sekrecije insulinu (4,4-4,7 mmol/l), potom slijedi porast sekrecije glukagona (3,6-3,9 mmol/l), a na istom nivou dolazi do aktivacije simpatoadrenalnog sistema i pojačane produkcije kateholamina, a naknadno kortizola i hormona rasta. Na nivou glikemije od 2,8-3,1 mmol/l dolazi do pojave simptoma i promjena ponašanja (unošenje ugljenih hidrata). Kognitivni defekt se javlja kada je nivo glikemije $< 2,8$ mmol/l. Glikemični prag od 3,0 mmol/l je nivo glikemije u kojem dolazi do pada glukoznog metabolizma u CNS-u (125).

Kontraregulatorni odgovor u svih osoba sa T1D je oštećen. Uz terapeutski hiperinsulinemski eksces (relativni ili absolutni) i kompromitovan kontraregulatorni odgovor, rizik za hipoglikemiju značajno raste. Već u prvih pet godina postoji oslabljen ili gotovo izgubljen glukagonski odgovor dok je nakon deset godina trajanja dijabetesa u značajnoj mjeri oštećen i simpatoadrenalni odgovor (136) zbog čega su pacijenti sa dužim trajanjem dijabetesa skloniji dužim i težim hipoglikemijama što je direktna konsekvenca oštećenog kontraregulatornog odgovora (137).

Tabela 8: Faktori rizika za hipoglikemiju

Konvencionalni faktori rizika: Apsolutni ili relativni višak insulina
1. Doza insulina ili ins.sekretagoga je prekomjerne, neblagovremen data ili pogrešne vrste
2. Unos glukoze je smanjen (nakon propuštenih obroka, tokom posta, tokom noći)
3. Povećana je potrošnja glukoze (za vrijeme vježbanja)
4. Endogena produkcija glukoze je smanjena (nakon uzimanja alkohola)
5. Povećana je osjetljivost na inzulin (nakon gubitka kilograma, s poboljšanjem kondicije ili poboljšana kontrola glikemije, usred noći)
6. Klirens inzulina je smanjen (renalna insuficijencija)
Faktori rizika za hipoglikemiju-Autonomno oštećenje udruženo sa hipoglikemijom (HAAF)
1. Absolutni nedostatak insulina
2. Anamneza teških hipoglikemija, gubitak osjeta za hipoglikemiju, nedabna hipoglikemija, vježbanje ili san
3. Agresivna antihiperglikemična terapija (niži nivo HbA _{1c} , niži glikemični cilj)

Hipoglikemija u T1D je jatrogena dok prvi odgovor, smanjenje sekrecije insulina, ne postoji jer je hiperinsulinemija egzogena i ne ovisi o nivou glikemije već o resorpciji kao i o klirensu eliminacije. Time se nastavlja utilizacija glukoze, supresija glikogenolize čime se postepeno smanjuje glukoneogeneza u jetri i bubrežima i na taj način smanjuje se ukupna endogena produkcija glukoze. Pored toga smanjuje se lipoliza čime se smanjuje snabdjevanje intermediarnog metabolizma prekursorima (laktat, aminokiseline, glicerol) (95, 116,118). Producija glukagona kao slijedeći odgovor hipoglikemiju je smanjen. Studije pokazuju da je sekrecija glukagona iz α ćelija endokrinog pankreasa, između ostalog, stimulisana smanjenjem insulinske sekrecije iz β ćelija tokom hipoglikemije (138, 139, 140). To je omogućeno parakrinom komunikacijom između α i β ćelija. Osim ove kompleksne regulacije, postoji još i uticaj δ ćelija sa somatostatinskom sekrecijom (141), direktni uticaj glikemije na α ćelije

(142) ali i autonomna stimulacija ima značaj (143). Na značaju dobija sve više i saznanje o inkretinskom uticaju na sekreciju glukagona (145). Glukagon brzo stimuliše hepatalnu (ne i renalnu) glukoneogenezu stimulacijom glikogenolize (95,118, 147). Glikogenolitički odgovor na stimulaciju glukagonom je trostruko veći u uslovima simpatoadrenalne stimulacije sinergističkim djelovanjem na jetru i povećanim dotokom prekursora glukoneogeneze (146). U uslovima absolutnog manjka endogenog insulina i hipoglikemije, ne dolazi do porasta sekrecije glukagona u uslovima jatrogene hipoglikemije. Ovo se objašnjava gubitkom stimulacionionog parakrinog efekta β -ćelija na α -ćelije koji se pokazuje kao dominantan mehanizam α -ćelijske sekrecije u uslovima hipoglikemije kod osoba sa T1D (148, 149, 150, 151). U prilog ovoj teoriji govore i podaci iz studija Wiethopa, i Capria i Rossetija sa sar. (161, 162, 163) koji su pokazali da u osoba sa T1D i oštećenim glukagonskim odgovorom na hipoglikemiju postoji dobar odgovor na stimulaciju aminokiselinama. Ovim se dokazuje da je oštećen glukagonski odgovor na hipoglikemiju u osoba sa T1D funkcionalan i u najvećoj mjeri ovosi o parakrinim efektima unutar endokrinog pankreasa, dominantno gubitkom sekrecije β -ćelijskog odgovora. Gubitak glukagonskog odgovora na hipoglikemiju se ne može objasniti gubitkom uticaja CNS-a. U studiji Sherck sa sar. (152), Taborskog sa sar. (153) i McCrimona sa sar. (154) pokazano je u eksperimentalnim studijama da se kvantitativno normalan odgovor glukagona postiže kod transplantiranog pankreasa ili denerviranog pankreasa kod psa. Osim β -ćelijskog oštećenja, u toku hipoglikemije registrovana je povećana koncentracija somatostatina iz δ ćelija endokrinog pankreasa što bi moglo govoriti u prilog dodatne inhibicije α -ćelija tokom hipoglikemije. U prilog toj teoriji govori i podatak iz studije Yua sa sar. u kojoj je primjena inhibitora somatostatinskog -2 receptora povećalo sekreciju glukagona u hipoglikemičnim uslovima (155, 156). Međutim, ovaj efekat se nije pokazao konzistentnim sa observacijom da se radi o specifičnom slučaju u uslovima koji su jedinstveni sa dijabetesom, već i u nedijabetičkim uslovima ali i porast sekrecije glukagona nije bio konstatovan već je u pojedinom fazama ispitivanja pokazivao paradoksalni pad u sekreciji (157).

Rezultati ovih studija potvrđuju hipotezu da gubitak β -ćelijske funkcije dovodi do oštećenja i gubitka α -ćelijske sekrecije čime se onemogućuje porast glukagona. Ova dva mehanizma su preduslov oštećenog kontraregulatornog odgovora ali oni ne dovode do oštećenja i gubitka kontraregulatornog odgovora niti do gubitka osjeta za hipoglikemiju. Za to je neophodan oštećen simpatoadrenalni odgovor.

Autonomni nervni sistem se sastoji od simpatičkog nervnog sistema (simpatički neuroni i srž nadbubrežne žljezde – simpatoadrenalni sistem) i parasimpatičkog nervnog sistema. Medula nadbubrežne žljezde je gotovo jedini izvor cirkulišućeg adrenalina kao i njegovog metabolita metanefrin ($> 90\%$ i $> 30\%$ normetanefrina). Simpatička vlakna uglavnom produkuju noradrenalin ali i acetilholin. Za razliku od sekrecije insulina i glukagona, čija je sekrecija primarno regulisana koncentracijom glikemije i parakrinim efektima, a tek sekundarno posredstvom CNS-a, simpatoadrenalna aktivnost je dominantno regulisana posredstvom ventromedijalnog hipotalamus (VMH) (158). Glukozni senzori smješteni u portnoj veni, crijevima, karotidnom tijelu i u β ćelijama sprovode signal, u uslovima hipoglikemije, do VMH čime započinje kontraregulatorni odgovor (144, 159, 160) na nivou glikemije od 2,8-3,2 mmol/l u zdravih osoba. Dolazi do aktivacije perifernog simpatoadrenalnog sistema pa nastaje preznojavljivanje, ubrzani rad srca, tremor. Sekrecija adrenalina povećava magnitudu i intenzitet ove hipoglikemične reakcije. Akutna hipoglikemija dovodi do niza hormonalnih, neurofizioloških, simptomatskih i kognitivnih promjena čiji je cilj sprečavanje daljnje hipoglikemije i promjena ponašanja (ingestija ugljenih hidrata). Kod osoba sa T1D nivo glikemije od 2,8-3,2 mmol/l nije statičan niti permanentan; promjenjiv je u odnosu na kvalitet glikemične kontrole i glukoznu varijabilnost.

Tabela 9 Fiziološki kontraregulatorni odgovor na hipoglikemiju

Odgovor	Prag glikemije (mmol/L)	Fiziološki efekti	Uloga u prevenciji ili korekciji hipoglikemije (kontraregulatorni odgovor)
↓ Insulin	4.4-4.7	↑ R _a (↓ R _d)	Primarni glukozni regulatorni faktor, prva obrana protiv hipoglikemije
↑ Glukagon	3.6-3.9	↑ R _a	Primarni glukozni kontraregulatorni faktor, sekundarna obrana od hipoglikemije
↑ Adrenalin	3.6-3.9	↑ R _a , ↓ R _c	Uključen, kritično važan kada je glucagon odsutan, treća obrana od hipoglikemije
↑ Kortizol i Hormon rasta	3.6-3.9	↑ R _a , ↓ R _c	Uključen, nije presudan
Simptomi	2.8-3.1	↑ Egzogena glucoza	Promptna bihevioralna obrana (ingestija hrane)
↓ Kognicija	<2.8	—	(ugrožena bihevioralna obrana)

R_a, brzina porasta glukoze, glukozna produkcija u jetri I bubrežima; R_c, brzina glukoznog klirensa u insulin-osjetljivim tkivima; R_d, brzina nestajanja glukoze, potrošnja glukoze u insulin-osjetljivim tkivima kao što su skeletni mišići (bez direktnog efekta na potrošnju glukoze u centralnom nervnom sistemu).

U konstelaciji izgubljenog glukagonskog odgovora (uz terapijsku hiperinsulinemiju i β-ćelijsku destrukciju), simpatoadrenalni odgovor postaje glavna prepreka nastanku hipoglikemije. U osoba sa T1D taj odgovor je oslabljen (95, 146, 148, 165), a prag glikemije koji je potreban za simpatoadrenalni odgovor je pomjeren na nižu vrijednost (95, 146, 165). Mehanizam još nije u potpunosti razjašnjen a vjeruje se da centralnu ulogu ima VMH (95, 146, 164, 198). Ove karakteristike čine sindrom oštećenog kontraregulatornog odgovora na hipoglikemiju.

Marker ovog sindroma je izostanak porasta adrenalina na hipoglikemiju. Kao rezultat oslabljenog simpatičkog odgovora, dolazi i do razvoja i drugog kliničkog entiteta (sindroma) - gubitak svjesnosti za hipoglikemiju u kojem dolazi do djelomičnog ili potpunog gubitka uglavnom neurogenih, upozoravajućih simptoma hipoglikemije. Definiše se kao nastanak neuroglukopeničnih simptoma bez autonomne aktivacije (129, 173). Ovaj sindrom je čest u

osoba sa T1D, udružen je sa nižim koncentracijama glikemija i sa najmanje šestostrukim povećanjem rizika za tešku hipoglikemiju (174). U populacionim studijama sprovedenim u Evropi i USA (prosječan broj pacijenata od 400-500) u prevalenci se kretala od 20 – 27% (188, 189, 190, 191). Već u DCCT studiji, 36 % svih epizoda hipoglikemija su se dogodile bez upozoravajućih znakova (45). U Edinburškoj retrospektivnoj populacionoj studiji (191) 90% pacijenata sa oštećenim osjetom za hipoglikemiju u prethodnoj godini je imalo više teških hipoglikemija u poređenju sa 18% pacijenata kod kojih je osjet očuvan.

Na osnovu brojnih studija, a posebno studije Hellera sa sar. (175), Cryer i sar. su postavili i potvrdili koncept autonomnog oštećenja udruženog sa hipoglikemijom (HAAF-Hypoglycaemia-Associated Autonomic Failure) (164). Ovaj klinički entitet se sastoji od dvije komponente: smanjenu svjesnost za hipoglikemiju i oštećen kontraregulatorni odgovor na hipoglikemiju uz činjenicu da su prethodne hipoglikemije (148, 167), fizička aktivnost (168) ili san (169, 170) prethodili pomjeranju praga glukoze na niži nivo što je uslovljeno promjenom u VMH. Izostankom porasta sekrecije adrenalina (uz odustvo porasta glukagona) na hipoglikemiju oslabljen je i treći obrambeni odgovor na hipoglikemiju i takvi pacijenti imaju 25x veći rizik za tešku hipoglikemiju u osoba sa T1D i agresivnijom insulinskom terapijom (171). HAAF je funkcionalno oštećenje jer je u velikoj većini reverzibilan (izbjegavanjem hipoglikemije) i inducibilan (prethodnih hipoglikemijama, snom ili fizičkom aktivnošću) za razliku od autonomne neuropatije koja predstavlja strukturalno oštećenje i nije reverzibilno. Kod pacijenata sa autonomnom neuropatijom, umanjeni simpatoadrenalni odgovor (ključna komponenta HAAF) je posebno naglašen (176, 177). Dokaz da je HAAF reverzibilan i dinamičan fenomen potvrđen je tri nezavisne studije (151, 179, 180, 181) u kojima je pokazano da 2-3 sedmice bez hipoglikemije dovodi do reverzije nestanka osjeta za hipoglikemiju i popravlja redukovano smanjenje sekrecije adrenalina u većine pacijenata. Nadalje, kod pacijenata sa transplantacijom pankreasa koji više ne trebaju insulinsku terapiju, dolazi do značajnog poboljšanja porasta sekrecije adrenalina i glukagona (182, 183). Tačan mehanizam nastanka umanjenog simpatoadrenalnog odgovora nije poznat. Za sada postoje tri hipoteze (hipoteza sistemskog medijatora, hipoteza transporta glukoze kroz krv-mozak barijeru i hipoteza o moždanom metabolizmu) od kojih niti jedna nije dovoljno ubjedljiva, niti je predložena terapija donijela značajniji benefit; nedavno je predložena nova hipoteza- hipoteza cerebralne mreže (Cerebral network hypothesis) koja zastupa poziciju da prethodne hipoglikemije djeluju preko mreže sinapsa dovodeći na taj način do inhibicije talamičke aktivacije ključne za

aktivaciju simpatoadrenalnog odgovora (184, 185). Ovaj koncept je nastao na osnovu neuroradioloških slika nastalih ^{15}O -PET- CNS-a za vrijeme hipoglikemije gdje se prikazuje pojačan cerebralni protok krvi kao index sinaptičke aktivacije. Rekurentne hipoglikemije i posljedični stres mogu dovesti do habituacije hipotalamusno-hipofizno-adrenalne osovine u kojoj smanjenje odgovora na hipoglikemiju predstavlja obrambeni mehanizam. To je najviše izraženo u PVH i u posteriornom paraventrikularnom talamusu, mjestima odgovornim za aktivaciju simpatoadrenalnog sistema (186, 187).

Uzveši u obzir fiziološki i patofiziološki kontraregulatorni odgovor, kao i brojne kliničke entitete koje prate odgovor na hipoglikemiju još uvijek ne postoji jasan konsenzus o vrijednosti glikemije koja definiše hipoglikemiju. Kod osoba sa rekurentnim hipoglikemijama prag za kontraregulatorni odgovor je pomjeren na nižu vrijednost dok je kod osoba sa nezadovoljavajućom glikoregulacijom, ta vrijednost na višem nivou. Iako je nivo glikemije za pokretanje neurogenog i neuroglikopeničnog odgovora (i simptoma) u zdravih osoba 2,8-3,0 mmol/l (125).

Iz tog razloga, ADA definiše hipoglikemiju opisno, kao svaku epizodu niske koncentracije glikemije koja izlaže osobu potencijalnoj šteti. Gledajući iz fiziološke perspektive, nivo glikemije od 3,9 mmol/l već aktivira kontraregulatorni odgovor (smanjenje sekrecije insulina, porast sekrecije glukagona) i zahtjeva tretman. Pokazano je, da pacijenti koji obavljaju zahtjevne poslove (npr. vozači) imaju smanjenu sposobnost obavljanja zadataka na nivou glikemije od 3,4-4,0 mmol/l. Nadalje, osobe koje su sklone čestim i teškim hipoglikemijama, vrijednost od 3,9 mmol/l daje više vremena za prevenciju kliničke epizode hipoglikemije. Iz tih razloga, ADA i ADA/Endocrine Society Workgroup (192, 194) predlažu nivo glikemije od 3,9 mmol/l kao donju granicu nakon koja zahtjeva tretman u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Ista grupa predlaže i klasifikaciju težine dijabetesa u pet nivoa;

Teška hipoglikemija: nivo glikemije koji zahtjeva pomoć druge osobe i aplikaciju ugljenohidrata ili glukagona. Nije neophodno mjerjenje glukoze, ali neurološki oporavak nakon ordinirane terapije je dovoljan dokaz da su simptomi izazvani hipoglikemijom

Dokumentovana simptomatska hipoglikemija: izmjerен nivo glukoze $\leq 3,9$ mmol/l uz tipične simptome

Asimptomatska hipoglikemija: izmjeren nivo glukoze $\leq 3,9$ mmol/l bez tipičnih simptoma

Vjerovatno simptomatska hipoglikemija: tipični simptomi koji nisu udruženi sa izmjerenim nivoom glukoze, ali su vjerovatno uzrokovani nivoom glukoze $\leq 3,9$ mmol/l

Relativna (pseudo) hipoglikemija: tipični simptomi ali je izmjerena koncentracija glukoze $\geq 3,9$ mmol/l

U nedavnom izvještaju je potvrđen prethodni stav; Internacionalna grupa za dijabetes (ADA i EASD), a na osnovu rezultata brojnih studija predlaže nivo glikemije od 3,9 mmol/l kao upozoravajuću vrijednost koja se rutinski ne prijavljuje u kliničkim studijama (nivo 1). Ovaj nivo je preporučen i od strane Američke administracije za lijekove (FDA) (195) i Evropske medicinske agencije (EMA) (196). Nivo glikemije od 3,0 mmol/l se smatra klinički značajnom biohemiskom hipoglikemijom (nivo 2) i neophodna je prijava u svim studijama evaluacije antihiperglikemičnih lijekova. Nivo 3 podrazumijeva tešku hipoglikemiju i kognitivni poremećaj koji zahtijeva pomoć druge osobe (193).

Tabela 10: Klasifikacija hipoglikemija

Klinička klasifikacija	Definicija
Teška hipoglikemija	Događaj koji zahtijeva pomoć druge osobe za aktivno davanje ugljenohidrata, glukagona ili drugih oživljavajućih radnji. Mjerenja glukoze u plazmi možda neće biti dostupna za vrijeme takvog događaja, ali neurološki oporavak koji se može pripisati obnavljanju glukoze u plazmi na normalnu razinu smatra se dovoljnim dokazom da je događaj izazvan niskom koncentracijom glukoze u plazmi.
Dokumentovana simptomatska hipoglikemija	Događaj tokom kojeg su tipični simptomi hipoglikemije praćeni izmjerenoj koncentracijom glukoze u plazmi od $\leq 3,9$ mmol/l
Asimptomatska hipoglikemija	Događaj koji nije popraćen tipičnim simptomima hipoglikemije, ali sa izmjerenoj koncentracijom glukoze u plazmi od $\leq 3,9$ mmol/l
Vjerovatna simptomatska hipoglikemija	Događaj tokom kojeg simptomi tipični za hipoglikemiju nisu praćeni određivanjem glukoze u plazmi, već su vjerovatno uzrokovani koncentracijom glukoze u plazmi od $\leq 3,9$ mmol/l
Pseudo hipoglikemija	Događaj tokom kojeg osoba s dijabetesom prijavljuje bilo koji od tipičnih simptoma hipoglikemije i tumači ih kao indikativne za hipoglikemiju, s izmjerenoj koncentracijom glukoze u plazmi koja je $> 3,9$ mmol/L), ali se približava toj razini

Istiće se i važnost ovog izvještaja i zbog kritika na nivo glikemije od 3,9 mmol/l jer se na ovaj način isključuje precijenjena frekvencija hipoglikemija (posebno kod djece i trudnica) i naglasak je stavljen na prevenciju težih hipoglikemija dok se za potrebe kliničkih studija predominantno koristi nivo od 3,0 mmol/l. U tom cilju od značaja je i kvantifikacija smanjene svjesnosti za hipoglikemiju kao jedne od komponenti za HAAF. Smanjena svjesnost može biti djelomična ili potpuna (194, 197). Predložene su i u upotrebi tri metode: metoda po Goldu sa sar. (199) primjenjuje bodovnu skalu od 1 (uvijek svjestan) do 7 (nikad svjestan). Skor > 4 se smatra za oštećenom svjesnošću za hipoglikemiju. Metoda po Klarku sa sar. (200) sadrži osam pitanja, a skor > 4 je pozitivan na gubitak svjesnosti dok je < 2 negativan. 3 se smatra neodređenim. U metodi po Pedersen-Bjergaardu sa sar. (201) pacijentu se postavljaju pitanja (uvijek, obično, povremeno, nikad). U analizi ovih kvantifikacija na 372 pacijenta sa T1D konstatiše se da sve tri metode imaju dobru sposbnost identifikacije pacijenata sa povećanim rizikom, dok je metoda po Goldu i Pedersen-Bjergaardu sa sar. jednostavnija za svakodnevnu upotrebu.

Klasifikacija hipoglikemija koju donosi ADA i ADA/Endocrine Society Workgroup (192, 194) ima značaj i zbog edukacije pacijenata koja predstavlja osnov prevencije hipoglikemija. U cilju dobre glikoregulacije i sprečavanja glukozne varijabilnosti koja u velikoj mjeri doprinosi nastanku kasnih komplikacija, edukacija o pojavi i prepoznavanju simptoma hipoglikemija predstavlja osnov liječenja. Jednostavnost kliničke definicije omogućava bolju edukaciju pacijenata time i bolje i preciznije prepoznavanje simptoma čime se postiže optimalna glikoregulacija sa značajnom manjom učestalošću lakih I teških hipoglikemija koje predstavljaju glavnu prepreku u liječenju dijabetesa tip 1 (Tabela 10).

2. CILJ RADA

Utvrditi i analizirati uticaj terapije insulinskom pumpom na pojavu i karakteristike hipoglikemija kod ispitanika sa tipom 1 dijabetesa i rekurentnim hipoglikemijskim epizodama, sa posebnim osvrtom na kontraregulatorni odgovor.

Radi ostvarenja navedenog cilja postavljeni su slijedeći zadaci:

- a) analizirati učestalost lakših, teških i noćnih hipoglikemijskih epizoda u ispitanika sa tipom 1 dijabetesa prije i nakon 6 mjeseci primjene terapije insulinskom pumpom
- b) analizirati intenzitet odgovora adrenalina, noradrenalina, glukagona, kortizola, IGF-1 i hormona rasta u toku hipoglikemijskih epizoda u ispitanika sa tipom 1 dijabetesa prije i nakon 6 mjeseci primjene terapije insulinskom pumpom
- c) analizirati karakteristike neuroglukopenijsko/autonomno-simptomatskog skora prije i 6 mjeseci nakon primene terapije insulinskom pompom

3. HIPOTEZA

Na osnovu navedenih činjenica, u radu će biti ispitane slijedeće hipoteze:

- a) terapija insulinskom pumpom će u poređenju sa intenziviranim insulinskim terapijom sa 4 doze insulina značajno smanjiti broj lakših, teških i noćnih hipoglikemija
- b) terapija insulinskom pumpom će u poređenju sa intenziviranim insulinskim terapijom sa 4 doze insulina značajno povećati intenzitet odgovora adrenalina, noradrenalina, glukagona, kortizola, IGF-1 i hormona rasta na insulinom stimulisanu hipoglikemiju
- c) terapija insulinskom pumpom će u poređenju sa intenziviranim insulinskim terapijom sa 4 doze insulina značajno povećati sposobnost pacijenta da prepozna autonomni (adrenomedularni) i neuroglikopenijski odgovor na insulinom stimulisanu hipoglikemiju

4. MATERIJAL I METODE

4.1 Ispitanici

U ispitivanju je učestvovalo ukupno 36 ispitanika sa tipom 1 dijabetesa, u trajanju od najmanje 5 godina, od kojih su 25 do tada bili na intenziviranoj konvencionalnoj insulinskoj terapiji u vidu 4 dnevne doze insulin-a/dan, a 11 na terapiji insulinskom pumpom u trajanju do 2 godine.

Ispitanici prepoznaju hipoglikemijske epizode i liječeni su na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KC Banja Luka. Ispitanici koji su prethodno bili na terapiji insulinskom pumpom dodatno su edukovani po principima strukturisane petodnevne (Düsseldorf) edukacije po Bergeru (1).

Uključujući kriterijumi: ispitanici oba pola, starosti od 18 do 40 g., sa dijabetesom tip 1 (T1D) u trajanju od najmanje 5 godina liječeni konvencionalnom intenzivnom insulinskom terapijom u najmanje 4 dnevne doze insulin-a ili primjenom spoljne portabilne insulinske pumpe u trajanju najviše do 2 godine sa nezadovoljavajućom glikoregulacijom i kod kojih su registrovane ponavljanje hipoglikemije (lakše, teške i noćne): $HbA1c \geq 6,5\%$

Kriterijumi koji su isključivali učešće u studiji su bili: renalna insuficijencija (e GFR ≤ 55 ml/min. mjereno MDRD formulom), aktivna bolest jetre (ALT i AST $\geq 2,5x$ od normalne vrijednosti), postojeća kardiovaskularna bolest – hospitalizacija zbog angine pektoris potvrđena ergometrijom ili stres EHO testom, akutni koronarni sindrom, postavljen koronarni stent ili by-pass, valvularna srčana bolest, hronična kardiomiopatija sa NYHA ≤ 4 , promjene u EKG sliči sa sumnjom na ishemičnu bolest srca, hospitalizacija zbog kardijalne dekompenzacije, tahi-bradi-aritmije, tranzitorni ishemični atak, moždani udar, periferna vaskularna bolest dokazana arteriografijom ili UZV doppler testom, anamneza o bilo kojoj bolesti koja zahtijeva trajnu ili intermitentnu primjenu kortikosteroidne terapije, trudnoća i dojenje.

Od svakog ispitanika prije početka studije je dobijen informisani pristanak za učešće u ispitivanju u skladu sa Deklaracijom iz Helsinkija (revizija Edinburg 2000).

4.2. Dizajn istraživanja

Ispitivanje je sprovedeno kao prospективna, kontrolisana studija sa jednom skupinom bolesnika, ukupno 36 (trideset i šest ispitanika). U studiju su bili uključeni ispitanici oba pola, starosti od 18 do 40 g. sa dijabetesom tip 1 (T1D) u trajanju od najmanje 5 godina, liječeni konvencionalnom intenzivnom insulinskom terapijom u najmanje 4 dnevne doze insulina ili primjenom spoljne portabilne insulinske pumpe u trajanju najviše do 2 godine, sa nezadovoljavajućom glikoregulacijom i kod kojih su registrovane ponavljane hipoglikemije (lakše, teške i noćne). Studija je trajala 6 mjeseci, a podaci su bili uzeti na početku i na kraju studije, nakon 6 mjeseci od promjene terapijskog modaliteta. Kod ispitanika liječenih primjenom insulina u 4 dnevne doze, bila je uvedena terapija spoljnom portabilnom insulinskom pumpom dok je kod ispitanika kod kojih je već uvedena insulinska pumpa (najviše do 2 godine) bila primjenjena posebna edukacija po Bergeru u kojoj su bili edukovani o načinu brojanja ugljenohidrata, praktičnoj primjeni u izračunavanju doze insulina pomoću bolus kalkulatora i na taj način omogućeno uspostavljanje bolje glikoregulacije i smanjenje broja hipoglikemijskih epizoda. Na početku istraživanja kao i nakon 6 mjeseci je urađen sekvensijalni petočasovni hipoglikemijski klamp u kojem je uzeta krv za određivanje hormonskog kontraregulatornog odgovora (adrenalin, noradrenalin, glukagon, hormon rasta, IGF-1, kortizol) u raznih fazama nivoa glikemije (na nivou od 5,0, 4,0, 3,2, 2,5 i 4,0 mmol/l).

Prije i nakon 6 mjeseci je određen kvalitet glikoregulacije mjerен kroz nivo HbA1c.

Osim toga, svi ispitanici su bili klinički pregledani na početku i na kraju studije, nakon 6 mjeseci, a klinički pregled uključuje: mjerjenje tjelesne težine i visine, BMI index, EKG, mjerjenje krvnog pritiska živinim sfigmomanometrom kao i standardna laboratorijska ispitivanja (Holesterol, trigliceridi, HDL, LDL, AST, ALT).

Hipoglikemije su klasifikovane na lakše (kada sami mogu korigovati hipoglikemije a granica je bila 3,9 mmol/l), noćne hipoglikemije (događaji koji bude pacijenta uz simptome i izmjerenu glikemiju manje od 3,9 mmol/l), dok je teška hipoglikemija bila označena kao ona koja zahtijeva pomoć druge osobe.

Podaci o hipoglikemijama su dobijeni na osnovu anamnestičkih podataka; ispitanici su biti instruisani da redovno mjere glikemije najmanje 4 puta dnevno, tri puta sedmično je bio obavezan dnevni profil sa mjeranjem glikemija pred i 2 sata nakon obroka a dodatno svaki put kada su osjetili neke od simptoma hipoglikemije: broj lakih hipoglikemija je registrovan na dnevnom nivou dok je broj teških ili noćnih hipoglikemija registrovan nakon svakog događaja koji zahtijeva pomoć druge osobe ili dovede do buđenja uz simptome hipoglikemija. Ispitanicima je rečeno da registruju sve simptome koje osjete tokom perioda hipoglikemije.

Lake i noćne hipoglikemije su prikazane i poređene na sedmičnom nivou, dok su teške hipoglikemije poređene na šestomjesečnom nivou.

Prije i nakon 6 mjeseci je bila registrovana ukupna dnevna doza insulina.

Sva obeležja posmatranja su podvrgnuta statističkim deskriptivnim analizama. U cilju donošenja relevantnih zaključaka, zapažene međugrupne razlike analizirane su neparametarskim i parametarskim metodama.

4.3. Metode

Ispitivanje kontraregulatornog odgovora se obavlja testom insulinom indukovane hipoglikemije primjenom sekvencijalne hiperinsulinemijske hipoglikemične "klamp" metode i to tako da je ispitanik bio primljen na hospitalizaciju prethodni dan, a nije bio ordiniran dugodjelujući insulin već će se glikemija održavala primjenom brzodjelujućeg insulina prema rezultatima glikemija, pred obrok i u 24 h. Nakon 24 h bez unosa hrane per os, dozvoljena je samo voda. Ujutro započinje test insulinske hipoglikemije koji se sprovodi infuzijom 0,9% NaCl i brzodjelujućim insulinskim analogom (insulin aspart) uz dodatak 20% Albumina, brzinom od 0,2 U/kg/h uz mjerjenje glikemije na 5 minuta. Test započinje sa nivoom glikemije od 5,0 mmol/l, nastavlja se sa smanjenjem glikemije do 4,0 mmol/l, zatim na 3,2 mmol/l, a konačni nivo je 2,5 mmol/l kada se testiranje prekida, ordinira glukoza a infuzija insulina isključena. Na svakom nivou se održava vrijednost glikemije u trajanju od 30 minuta. Krv za niže navedene hormone je uzeta na početku testa, na nivou glikemije od 5,0 mmol/l, zatim na nivou od 4,0 mmol/l, 3,2 mmol/l, 2,5 mmol/l i

nakon prestanka hipoglikemije, na 4,0 mmol/l. Za izvođenje clamp metode korišten je automatski clamp system (Computer-assisted Insulin-/Glucose Infusion System for Regulation of Blood Glucose Concentrations- EKF-Biosen system- Germany).

Određivanje nivoa adrenalina i noradrenalina određivana je metodom HPLC (visokotlačna tečna hromatografija) – Chromsystems Instruments Am Haag, Germany

Određivanje nivoa glukagona određena je ELISA metodom – Cusabio Wuhan Huamei Biotech Co., Ltd.

Određivanje nivoa hormona rasta određena je RIA metodom.

Određivanje nivoa kortizola određeno je ECLIA metodom / elektrohemiluminescenčna metoda /.

Određivanje neuroglukopenijsko/autonomno-simptomatskog skora prema upitniku sa linearnom skalom težine simptoma od 1-7.

Strukturisana petodnevna (Düsseldorf) edukacije po Bergeru (1) je metoda koja se primjenjuje na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KC Banja Luka. Ispitanici su hospitalizovani tokom 5 dana a edukacija se sastoji od detaljnog upoznavanja o sastavu hrane, brojanju UH jedinica, podešavanju doze insulina prema broju UH jedinica koristeći kalkulator na insulinskoj pumpi i svakodnevnoj praktičnoj primjeni i provjeri tokom svih obroka. Prije i na kraju edukacije se polaze test provjere znanja. Kontrole sa dnevnikom samokontrole glikemija slijedi prvi mjesec nakon edukacije a po potrebi se sprovodi i reedukacija. Koriste se originalna metodološka sredstva u cilju bolje edukacije.

Ispitanici su liječeni primjenom spoljne portabilne inzulinske pumpe, tipa Minimed, Paradigma 722 koja je registrovana za primjenu u Republici Srpskoj / jedina registrovana inzulinska pumpa u Republici Srpskoj / kao standardna usluga koju pruža Fond za zdravstveno osiguranje.

Podaci su analizirani metodama deskriptivne i analitičke statistike. Od metoda deskriptivne statistike korištene su mjere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana), mjere varijabiliteta (standardna devijacija, 25-75 th percentili), absolutni i relativni brojevi. Normalnost raspodjele je testirana grafičkim i matematičkim metodama. Za poređenje statistički značajne

razlike kontinuiranih varijabli prije i nakon uvođenja terapije insulinskom pumpom korišćen je T test za zavisne uzorke ili Wilkoksonov test u zavisnosti od raspodjele podataka. Za poređenje statistički značajne razlike nominalnih varijabli prije i nakon uvođenja terapije insulinskom pumpom korišćen je Mc Nemarov test. Statistička značajnost je prihvaćena na nivou 0.05. Rezultati su prikazani tabelarno i grafički. Za obradu podataka korišćen je softverski paket SPSS 21.0.

Izrada ove disertacije je obavljena na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KC Banja Luka.

1. Mühlhauser I, Bruckner I, Berger M. Evaluation of an intensified insulin and treatment programme as routine management of type 1 (insulin dependent) diabetes. The Bucharest—Dusseldorf study. *Diabetologia* 1987;30:690

5. REZULTATI

U studiju je bilo uključeno 36 ispitanika prosječne starosti 34.3 ± 7.8 godina, slika 1. Opšti podaci (broj ispitanika, prosječna starost, trajanje dijabetesa, indeks tjelesne mase) prikazani su u tabeli 1.

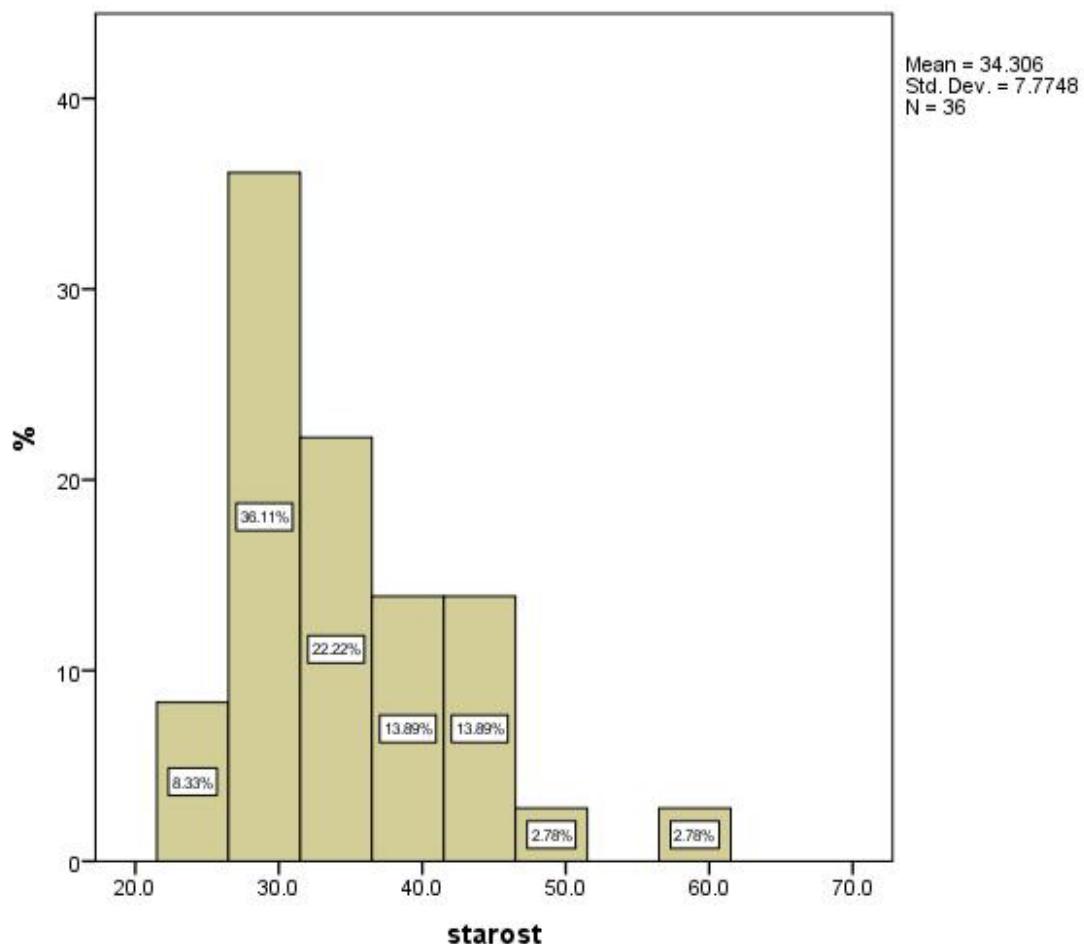
Tabela 1. Opšti podaci (broj ispitanika, prosječna starost, trajanje dijabetesa, indeks tjelesne mase)

N=36	Arimetička sredina±sd
Pol (muški)*	11 (30.6 %)
ženski	25 (69.4%)
Starost	34.3 ± 7.8
Trajanje DM	21.5 ± 6.6
BMI	21.9 ± 3.1

Podaci su prikazani kao N (%)

Oko 2/3 ispitanika je bilo ženskog pola. Trajanje dijabetesa je prosečno iznosilo 21.5 ± 6.6 godinu. Trajanje dijabetesa kod muškaraca je bilo 23.3 ± 8.1 a kod žena 20.7 ± 5.8 godina, nije bilo statistički značajne razlike ($p=0.294$). Prosečan indeks tjelesne mase je pokazao da su ispitanici normalno uhranjeni. Oko 1/10 ispitanika je imala pozitivnu porodičnu anamnezu.

Slika 1. Distribucija starosti ispitanika



Vrijednosti Hba1c su mjerene prije i nakon terapije, tabela 2.

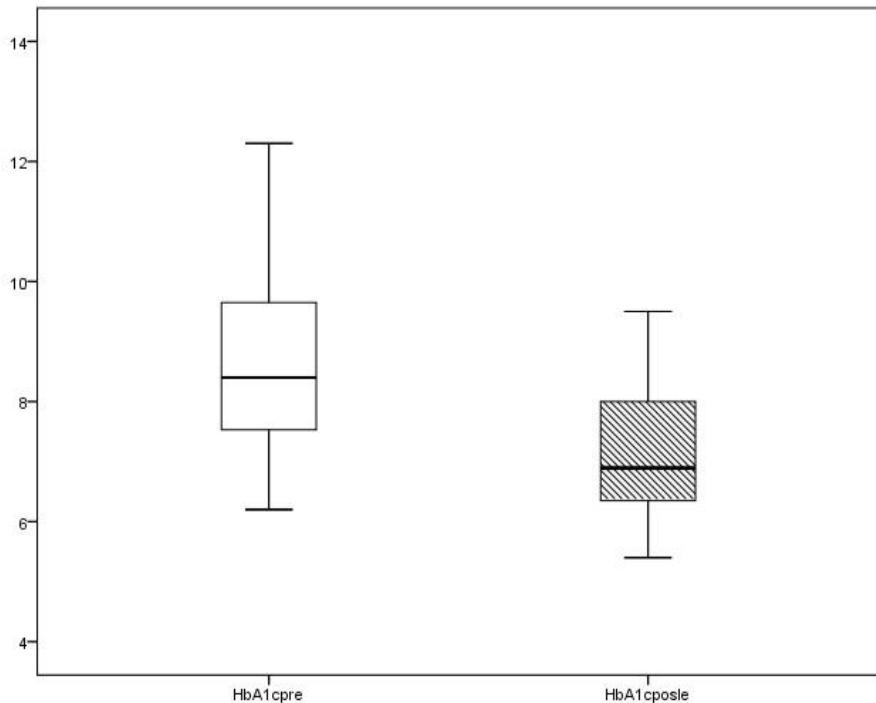
Tabela 2. Vrijednosti Hba1c prije i nakon terapije

	Prije	Posle	p
HbA1	8.8 ± 1.8	7.1 ± 1.2	<0.001

Rezultati su izraženi kao aritmetička sredina \pm sd; p vrijednost za T test za zavisne uzorke

Vrijednosti Hba1c nakon uvođenje insulinske pumpe je bila statistički značajno niža u poređenju se vrijednostima na intenziviranoj konvencionalnoj insulinskoj terapiji, slika 2

Slika 2. Hba1c prije i nakon uvođenja insulinske pumpe



Test insulinom indukovane hipoglikemije je bio primjenjen prije i nakon uvođenja terapije insulinskom pumpom, odgovor glukagona je prikazan u tabeli 3, slika 3.

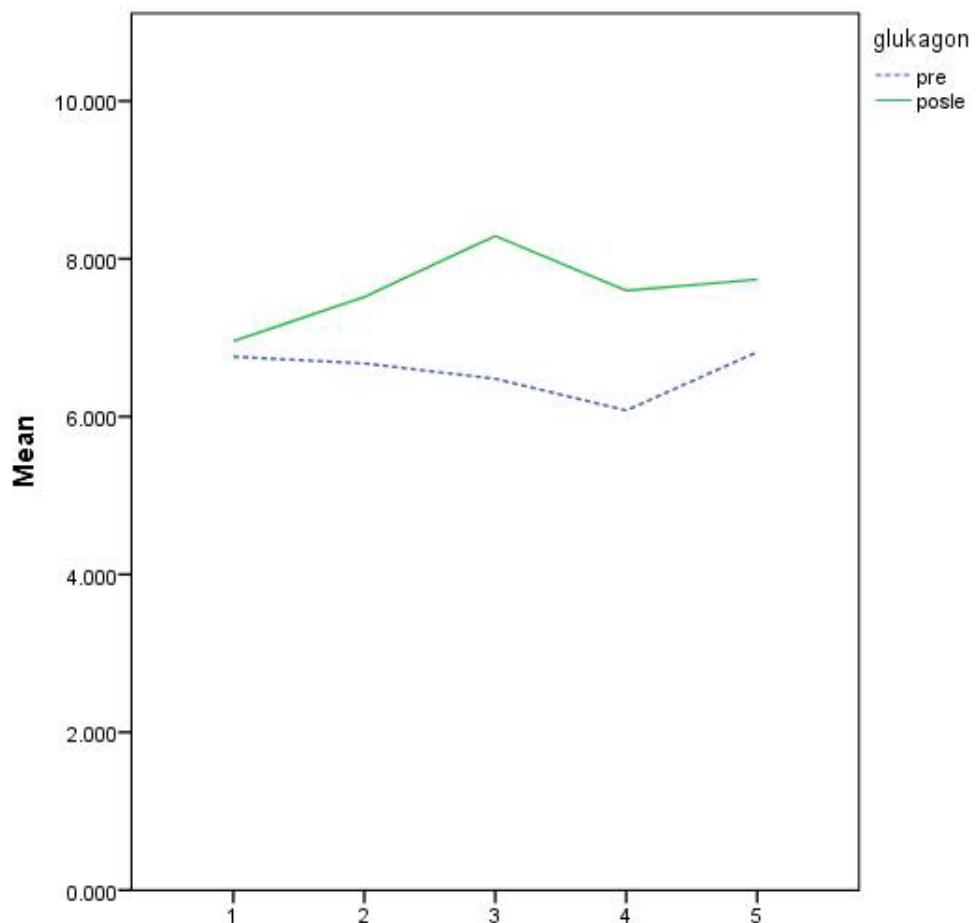
Tabela 3. Vrijednosti glukagona prije i poslije terapije

	Prije	Posle	p
Glukagon1	6.8 ± 2.5	7 ± 2.6	0.399
Glukagon2	6.7 ± 3.2	7.5 ± 3.7	0.071
Glukagon3	6.5 ± 3.8	8.3 ± 4.7	0.041
Glikagon4	6.1 ± 2.8	7.6 ± 4.2	0.049
Glukagon5	6.8 ± 4	7.7 ± 4.1	0.215

Rezultati su izraženi kao aritmetička sredina \pm sd; p vrijednost za T test za zavisne uzorke

Prvo mjerjenje glukagona u toku hiperinsulinemijskog klampa pokazuje da se vrijednosti prije i nakon uvođenja insulinske pumpe statistički značajno ne razlikuju. Drugo mjerjenje pokazuje više vrijednosti nakon uvođenja pumpe, razlika je blizu konvencionalog nivoa statističke značajnosti. Treće i četvrto mjerjenje u toku hiperinsulinemijskog klampa pokazuju statistički značajan porast glukagona nakon uvođenja insulinske pumpe. Peto mjerjenje glukagona u toku hiperinsulinemijskog klampa pokazuje da se vrijednosti prije i nakon uvođenja insulinske pumpe statistički značajno ne razlikuju.

Slika 3. Vrijednosti glukagona prije i poslije terapije



Test insulinom indukovane hipoglikemije je bio primjenjen prije i nakon uvođenja terapije insulinskom pumpom, odgovor adrenalina je prikazan u tabeli 4, slika 4.

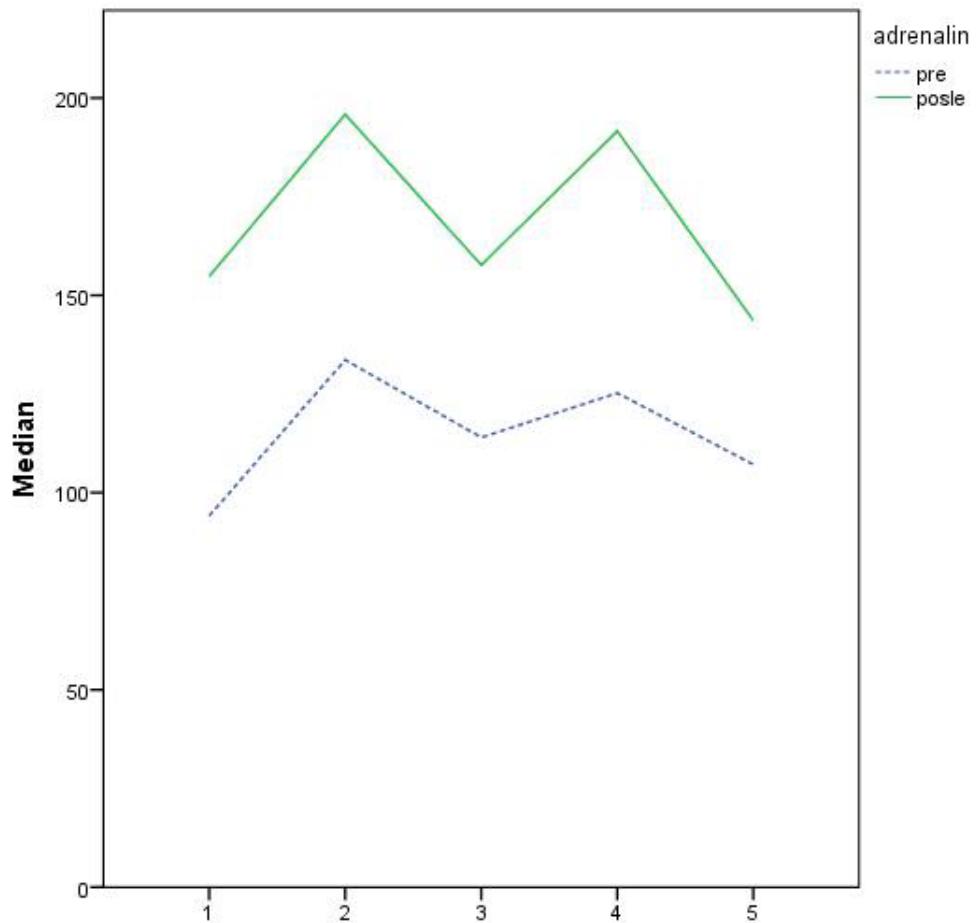
Tabela 4. Vrijednosti adrenalina prije i poslije terapije

	Prije	Posle	p
Adrenalin1	94.1 (70.9-133.5)	154.8 (102.3-214.5)	0.006
Adrenalin2	133.6 (65.5-201.7)	195.9 (105.9-289.6)	0.003
Adrenalin3	114 (79.3-154.3)	157.7 (109.5-233.8)	0.078
Adrenalin4	125.2 (63.9-225.3)	191.6 (101-316.9)	0.035
Adrenalin5	107.1 (66.7-166.9)	143.6 (81-227)	0.064

Rezultati su izraženi kao medijana (25 th -75 th percentil); p vrijednost za Wilcoxon-ov test

Prvo i drugo mjerjenje adrenalina u toku hiperinsulinemijskog klampa pokazuju statistički značajan porast vrijednosti nakon uvođenja pumpe u odnosu na vrijednosti ispitanika na konvencionalnoj insulinskoj terapiji. Treće mjerjenje pokazuje više vrijednosti nakon uvođenja pumpe, razlika je blizu konvencionalog nivoa statističke značajnosti. Četvrto mjerjenje adrenalina u toku hiperinsulinemijskog klampa pokazuje statistički značajan porast adrenalina nakon uvođenja terapije insulinskom pumpom. Peto mjerjenje pokazuje više vrednosti nakon uvođenja pumpe, razlika je blizu konvencionalog nivoa statističke značajnosti.

Slika 4. Vrijednosti adrenalina prije i poslije terapije



Test insulinom indukovane hipoglikemije je bio primjenjen prije i nakon uvođenja terapije insulinskom pumpom, odgovor adrenalina je prikazan u tabeli 5, slika 5.

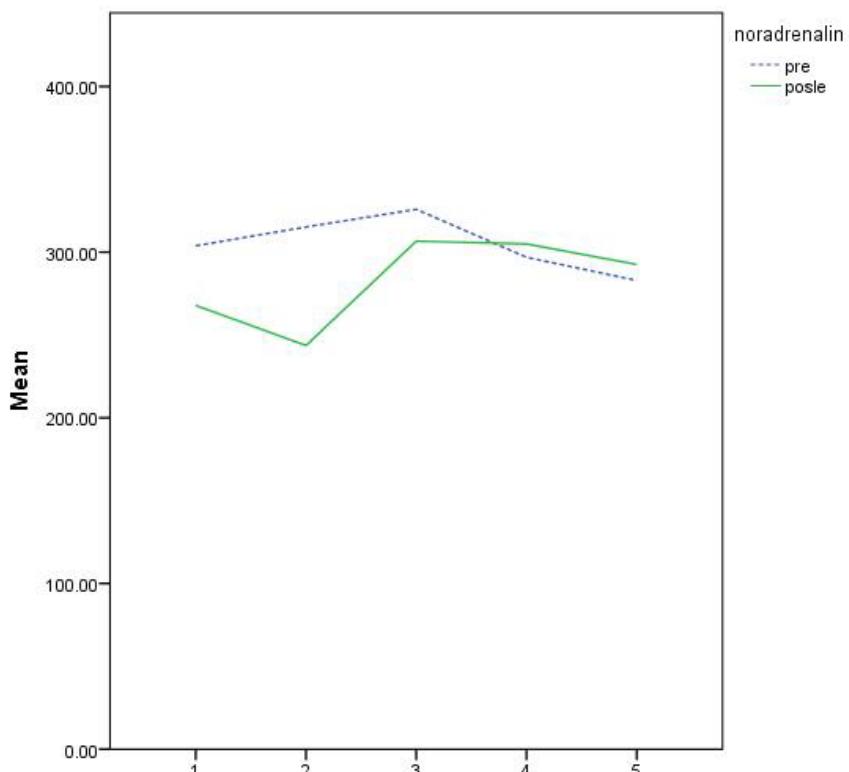
Tabela 5. Vrijednosti noradrenalina prije i nakon terapije

	Prije	Posle	p
Noradrenalin1	303.8 ± 153.2	267.8 ± 163.1	0.115
Noradrenalin2	315.2 ± 181.4	243.6 ± 129.5	0.108
Noradrenalin3	325.8 ± 216.2	306.6 ± 215.3	0.614
Noradrenalin4	296.9 ± 141.5	304.9 ± 217.6	0.772
Noradrenalin5	282.9 ± 160.8	292.6 ± 158.9	0.614

Rezultati su izraženi kao aritmetička sredina \pm sd; p vrijednost za T test zavisne uzorke

Svih pet mjerena noradrenalina toku hiperinsulinemiskog klampa pokazuju da nema statistički značajne promjene vrijednosti noradrenalina nakon uvođenja insulinske pumpe.

Slika 5. Vrijednosti noradrenalina prije i poslije terapije



Test insulinom indukovane hipoglikemije je bio primjenjen prije i nakon uvođenja terapije insulinskom pumpom, odgovor kortizola je prikazan u tabeli 6, slika 6.

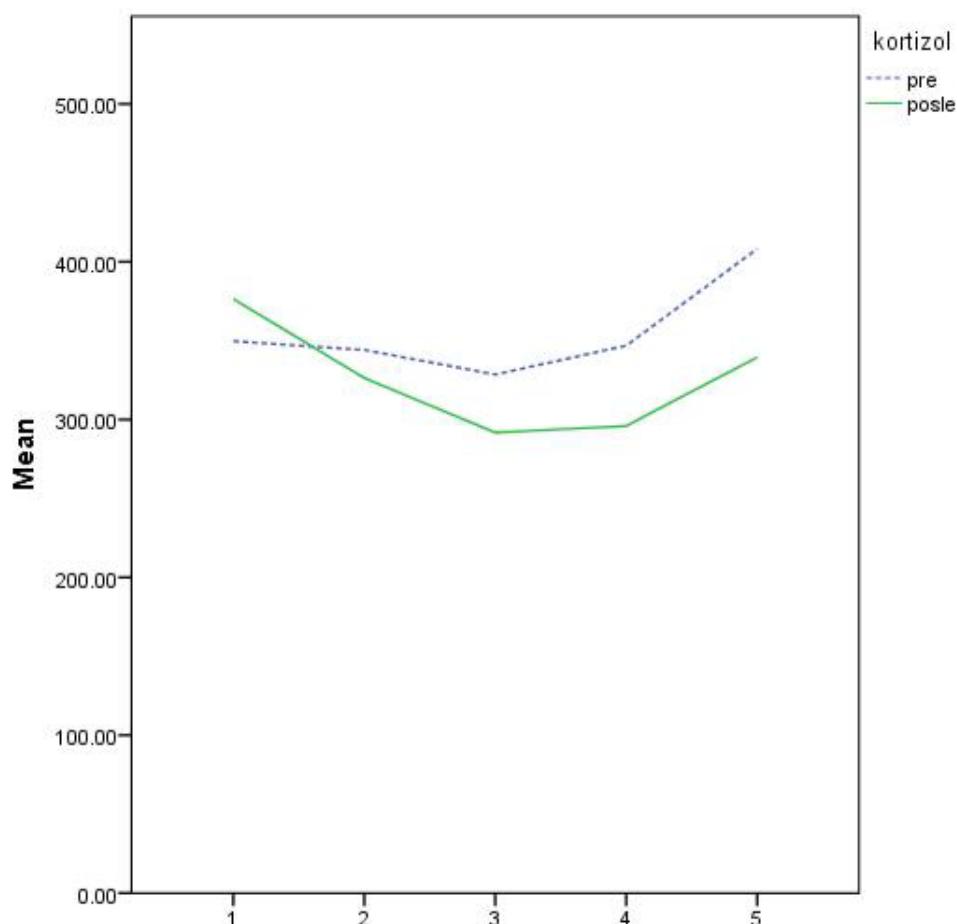
Tabela 6. Vrijednosti kortizola prije i nakon terapije

	Prije	Posle	p
Kortizol1	349.7 ± 158.6	376.5 ± 158.1	0.560
Kortizol2	344.1 ± 183.2	326.3 ± 140.7	0.283
Kortizol3	328.6 ± 167.7	291.8 ± 106.9	0.065
Kortizol4	346.9 ± 154.5	296 ± 127.1	0.011
Kortizol5	408.3 ± 227.6	339.5 ± 185.6	0.006

Rezultati su izraženi kao aritmetička sredina \pm sd; p vrijednost za T test za zavisne uzorke

Prvo i drugo mjerjenje kortizola u toku hiperinsulinemiskog klampa pokazuju da nema statistički značajne promjene vrijednosti kortizola nakon uvođenja insulinske pumpe. Treće mjerjenje pokazuje niže vrednosti nakon uvođenja pumpe, razlika je blizu konvencionalog nivoa statističke značajnosti. Četvrto i peto mjerjenje kortizola u toku hiperinsulinemiskog klampa pokazuju statistički značajan pad kortizola nakon uvođenja insulinske pumpe.

Slika 6. Vrijednosti kortizola prije i poslije terapije



Test insulinom indukovane hipoglikemije je bio primjenjen prije i nakon uvođenja terapije insulinskom pumpom, odgovor IGF 1 je prikazan u tabeli 7, slika 7.

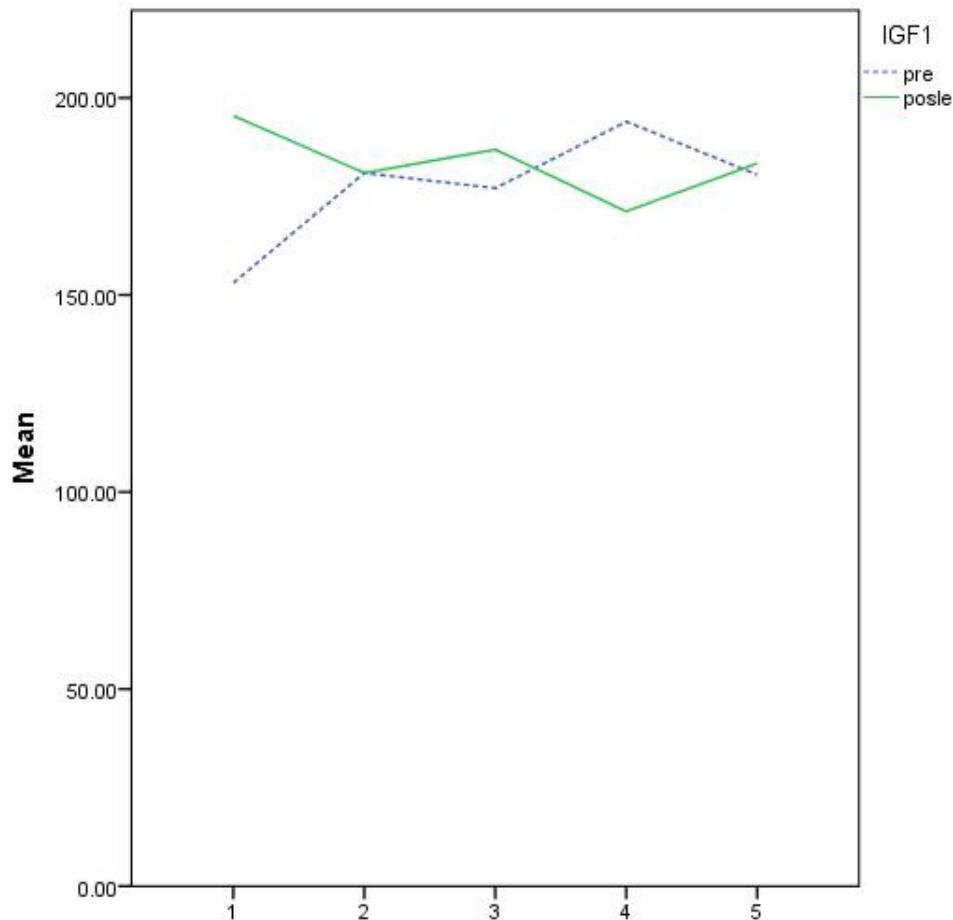
Tabela 7. Vrijednosti IGF-1 prije i nakon terapije

	Prije	Posle	p
IGF1	153 ± 78.2	195.5 ± 127.3	0.032
IGF2	180.9 ± 93.4	181 ± 77.1	0.969
IGF3	177.1 ± 93.3	186.9 ± 90.5	0.760
IGF4	194 ± 123	171.2 ± 67.3	0.142
IGF5	180.5 ± 86	183.4 ± 89.7	0.826

Rezultati su izraženi kao aritmetička sredina±sd; p vrijednost za T test za zavisne uzorke

Prvo mjerjenje IGF 1 u toku hiperinsulinemijskog klampa pokazuje statistički značajan porast IGF 1 nakon uvođenja insulinske pumpe. Drugo, treće, četvrto i peto mjerjenje IGF 1 u toku hiperinsulinemijskog klampa pokazuju da nema statistički značajne promjene vrijednosti IGF 1 nakon uvođenja insulinske pumpe.

Slika 7. Vrijednosti IGF-1 prije i poslije terapije



Test insulinom indukovane hipoglikemije je bio primjenjen prije i nakon uvođenja terapije insulinskom pumpom, odgovor HR je prikazan u tabeli 8, slika 8.

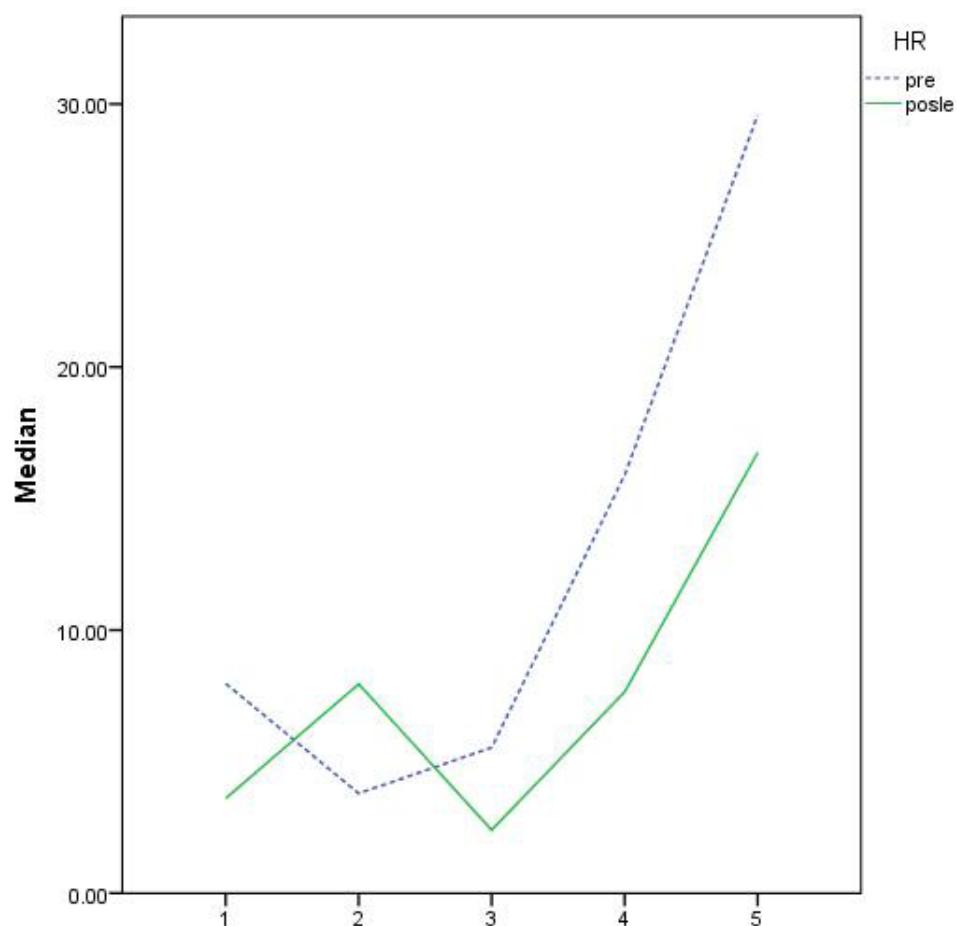
Tabela 8. Vrijednosti hormona rasta prije i nakon terapije

	Prije	Posle	p
HR1	8 (1.8-16.3)	3.6 (0.6-12)	0.220
HR2	3.8 (1.1-10.7)	8 (2-17.1)	0.891
HR3	5.5 (0.9-13.3)	2.4 (1.6-6.5)	0.142
HR4	15.9 (2.7-54)	7.7 (2.2-19)	0.018
HR5	29.6 (5.8-69.7)	16.8 (6.8-41.9)	0.196

Rezultati su izraženi kao medijana (25 th -75 th percentil); p vrijednost za Wilcoxon-ov test

Prvo, drugo, treće i peto mjerjenje HR u toku hiperinsulinemiskog klampa pokazuje da nema statistički značajne promjene vrijednosti HR nakon uvođenja insulinske pumpe. Četvrto mjerjenje HR u toku hiperinsulinemiskog klampa pokazuje statistički značajan pad HR nakon uvođenja insulinske pumpe.

Slika 8. Vrijednosti hormona rasta prije i poslije terapije



Ispitivane su prosječne vrijednosti svih, noćnih i teških hipoglikemija prije i posle uvođenja terapije insulinskom pumpom, rezultati su prikazani u tabeli 9

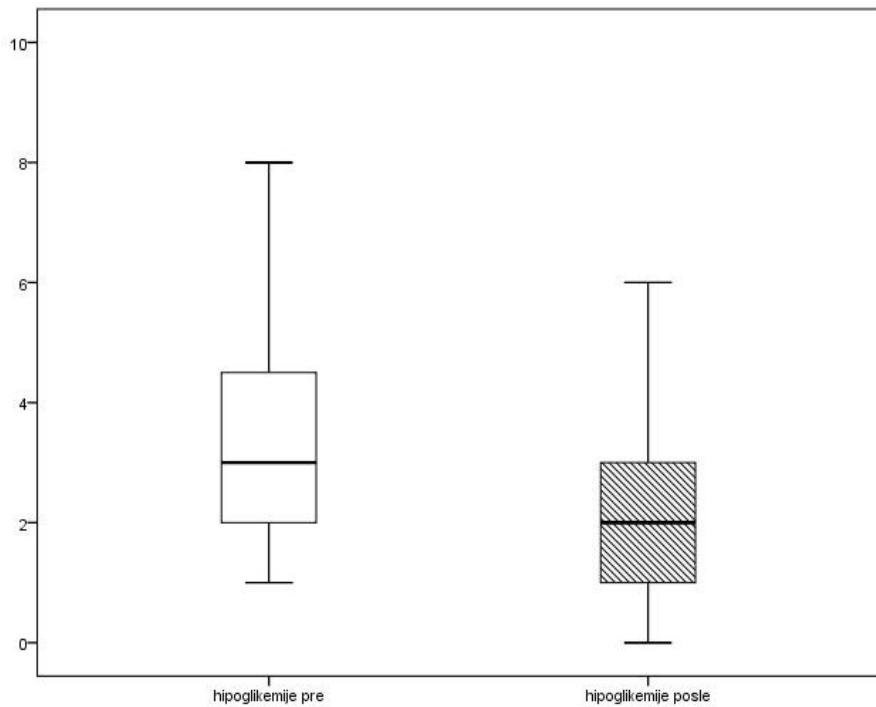
Tabela 9. Broj lakših, noćnih, teških i broj ukupnih hipoglikemija prije i nakon terapije

	Prije	Posle	p
Lakše hipoglikemije	3.5 ± 2.1	2.1 ± 1.4	<0.001
Noćne hipoglikemije	0.7 ± 1	0.1 ± 0.4	<0.001
Teške hipoglikemije	0.5 ± 0.8	0.1 ± 0.3	<0.001
Hipoglikemije ukupno	4.7 ± 3.3	2.5 ± 1.7	<0.001

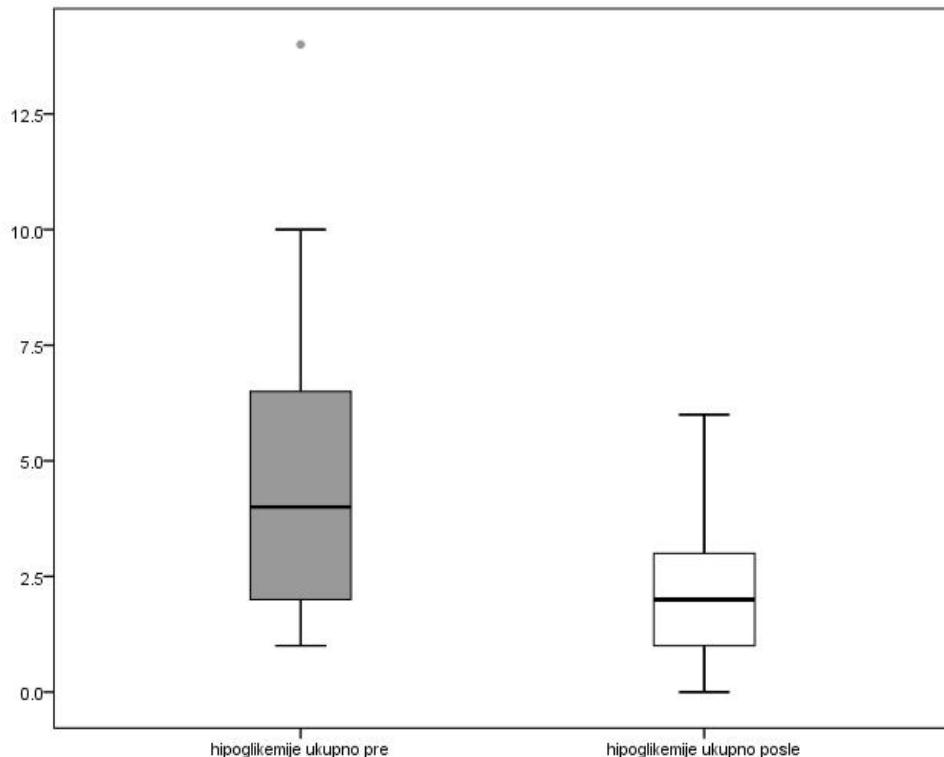
Rezultati su izraženi kao aritmetička sredina \pm sd; p vrijednost za T test za zavisne uzorke

Broj svih hipoglikemija, lakših, noćnih i teških hipoglikemija se statistički značajno smanjio nakon uvođenja insulinske pumpe, slika 9

Slika 9. Broj lakših hipoglikemija prije i nakon terapije



Slika 10. Broj ukupnih hipoglikemija prije i nakon terapije



Ispitivane su učestalosti noćnih i teških hipoglikemija prije i posle uvođenja terapije insulinskom pumpom, rezultati su prikazani u tabeli 10

Tabela 10. Učestalost noćnih i teških hipoglikemija

	Prije	Posle	p
Noćne hipoglikemije	15 (41.7)	3 (8.3)	<0.001
Teške hipoglikemije	13 (36.1)	3 (8.3)	<0.001

Rezultati su izraženi kao N (%); p vrijednost za Mc Nemar test

Nakon uvođenja terapije insulinskom pumpom noćne i teške hipoglikemije su se javljale kod samo 3 ispitanika, razlika je bila statistički značajna u odnosu na učestalosti pre terapije.

Ispitivana je težina simptoma prije i posle uvođenja terapije insulinskom pumpom, rezultati su prikazani u tabeli 11.

Tabela 11. Težina simptoma hipoglikemija prije i nakon terapije

	Prije		Posle		p
Glad	3.9	± 2.7	4.6	± 2.5	0.344
Pospanost	3.5	± 2.1	3.9	± 2.4	0.656
Umor i malaksalost	4.3	± 1.9	4.7	± 2.1	0.313
Glavobolja	4.3	± 1.7	2.8	± 1.8	0.061
Drhtanje	4.2	± 2.4	3±2.7		0.313
Preznojavanje	3.5	± 2.6	2.8	± 2.3	0.475
Usporen tok misli	1.5	± 2.1	3.7	± 1.6	0.093
Zamućen vid	4.1	± 2.7	3.7±3		0.674
Lupanje srca	3.7	± 1.7	3.6	± 2.1	0.937
Trnjenje	4.1	± 2.1	4.1	± 2.3	0.936
Zujanje u ušima	2.7	± 2.5	2.3	± 2.1	0.785
Vrućina	5.2±3		4.6	± 2.9	0.655
Vrtoglavica	5	± 0	6±1.4		0.317
Nemir	3.7	± 1.9	3.5	± 2.4	0.891
Otežano disanje	1.3	± 2.5	3.3	± 2.4	0.450
Svjetlucanje pred očima	2±3.5		2.3	± 2.1	1.000
Mucanje	0	± 0	5	± 0	1.000
Žeđ	2±2.8		3±1.4		0.317
Mučnina	4.7	± 0.6	0	± 0	0.102
Hladnoća	5	± 0	0	± 0	1.000

Rezultati su izraženi kao aritmetička sredina ± sd; p vrijednost za T test za zavisne uzorke

Nije bilo statistički značajne razlike u težini simptoma hipoglikemije (učestalosti gladi, pospanosti, umora i malaksalosti, glavobolja, drhtanja, preznojavanja.....) prije i nakon uvođenja insulinske pumpe.

Ispitivane su učestalosti pojednih simptoma hipoglikemije prije i posle uvođenja terapije insulinskog pumpom, rezultati su prikazani u tabeli 12

Tabela 12. Učestalost pojednih simptoma hipoglikemije prije i nakon terapije

	Prije	Posle	
	N (%)	N (%)	
Glad	13 (36.1)	13 (36.1)	
Pospanost	22 (61.1)	23 (63.9)	
Umor i malakslost	14 (38.9)	13 (36.1)	
Glavobolja	11 (30.6)	10 (27.8)	
Drhtanje	7 (19.4)	6 (16.7)	
Preznojavanje	12 (33.3)	11 (30.6)	
Usporen tok misli	3 (8.3)	6 (16.7)	
Zamućen vid	6 (16.7)	5 (13.9)	
Lupanje srca	14 (38.9)	13 (36.1)	
Trnjenje	14 (38.9)	13 (36.1)	
Zujanje u usima	2 (5.6)	2 (5.6)	
Vrućina	4 (11.1)	4 (11.1)	
Vrtoglavica	2 (5.6)	2 (5.6)	
Nemir	5 (13.9)	5 (13.9)	
Otežano disanje	11 (30.6)	10 (27.8)	
Svjetlucanje pred očima	7 (19.4)	6 (16.7)	
Mucanje	12 (33.3)	11 (30.6)	
Žeđ	3 (8.3)	6 (16.7)	
Mučnina	6 (16.7)	5 (13.9)	
Hladnoća	14 (38.9)	13 (36.1)	

Rezultati su izraženi kao N (%)

Nije došlo do promjene učestalosti pojednih simptoma hipoglikemije nakon uvođenja insulinske pumpe.

Ispitivana je tjelesna masa, indeks tjelesne mase i ukupna dnevna doza insulina prije i nakon terapije, rezultati su prikazani u tabeli 13.

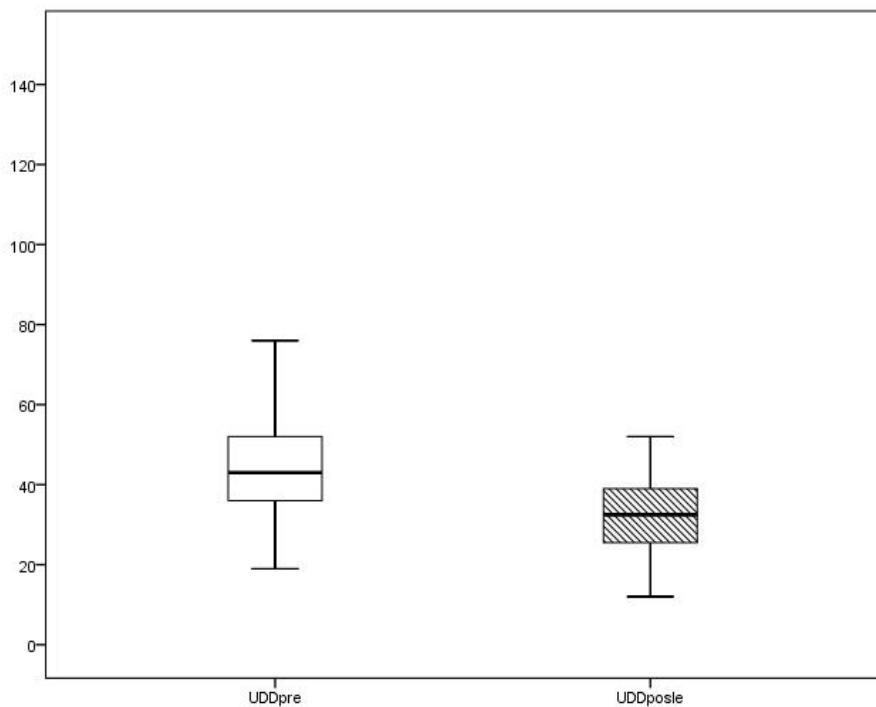
Tabela 13. Tjelesna masa, BMI i ukupna dnevna doza insulina prije i nakon terapije

	Prije	Posle	p
Tjelesna masa	64.3 ± 11.8	64.5 ± 11	0.649
BMI	25.6 ± 21.3	25.8 ± 22.3	0.376
UDD	47.7 ± 22.9	33.1 ± 11	<0.001

Rezultati su izraženi kao aritmetička sredina \pm sd; p vrijednost za T test za zavisne uzorke

Nije bilo statistički značajne razlike u tjelesnoj masi i BMI pre i nakon uvođenja insulinske pumpe. Došlo je do statistički značajnog smanjenja ukupne dnevne doze insulina, slika 11.

Slika 11. Ukupna dnevna doza insulina prije i nakon terapije



6. DISKUSIJA

Terapija insulinskom pumpom predstavlja važnu i značajnu opciju u liječenju osoba sa T1D, posebno kod onih kod kojih nije moguće uspostaviti adekvatnu glikemijsku kontrolu bez povećanja broja hipoglikemije koja predstavlja najveću prepreku ostvarivanju dobre metaboličke kontrole.

U našem radu, na 36 ispitanika (Tabela 1) nakon šest mjeseci primjene terapije insulinskom pumpom ostvarena je značajno bolja metabolička kontrola (Hba1c $8,8\% \pm 1,8$: $7,1\% \pm 1,2$; $p < 0,001$; razlika $1,7\%$) (Tabela 2). Ovaj rezultat je u skladu sa rezultatima brojnih studija u kojima je pokazano da je u unaprijed selektovanih pacijenata, terapija insulinskom pumpom superiorna u odnosu na bazal-bolus režim. Nije bilo promjene u tjelesnoj masi izraženo u indeksu tjelesne mase (BMI); prosječan BMI prije ispitivanja je iznosio $25,6 \text{ kg/m}^2$ a nakon šest mjeseci intenzivirane terapije prosječan BMI je iznosio $25,8 \text{ kg/m}^2$ (Tabela 13) što statistički nije značajna razlika. U skladu sa ovim rezultatom (bolja metabolička kontrola bez promjene u prosječnoj tjelesnoj težini) je i promjena ukupne dnevne doze insulina. Poznato je, da je primjenom terapije insulinskom pumpom optimizirana isporuka insulina čime se ukupna dnevna doza u startu liječenja smanjuje za $25 - 30\%$ a nastavkom liječenja ukupna dnevna doza insulina se može još smanjiti što se objašnjava smanjenjem glukozne varijabilnosti, insulinske rezistencije i poboljšanom absorpcijom insulina. To se u potpunosti potvrdilo i u našoj studiji gdje je ukupna dnevna doza insulina prije i nakon terapije značajno smanjena (sa $47,7 \text{ IU}$ na $33,1 \text{ IU}$; redukcija doze za $30,6\%$) što je statistički visoko značajna razlika, a time se i objašnjava izostanak porasta u tjelesnoj masi u kontekstu značajno poboljšane glikoregulacije izraženo u smanjenju nivoa Hba1c (Tabela 13).

U meta-analizi 12 randomizovanih kontrolisanih studija Pickup J sa sar., terapija insulinskom pumpom u poređenju sa bazal-bolus terapijom je smanjila Hba1c za $0,51\%$ ali i glukoznu varijabilnost što se potvrdilo smanjenjem ukupne dnevne doze insulina za 14% (63).

U randomizovanoj multicentričnoj krossover studiji De Vriesa sa sar. (Dutsch Insulin Study Group) 79 pacijenata sa veoma lošom metaboličkom kontrolom (prosječni Hba1c $10,02\%$) je

randomizovano na terapiju insulinskom pumpom ili bazal-bolus terapiju a nakon 4 mjeseca je izvršena zamjena terapije u obje grupe (204). Rezultati su pokazali superiornost terapije insulinskom pumpom; prosječna redukcija Hba1c sa 10,02 % na 9,27 % (razlika u odnosu na bazal-bolus terapiju 0,84 % nakon 16 sedmica – p=0,002).

U meta-analizi Retnakarana sa sar. (202) sa ukupno 1125 pacijenata poredila se efikasnost primjene terapijom insulinskom pumpom u odnosu na bazal-bolus režim; bazni Hba1c na početku studija je pokazivao značajnu varijabilnost unutar grupe (od 7,95 – 9,27 %). Rezultati su pokazali da je efekat u redukciji Hba1c bio bolji u grupi sa insulinskom pumpom, iako ne statistički značajan (prosječna razlika 0,35 %, p = 0,08), dok je efekat bio najveći kod pacijenata sa najvišim Hba1c; analiza pokazuje da bi efekat redukcije kod Hba1c od 10 % bio 0,65 %, za razliku od nivoa Hba1c od 6,5 % ne bi bilo statistički značajne razlike.

Dokazi koji govore u prilog superiornosti terapije insulinskom pumpom su brojni iako postoje studije koje govore suprotno.

U REPOSE studiji, 317 pacijenata sa T1D, praćenih u osam centara u UK, alocirani su ili na terapiju insulinskom pumpom ili na bazal-bolus režim insulinske terapije uz obaveznu strukturisanu edukaciju i praćenje tokom 2 godine. Rezultati su pokazali da nije bilo razlike u redukciji Hba1c (razlika za -0,36% u korist insulinske pumpe (P=0,2). Procenat pacijenata koji su postigli Hba1c < 7,5% je bio bez značajne razlike kao i broj hipoglikemija. Kod pacijenata sa insulinskom pumpom je registrovan značajno veće zadovoljstvo i kvalitet života (87).

Sličan rezultat je dobijen u drugoj, multicentričnoj, randomizovanoj DIAMOND studiji (88) u kojoj je testirana opcija prelaska na terapiju insulinskom pumpom kod pacijenata sa bazal-bolus režimom u kombinaciji sa CGMS koji je korišten i sa insulinskom pumpom. Rezultati su pokazali da nije bilo razlike u redukciji Hba1c.

U randomizovanpoj multicentričnoj studiji Bollija sa sar. (203) 43 pacijenta je raspoređeno u grupu sa insulinskom pumpom i grupu sa bazal-bolus terapijom; u obje grupe je došlo do slične redukcije u nivou Hba1c bez značajne razlike a taj procenat je iznosio -0,7 %.

Meta analiza Pickup-a sa sar. kao i De Vriesa sa sar. jasno govori u prilog da u pravilno selektovanih pacijenata i onim sa lošjom metaboličkom kontrolom, terapija insulinskom pumpom u cilju redukcije HbA_{1c} je superiorna što se potvrdilo u rezultatima naše studije u kojoj su rezultati bili i značajniji (redukcija HbA_{1c} za 1,7 %).

Još je u DCCT studiji (45) na 124 učesnika koji su koristili terapiju insulinskom pumpom u prosjeku 6,5 godina pokazan benefit za 0,2% u odnosu na bazal-bolus terapiju uz istu incidencu teških hipoglikemija iako je bio veći broj hipoglikemijskih koma u grupi sa insulinskom pumpom (bez randomizacije, starija tehnologija).

U studijama u kojima nije dokazana superiornost razlog treba potražiti u drugim postavkama studije (teške hipoglikemije na početku, lošija metabolička kontrola, strukturisana edukacija, primjena bolus kalkulatora i sl.). Kvalitet metaboličke kontrole svakako nije jedini indikacioni parametar (HbA_{1c} \geq 8,5 % prema NICE vodiču). Osobe sa inicijalno lošjom metaboličkom kontrolom imaju veći benefit od terapije insulinskom pumpom pa bi trebalo razmotriti taj podatak kao jedan od kriterijuma za uvođenje terapije insulinskom pumpom.

U cjelini, dosadašnje studije potvrđuju benefit terapije insulinskom pumpom u odnosu na bazal-bolus režim u pravilno selektovanih pacijenata u odnosu na HbA_{1c}, posebno kod onih sa višim inicijalnim HbA_{1c} (prosječna razlika 0,54 %) što je potvrđeno i u našoj studiji (inicijalni HbA_{1c} 8,8 %).

Jedan od najvažnijih kriterijuma za odluku o liječenju insulinskom pumpom predstavlja jatrogena hipoglikemija koja je najznačajniji limitirajući faktor ostvarivanju optimalne metaboličke kontrole (94, 95, 96, 190). Osim toga, hipoglikemije su i uzrok rekurentnog morbiditeta, a mogu dovesti do smanjene svjesnosti za hipoglikemiju i do HAAF čime se ulazi u začaranu krug u kojem se hipoglikemije multipliciraju sa tendencijom nastanka teških hipoglikemija pa i smrtnih ishoda (95, 109, 112, 135, 164, 173).

U našoj studiji registrovana je učestalost hipoglikemijskih epizoda prije i nakon terapije insulinskom pumpom. Na početku studije, prosječan broj lakših hipoglikemija je bio 3,5 epizoda sedmično, 0,7 epizoda noćnih hipoglikemija sedmično (kod 15 ispitanika) i 0,5 epizoda teških hipoglikemija zadnjih 6 mjeseci (jedna epizoda godišnje) (Tabela 9).

Ovaj rezultat je u korelaciji sa velikim brojem retrospektivnih ali ne i prospektivnih studija koje su ispitivale incidenciju hipoglikemija.

U dvije studije Pedersen-Bjergaard sa sar. (101) praćeno je 201 i 1076 pacijent na basal-bolus terapiji i uz umjereno dobru glikemičnu kontrolu (Hba1c 8,6 %); u prvoj, 2001.g. pacijenti su naveli 2 epizode lakše hipoglikemije sedmično (104 hipoglikemije godišnje). Naknadna studija 2004.g. istog autora u kojoj su praćeni pacijenti tokom 7 dana sa sličnim karakteristikama utvrdila je da je taj broj nešto veći na godišnjem nivou (3,5 epizoda sedmično) što je u približno istoj korelaciji sa našim ispitanicima.

U retrospektivnoj studiji MacLeod sa sar. praćeno je 544 pacijenta sa sličnim karakteristikama prethodne studije; praćena je incidenca teških hipoglikemija i utvrđeno je 1,6 epizoda teških hipoglikemija godišnje što je u prosjeku više od naših ispitanika (1 epizoda godišnje) (103). Prospektivne studije imaju potencijal za veću preciznost. Studija istog autora (Pedersen-Bjergaard et al.) na 170 pacijenata sličnih karakteristika, praćena tokom 12 mjeseci utvrdila je 1,7 epizoda lakših hipoglikemija po pacijentu sedmično što se značajno razlikuje od rezultata retrospektivnih studija (102).

Sličan rezultat je pokazala prospektivna multicentrična UK Hypoglycaemia Study Group studija u kojoj se ispitivala učestalost lakših hipoglikemija u osoba sa T1D u odnosu na dužinu trajanja dijabetesa; prva grupa od 46 pacijenata sa trajanjem dijabetesa < 5 godina i druga grupa sa trajanjem dijabetesa > 15 godina; svi pacijenti su bili na basal-bolus režimu terapije, sa dobrom glikemičnom kontrolom (prosječni Hba1c 7,3 i 7,8%) a praćeni su 12 mjeseci. Rezultat je pokazao 1,49 epizoda lakših hipoglikemija sedmično u prvoj i 1,79 epizoda u drugoj grupi što statistički nije značajno (104). Ovaj rezultat se razlikuje od naše studije gdje je prosjek trajanja dijabetesa je iznosio 21,5 g. uz veći broj lakših hipoglikemija (3,5 epizoda sedmično) ali i lošiju metaboličku kontrolu i inicijalni Hba1c 8,8 % što bi moglo objasniti razliku u učestalosti hipoglikemija.

U istoj studiji (UK Hypoglycaemia Study Group) praćena je i učestalost teških hipoglikemija u odnosu na dužinu trajanja dijabetesa, istih karakteristika; rezultati su pokazali da je u grupi sa trajanjem dijabetesa < 5 g. (50 pacijenata) bilo 110 teških hipoglikemija na 100

pacijenata/godišnje dok je u grupi sa trajanjem dijabetesa >15 g taj rezultat bio značajno viši-320 teških hipoglikemija na 100 pacijenata/godišnje (105). Ovi rezultati su komparabilni sa Stockholm Diabetes Interventions Study (110 teških hipoglikemija na 100 pacijenata godišnje kod pacijenata sa trajanjem dijabetesa < 5 godina) (104). Obje studije pokazuju značajno veći broj hipoglikemija u odnosu na DCCT studiju (62 teških hipoglikemija na 100 pacijenata godišnje kod pacijenata sa trajanjem dijabetesa < 5 godina). Slični podaci za observacione studije su dobijeni u velikoj observacionoj studiji na 7067 pacijenata sa T1D - PREDICTIVE Study Group- 2007.g. registrovana je incidencija od 300 epizoda teških hipoglikemija na 100 pacijenata/godišnje (106).

Ovim je jasno pokazano da postoji diskrepanca između observacionih i prospektivnih studija, ali i činjenica da je broj hipoglikemija, počevši od 1993 g. (DCCT studija) pa do danas u konstantnom porastu što pokazuje i observaciona studija u kojoj je praćena frekvencija broja hipoglikemija od 1997-2000.g. i od 2007.-2010.g. (107). U ovoj studiji su praćene hipoglikemije $< 2,8$ mmol/l a registrovan je dvostruki porast incidence hipoglikemije u periodu praćenja, ne samo za T1D već i za T2D. Studije kojima je za cilj utvrđivanje incidence hipoglikemija su nekonzistentne i heterogene a razlog je metodoška limitiranost precizne frekvencije hipoglikemija.

Rezultati naše studije u kojoj je početna incidencija jedna epizoda teške hipoglikemije godišnje je u bližoj korelaciji sa retrospektivnim studijama (MacLeod sa sar.) kao i učestalost lakših hipoglikemija.

Hipoglikemije su česte i tokom noći i nose poseban značaj jer je umanjen simpatoadrenalni odgovor koji je ključan u stanju oštećenog kontraregulaornog odgovora na hipoglikemiju. U našoj studiji, registrovana je prosječno 0,7 epizoda po ispitaniku mjesečno (kod 15 ispitanika) što predstavlja 41% (Tabela 9). Teško je procijeniti pravu učestalost jer je većina epizoda tokom sna asimptomatska. Još u DCCT studiji je utvrđeno da je 50 % od ukupnih hipoglikemija pripadalo noćnim hipoglikemijama (45). U studiji JDRF (205) ispitivana je učestalost noćnih hipoglikemija pomoću CGMS na 70 osoba starijih od 25 g. Procenat hipoglikemija je bio 8,5 % tokom 12 mjeseci praćenja što bi u prosjeku iznosilo 2 noćne hipoglikemije po osobi mjesečno.

To je značajno više od naših rezultata što se objašnjava značajno većom preciznošću (CGMS u odnosu na samoprijavljanje anamnestički). Drugi razlog je značajno bolja glikoregulacija u studiji (Hba1c prosječno 7,4 %). U studiji je pokazano da incidenca raste kako je Hba1c niži što je u skladu sa rezultatima dosadašnjih studija i dodatno objašnjava veću učestalost u odnosu na našu grupu. U drugoj studiji Woodwarda sa sar. (206) ispitivana je incidenca noćnih hipoglikemija kod 25 osoba sa T1D pomoću CGMS: 16 % ispitanika je imalo glikemiju $< 2,2$ mmol/l a 29 % $< 3,5$ mmol/l u toku praćenja tokom 2 dana (ukupno 44 %) što je približno u istoj korelaciji sa procentom ispitanika u našoj studiji (41 %). U studiji Raju B.sa sar. (109) u odraslih osoba sa dobrom metaboličkom kontrolom, 25 % ukupnih hipoglikemija tokom noći su bile u nivou $< 3,9$ mmol/l, dok je 6% ukupnih vrijednosti bilo $< 2,8$ mmol/. U studiji Matyke sa sar. u 13 od 29 prepubertalnih pacijenata sa T1D je imalo glikemiju tokom noći $< 3,5$ mmol/l (45%) (108). I kod ovih studija, procentualno sličan ukupan broj pacijenata je imao noćne hipoglikemije.

Učestalost je teško odrediti jer su većinom asimptomatske, dok se sve većom upotrebom CGMS sistema taj broj značajno povećava (razotkriva).

Očekivano, upotrebom insulinske pumpe, u našoj studiji je u značajnoj mjeri smanjen broj svih hipoglikemija; lakših (sa $3,5 \pm 2,1$ na $2,1 \pm 1,4$; $p < 0,001$), teških (sa $0,5 \pm 0,8$ na $0,1 \pm 0,3$; $p < 0,001$) i noćnih (sa $0,7 \pm 1$ na $0,1 \pm 0,4$; $p < 0,001$). Ta razlika je visoko statistički značajna za lakše, teške i noćne hipoglikemije (Tabela 9). Ovi rezultati su u potpunom skladu sa rezultatima brojnih studija i meta-analiza.

U meta-analizi Pickup i sar. od 22 studije (trajanje terapije insulinskog pumpom > 6 mjeseci) u kojoj je ispitivan uticaj na pojavu teških hipoglikemija pokazano je da je u grupi sa insulinskog pumpom došlo do redukcije teških hipoglikemija više od četiri puta u odnosu na grupu sa bazal-bolus terapijom (64). Nešto manji stepen redukcije je pokazan za lakše hipoglikemije (GUK $< 3,5$ mmol/l i to u rasponu od 2,5 – 10 % ($p=0,03$). Rezultati ove velike meta analize su u saglasnosti sa rezultatima naše studije, posebno u redukciji broja teških hipoglikemija (sa 0,5 na 0,1 epizodu po ispitaniku) ali i lakših hipoglikemija (sa 3,5 na 2,1 epizodu po ispitaniku). U

longitudinalnom praćenju ovaj benefit se pokazao da perzistira godinama nakon što je studija završena ne samo u redukciji broja hipoglikemija već i u redukciji stepena sniženja Hba1c (65). Sličan rezultat je dobijen u velikoj populacionoj multicentričnoj observacionoj studiji kod mlađih odraslih osoba (30 579 ispitanika) vođenoj od 2011 – 2015.g. Cilj je bio ispitati učestalost teških hipoglikemija i ketoacidoze kod pacijenata liječenih insulinskom pumpom u poređenju sa basal-bolus terapijom. Broj teških hipoglikemija kod osoba koje su koristile insulinsku pumpu je bio značajno manji u odnosu na basal-bolus terapiju (9,55:13,97 na 100 pacijenata godišnje; $p<0,01$) a sličan rezultat je dobijen i u našoj studiji. Razlika je bila značajna i za nivo Hba1c (8,04 : 8,22 % , $p < 0,01$)(207).

Redukcija hipoglikemija upotrebom terapije insulinskom pumpom dokazana je još u ranijim studijama 90.-tih godina. U studiji Pickup-a sa sar. (208) praćeno je ukupno 121 ispitanik podijeljeno u grupu sa insulinskom pumpom i grupu sa basal-bolus terapijom a period praćenja je bio 7 godina. Rezultati su pokazali značajno manji broj teških hipoglikemija u grupi sa insulinskom pumpom (1,3 : 2,4 / godišnje). I ovaj rezultat je u približnoj korelaciji sa našim rezultatima.

U prethodno pomenutoj randomizovanoj multicentričnoj krossover studiji De Vriesa sa sar. (Dutsch Insulin Study Group) 79 ispitanika sa veoma lošom metaboličkom kontrolom (prosječni Hba1c 10,02 %) je randomizovano na terapiju insulinskom pumpom ili basal-bolus terapiju a nakon 4 mjeseca je izvršena zamjena terapije u obje grupe (204). Rezultati su pokazali superiornost terapije insulinskom pumpom; prosječna redukcija Hba1c sa 10,02 % na 9,27 % ali i manji porast lakših hipoglikemija što se tumači većom redukcijom u sniženju Hba1c u odnosu na basal-bolus terapiju što je moglo dovesti do veće glukozne vajjabilnosti čime i broja lakših hipoglikemija. Ovi rezultati nisu u skladu sa našom studijom gdje je postignuta još veća redukcija nivoa Hba1c ali i redukcija broja hipoglikemija što se može tumačiti nedostatkom kontrolne grupe u našoj studiji. Sličan rezultat je dobijen u meta-analizi Retnakarana sa sar. (202) sa ukupno 1125 ispitanika; osim povoljnog benefita na redukciju Hba1c (posebno kod onih pacijenata sa inicijalno višim Hba1c), registrovano su 2,2 lakše hipoglikemije sedmično što je skoro identično sa našim rezultatima (2,1 epizoda). U basal-bolus grupi ta incidencija je bila

nešto niža (2,0 epizode sedmično) a razlika nije bila značajna. Ova neznatna razlika bi se mogla tumačiti na isti način kao i u studiji De Vriesa sa sar. (204).

Sa druge strane, u HypoCOMPaSS multicentričnoj randomizovanoj studiji se poredio broj teških hipoglikemija i svjesnosti za hipoglikemiju kod ispitanika sa insulinskom pumpom nasuprot ispitanicima sa bazal-bolus terapijom. Obje grupe su bile dodatno edukovane; rezultat je pokazao da je u obje grupe došlo do značajne redukcije broja teških hipoglikemija za više od deset puta tokom šest mjeseci, ali razlika između obje grupe nije bila značajna što jasno naglašava esencijalnu ulogu edukacije (66).

Sličan rezultat je dobijen i u nedavno završenim i objavljenim studijama (REPOSE i DIAMOND). U REPOSE studiji, ranije navedenoj, (87) u obje grupe je redukovani broj teških hipoglikemija sa 0,17 na 0,1 epizodu po ispitaniku tokom dvije godine praćenja. U obje grupe su registrovane u prosjeku tri epizode laksih hipoglikemija mjesечно u obje grupe bez statistički značajne razlike.

Sličan rezultat je dobijen u drugoj, multicentričnoj, randomizovanoj DIAMOND studiji (88). Rezultati su pokazali da je broj laksih hipoglikemija smanjen ali vrijeme provedeno u hipoglikemijskom rangu je bilo veće u grupi sa insulinskom pumpom (biohemijska hipoglikemija). Rezultati studija pokazuju povoljan efekat u redukciji hipoglikemija. To se posebno odnosi na studije i meta-analize ranijih godina Pickup i sar. (63, 208) ali i u novijim multicentričnim studijama (207) što je u korelaciji sa našim rezultatima; terapija insulinskom pumpom u značajnoj mjeri redukuje broj laksih, teških i noćnih hipoglikemija. Zadnje studije koje kompariraju efikasnost terapije insulinskom pumpom i bazal-bolus terapije pokazuju nešto drugačiji rezultat. To se posebno odnosi na REPOSE i HypoCOMPaSS multicentrične randomizovane studije, dijelom i na DIAMOND studiju gdje nije bilo razlike u odnosu na redukciju HbA1c niti u efektu na smanjivanje hipoglikemija; rezultati ove studije nisu konzistentni sa našom rezultatima i moglo bi se protumačiti da terapija insulinskom pumpom nije efikasnija u odnosu na bazal-bolus režim. Jedno od objašnjenja bi mogla biti sve veća upotreba dugodjelujućih insulinskih analoga čija je očigledna prednost u smanjenju broja hipoglikemija u odnosu na NPH insulin (57). Dodatan razlog može biti i sve češća upotreba

CGMS sistema u kombinaciji sa insulinskom pumpom čime se registruje veći broj asimptomatskih (biohemijskih) hipoglikemija. Međutim, u navedenim studijama postoji metodološka limitiranost; posebno u REPOSE studiji gdje nije postignut optimalni Hba1c niti je povećana doza insulina što nameće zaključak da je edukacija bila insuficijentna; u prilog tome govori i postojanje značajnih varijacija u uspješnosti terapije u različitim centrima u kojima se studija sprovodila. Nadalje, pacijenti sa najvećim brojem hipoglikemija nisu bili uključeni u studiju (što je jedna od najvažnijih indikacija prema NICE standardima). Sličan metodološki problem postoji i u DIAMOND studiji, gdje se posebno ističe pitanje motivacije, pravilnog odabira i standardizacije edukovanosti medicinskog osoblja. Konačno, stepen ostvarivanja metaboličke kontrole je nezadovoljavajući (nije postignut Hba1c < 8,0 %), dok je u većini prethodnih studija postignuta redukcija Hba1c na < 8,0 %. Uvezvi u obzir sve navedene studije kao i njihove metodoške limitiranosti, odabir ispitanika u našoj studiji je bio adekvatan; ispitanici su dobili adekvatnu edukaciju (jedan edukator), bili su veoma motivisani i inicijalno imali lošu metaboličku kontrolu što je u cijelini rezultovalo značajnom redukcijom u broju svih hipoglikemija kao i u redukciji nivoa Hba1c (sa 8,8 na 7,1 %).

Značaj dobre metaboličke kontrole u cilju redukcije mikrovaskularnih a dijelom i makrovaskularnih komplikacija potvrđen je u brojnim studijama, u osnovi počevši sa TCCD studijom (41, 42). Glavnu prepreku čine hipoglikemije (94, 95) čija učestalost varira; svaki pacijent sa T1D ima na hiljade lakših hipoglikemija tokom života ali i 1-2 teške hipoglikemije godišnje (u našoj studiji jedna epizoda godišnje) čiji ishod može biti i fatalan (95). Padom koncentracije glukoze ispod postabsortivnog nivoa od 3,9 mmol/l aktivira se kontraregulatorni odgovor, dok je prvi korak, inhibicija sekrecije insulina, već izgubljen jer je hipoglikemija u T1D u suštini jatrogena i ovisi o brzini absorpcije kao i o brzini eliminacije insulina. Producija glukagona u T1D je smanjena ili potpuno odsutna jer ovisi o parakrinim stimulišućim signalima unutar endokrinog pankreasa, prvenstveno β -ćelija. Ovaj odgovor je umanjen već u prvim mjesecima života što je potvrđeno u studiji Siafarikasa sa sar. (209) u kojem je dokazan gubitak glukagonskog odgovora već u prvom mjesecu života sa medijanom u 8.mjesecu kod 28 mladih adolescenata. Gubitak glukagonskog odgovora je potvrđen još i u drugim studijama (210 , 211, 212, 213, 214).

U konstelaciji izgubljenog glukagonskog odgovora (uz terapijsku hiperinsulinemiju i β -ćelijsku destrukciju), simpatoadrenalni odgovor postaje glavna prepreka nastanku hipoglikemije. U osoba sa T1D taj odgovor je oslabljen (95, 146, 148, 164), a prag glikemije koji je potreban za simpatoadrenalni odgovor je pomjeren na nižu vrijednost (94,145, 164). Ove karakteristike čine sindrom oštećenog kontraregulatornog odgovora na hipoglikemiju. Kao rezultat oslabljenog simpatičkog odgovora, dolazi i do razvoja i drugog kliničkog entiteta (sindroma) - gubitak svjesnosti za hipoglikemiju koji se definiše se kao nastanak neuroglikopeničnih simptoma bez autonomne aktivacije (172). Ovaj sindrom je udružen sa najmanje šestostrukim povećanjem rizika za tešku hipoglikemiju (173).

U studiji Schopmana sa sar. ispitanici sa oštećenim osjetom za hipoglikemiju su imali deseterostruko veći rizik za tešku hipoglikemiju u odnosu na osobe koje su imale očuvan osjet (53 vs 5%). Procijenjen rizik incidence za tešku hipoglikemiju je porastao sa jednom hipoglikemijom godišnje na 16 teških hipoglikemija godišnje (174).

Na osnovu studije Hellera sa sar. (175) Cryer i sar. su postavili i potvrđili koncept autonomnog oštećenja udruženog sa hipoglikemijom (HAAF- Hypoglycaemia-Associated Autonomic Failure) (165). Ovaj koncept se sastoji od dve komponente: smanjen osjet za hipoglikemiju i oštećen kontraregulatorni odgovor na hipoglikemiju a sadrži činjenice da su prethodne hipoglikemije (148, 166), fizička aktivnost (167, 168) ili san (169, 170) prethodili pomjeranju praga glukoze na niži nivo što je uslovljeno promjenom u VMH. Ovim je oslabljen je i treći obrambeni odgovor na hipoglikemiju i takvi pacijenti imaju 25x veći rizik za tešku hipoglikemiju u osoba sa T1D i agresivnijom insulinskom terapijom (171).

U našoj studiji analiziran je kontraregulatorni odgovor na hipoglikemiju prije početka i nakon šest mjeseci upotrebe intenzivirane insulinske terapije putem insulinske pumpe. Analizirani su podaci za adrenalin, noradrenalin, glukagon, hormon rasta, kortizol i IGF-1. Ispitanici su bili testirani na hipoglikemiju prije i nakon 6 mjeseci terapije metodom sekvencijalne hiperinsulinemske hipoglikemične klamp procedure a uzorkovanje se vršilo u pet tačaka, pri glikemiji od 5,0, 4,0, 3,2, 2,5 i 4,0 mmol/l. Po postignutoj hipoglikemiji od 2,5 mmol/l brzo su dovođeni u euglikemiju čime je klamp bio završen.

U analizi odgovora glukagona (Tabela 3), na startu ispitivanja koncentracija glukagona je bila niža od normalnih vrijednosti (12,9 pg/ml) i iznosila je u prosjeku 6,7 pg/ml. Nakon terapije insulinskom pumpom, došlo je do porasta u koncentraciji glukagona u trećem (sa $6,5 \pm 3,8$ na $8,3 \pm 4,7$) i četvrtom mjerenu (sa $6,1 \pm 2,8$ na $7,6 \pm 4,2$)-(nivo glikemije od 3,2 i 2,5 mmol/l). Ovaj podatak pokazuje da je terapija insulinskom pumpom u određenoj mjeri popravila glukagonski odgovor, iako su oba rezultata u nižem opsegu, i ispod normalnih vrijednosti, Vrijeme statistički značajnog odgovora odgovara koncentraciji glukoze kod koje dolazi do aktivacije kontraregulatornog odgovora. Niže vrijednosti bi mogle naći objašnjenje u analitičkim procedurama standardizacije ali niske vrijednosti u oba mjerena bi bile konzistentne sa gotovo svim studijama u kojima je dokazan gubitak odgovora na glukagon. U studiji Siafarikasa sa sar. (209) ovaj gubitak je potvrđen već u prvom mjesecu od dijagnostikovanja T1D. U studiji Arbelaez sa sar. (214) kod mlađih adolescenata je dokazan izrazito oslabljen odgovor glukagona ali ne i adrenalina na hipoglikemiju što objašnjava nisku incidenciju hipoglikemija u osoba sa kraćim trajanjem dijabetesa (odsustvo HAAF). Još je Gerich sa sar. (210) prvi dokazao izgubljen glukagonski odgovor u osoba kod T1D ali i brojne druge studije su to potvrdile što je u skladu sa našim rezultatima (178, 211, 212, 213, 214).

U analizi kateholaminskog odgovora (Tabela 4), za razliku od glukagonskog, nalazimo baznu vrijednost adrenalina na početku ispitivanja koja je u gornjem opsegu normalnih vrijednosti ili čak prelazi taj nivo- 94,1 ng/L (70,9-133,5); nv 54 - 100 ng/L. Spuštajući nivo glikemije na 4,0 mmol/l prosječna koncentracija adrenalina raste na 133,6 ng/L (65,6-201,7) da bi na nivou glikemije od 2,5 mmol/l bila 125,2 ng/L (63,9-225). Nakon 6 mjeseci terapije insulinskom pumpom, pojavljuje se statistički značajna razlika na nivou glikemije od 5,0 mmol/l, 4,0 mmol/l i u toku hipoglikemije od 2,5 mmol/l. Treća i peta vrijednost (3,2 i 4,0 mmol/l je blizu nivoa statističke značajnosti). Ovi rezultati upućuju na da je intenzifikacija i optimizacija insulinske terapije dovela do značajnog oporavka simpatoadrenalnog odgovora na hipoglikemiju što je u korelaciji sa značajnom redukcijom svih hipoglikemijskih epizoda kao i nivoa Hba1c.

Pokazano je, da je izostankom porasta sekrecije adrenalina na hipoglikemiju (uz odustvo porasta glukagona) oslabljen i treći obrambeni odgovor na hipoglikemiju i takvi pacijenti imaju 25x veći rizik za tešku hipoglikemiju (171). Striktnom glikoregulacijom, u našoj studiji

smo postigli značajno bolju glikoregulaciju koja se ogleda u redukciji stepena Hba1c (sa 8,8 % na 7,1%) i značajno smanjen broj svih hipoglikemijskih epizoda. U radu Cryera sa sar. (164) koji su postavili i potvrdili hipotezu o hipoglikemijom uslovljenom autonomnom oštećenju (HAAF) rekurentne hipoglikemijske epizode i posljedični stres dovode do habituacije hipotalamusno-hipofizno-adrenalne osovine u kojoj smanjenje odgovora na hipoglikemiju predstavlja adaptivni mehanizam čime se prag glikemije za kateholaminski odgovor pomjera na nižu vrijednost što skraćuje vrijeme za poduzimanje preventivnih mjera i u velikoj mjeri povećava rizik za tešku hipoglikemiju. Prema tome, statistički značajno smanjenje svih hipoglikemija u našoj studiji je dovelo do oporavka adrenalnog odgovora što se i pokazalo nakon 6 mjeseci intenzifikacije insulinske terapije. Uzimajući u obzir ove činjenice, iako cilj naše studije nije bio intenzivno praćenje glukozne varijabilnosti, evidentno je da je glukozna varijabilnost u značajnoj mjeri redukovana što je bio dodatan doprinos oporavku adrenalnog odgovora.

Nedavno je objavljena meta-analiza Yeoha sa sar. (233) u kojima su analizirane studije u kojima je pokušana intervencija (edukacija, tehnologija, i farmakologija) sa ciljem oporavka kontraregulatornog odgovora u odraslih sa T1D. Pronađene su tri studije u kojima je korištena insulinska pumpa u cilju redukcije hipoglikemija i oporavka kontraregulatornog odgovora a hipoglikemija je ostvarena primjenom sekvenčnog hipoglikemijskog klampa; u podstudiji u okviru HypoCOMPaSS studije Leelarathne sa sar. (234) učestvovalo je 18 ispitanika sa trajanjem T1D prosječno 35 godina; tokom šest mjeseci je primjenjena intenzifikacija insulinske terapije (primjenom insulinske pumpe i bazal-bolus režima sa dodatnom HypoCOMPaSS edukacijom). Nakon šest mjeseci je došlo do redukcije hipoglikemija za 65% bez redukcije u nivou Hba1c. U hormonskom statusu, mjereni su plazmatski metanefrin, kortizol i HR; nakon intervencije je registrovan porast koncentracije metanefrina ali ne i kortizola i HR. U ovoj studiji, iako se radilo o pacijentima sa dugim trajanjem dijabetesa, postignut je poboljšan kontraregulatorni odgovor na hipoglikemiju intenziviranom terapijom uz strukturisanu edukaciju. Rezultati ove studije su kompatiblini našim rezultatima u smislu identične promjene u kontraregulatornom odgovoru i značajnom smanjenju broja hipoglikemija.

U studiji Simonsona sa sar. (235) dobijen je drugačiji rezultat: na šest ispitanika sa T1D prosječnog trajanja 18 godina, primjenjena je intenzifikacija terapije dijabetesa insulinskom

pumpom u toku 4-8 mjeseci; postignuta je značajna redukcija u Hba1c (sa 11,2 na 8,1 %) ali je odgovor kateholamina nakon šest mjeseci bio umanjen i oslabljen. Nivo glukagona je ostao nizak i prije i nakon terapije. Ovaj rezultat iako suprotan od naše studije u skladu je sa principima oštećenog kontraregulatornog odgovora i etiologije nastanka HAAF. Tokom perioda intenziviranja terapije, u značajnoj mjeri je povećan broj biohemijskih hipoglikemija koje su glavni etiološki faktori u pomjeranju praga odgovora na hipoglikemiju na niži nivo a time i oslabljen kontraregulatorni odgovor. U našoj studiji, je došlo do značajnog smanjenja broja svih hipoglikemija što objašnjava poboljšan odgovor adrenalina nakon intenzifikacije terapije i u skladu je sa principima patofiziologije nastanka HAAF. To je pokazano u studiji Hübingera sa sar. (227) na devet pacijenata sa T1D u kojoj je ispitivan uticaj terapije insulinskom pumpom na kontraregulatorni odgovor i svjesnost na hipoglikemiju. Pokazano je da odgovor glukagona, kortizola i hormona rasta bio sličan na startu ispitivanja kao i nakon šest mjeseci, ali je odgovor adrenalina bio povećan. U studiji Ly sa sar. (226) je pokazan isti rezultat: sa smanjivanjem broja hipoglikemija kod 11 ispitanika sa insulinskom pumpom (period od šest mjeseci primjenom CGMS) došlo je do značajno poboljšanog odgovora adrenalina na hipoglikemiju a bez promjene u glikemičnom statusu izraženo kroz Hba1c.

Oštećena svjesnost za hipoglikemiju (uz oštećen kontraregulatorni odgovor) sastavna je komponenta hipoglikemijom udruženo autonomnog oštećenja (HAAF) (175). U rezultatima brojnih studija potvrđeno je da je simpatoadrenalni odgovor na hipoglikemiju, ključne komponente oštećene svjesnosti za hipoglikemiju, rezultat neuralne simpatičke stimulacije. Neurogeni simptomi koji se javljaju u hipoglikemiji, aktivacijom CNS-a (PVH i posteriorni paraventrikularni talamus), rezultat su percepcije fizioloških promjena nastalih aktivacijom simpatoadrenalnog sistema. Adrenergični simptomi su posredovani kateholaminskim odgovorom nastalim sekrecijom iz adrenalne medule dok su holinergični posredovani otpuštanjem acetil-holina iz simpatičkih postganglijskih neurona (122). Adrenalna medula je izvor cirkulišućeg adrenalina dok je izvor noradrenalina u mirovanju simpatički postganglijski neuron gdje uglavnom ima ulogu neurotransmitera. Manjim dijelom, noradrenalin se stvara i u adrenalnoj meduli. U studiji DeRose i Cryera (218) ispitivan je doprinos simpatoadrenalnog odgovora na hipoglikemiju u adrenalektomiranih osoba sa zdravom kontrolom. Pokazano je da

je u mirovanju, glavni izvor noradrenalina u simpatičkim postganglijskim neuronima (rezultat dobijen mikrodijaliznim postupkom), ali da je u stanju hipoglikemije predominantni izvor noradrenalina adrenalna medula jer tokom mikrodijalize nije dobijen porast koncentracije noradrenalina na periferiji. Tipični neurogeni simptomi hipoglikemije su bili prisutni i u zdravih dobrovoljaca i u adrenalektomiranih osoba a poredeći hipoglikemijski i euglikemijski hiperinsulinemijski klamp pokazano je da je i hemodinamski odgovor u hipoglikemiji rezultat adrenomedularne simpatičke akтивације. Svi neurogeni (autonomi) simptomi hipoglikemije (adrenergični: lupanje srca, tremor, anksioznost; holinergični: preznojavanje, glad, peckanje) su bili značajnije prominentni u zdravih dobrovoljaca što ukazuje da je za neurogeni odgovor odgovorna simpatička neuralna aktivacija čime se potvrđuje hipoteza da je za oštećenu svjesnost za hipoglikemiju odgovoran redukovani simpatičko-neuralni transmитerski odgovor acetil-holina i noradrenalina kao i smanjen adrenomedularni adrenalni odgovor (219, 220, 221, 222). U našoj studiji mjerena je koncentracija noradrenalina na isti način kao i za adrenalin (pet mjerena) a rezultati pokazuju da je bazna vrijednost bila granično iznad opsega referentnih vrijednosti – 303 ng/L \pm 153,2; nv. 161-299 ng/L. Ovo je konzistentno sa sličnim baznim vrijednostima adrenalina. U uslovima sekvenčjalne hipoglikemijske hiperinsulinemijske klamp procedure, vrijednosti hipoglikemijom stimulisane vrijednosti noradrenalina su ostale iste; nije registrovan porast koncentracije noradrenalina pa je u toku hipoglikemije (2,5 mmol/l) vrijednost bila čak i nešto manja nego na startu ispitivanja, u normoglikemiji (296,9 pg/L).

Nakon šest mjeseci intenzivirane terapije nije došlo do statistički značajne razlike niti u jednom od mjerena (Tabela 5). Tokom testiranja, a za vrijeme hipoglikemije, nakon što je postignuta glikemija manja od 3,0 mmol/l. (do 2,5 mmol/l.) ispitanici su ispitivani da prijave simptome i opišu ih na skali od 1 -7 (1 za najmanji osjećaj simptoma, a 7 za najintenzivni osjećaj). Ukupno je bilo opisano 21 simptom i niti jedan nije bio većeg intenziteta nakon šest mjeseci intenzivirane terapije. U podanalizi neurogenih simptoma ni kod jednog nije bilo ni približne statističke značajnosti.

U svjetlu navedenih studija o simpatoadrenalnom odgovoru na hipoglikemiju, gubitak noradrenalinskog odgovora bi mogao djelomično objasniti i izostanak oporavka subjektivnog

osjećanja za hipoglikemiju. Međutim, smanjenje svih epizoda hipoglikemija nakon šest mjeseci intenzivirane terapije, značajna redukcija Hba1c i smanjenje glukozne varijabilnosti objašnjava oporavak adrenalinskog odgovora. Iako još uvijek nije poznat tačan mehanizam centralno uslovljenog simpatoadrenalnog odgovora na hipoglikemiju, jedan od prvih teorija je bila teorija sistemskog medijatora od kojih je prvi predložen kortizol. Konverzija noradrenalina u adrenalin je enzimatski proces koji katalitički ubrzava kortizol koji dospijeva u srž nadbubrežne žljezde direktno iz korteksa portnim krvotokom. Pokazano je da je kod pacijenata sa suprafiziološkom dozom kortizola oslabljen simpatoadrenalni odgovor na hipoglikemiju u studiji Davisa sa sar. (223), međutim, kod manjeg porasta koncentracije kortizola komparabilan kod pacijenata sa hipoglikemijom, ovaj efekat izostaje (224, 232). Protiv ove teorije govori izostanak efekta primjenom Metirapona koji je korišten za endogenu blokadu sekrecije kortizola u toku hipoglikemije (224). Međutim, u novijom radovima (225) navodi se da bi CRH porodica neuropeptida mogla imati značajnu ulogu u modulaciji simpatoadrenalnog odgovora na hipoglikemiju.

Hormon rasta i kortizol imaju manje značajnu ulogu u kontraregulatornom odgovoru i njihov efekat se mjeri satima nakon hipoglikemijskog događaja (217). De Feo sa sar. (215) je pokazao da HR ima ulogu u prevenciji produžene hipoglikemije koja se mjeri satima. Istu ulogu, ali i za kortizol su demonstrirali Boyle i Cryer sa sar. (216). Pokazano je da je oporavak od hipoglikemije kod pacijenata sa hipopituitarizmom isti kao i kod pacijenata sa urednom hipofizno-adrenalnom funkcijom čime je isključena uloga u korekciji hipoglikemije u prvim satima.

Kortizol i hormon rasta su važni kontraregulatorni hormoni samo ukoliko hipoglikemija traje više od 3-4 sata. Nedostatak ovih hormona može dovesti do hipoglikemije smanjujući glukoneogenezu u jetri sa jedne strane a manjim dijelom povećavajući insulin-ovisne utilizacije glukoze u mišićima. Mokan i sar. su našli abnormalnosti u sekreciji kortizola i HR u 25 % pacijenata sa T1D u trajanju najmanje od 10 godina (136). Koncentracija kortizola u vrijeme hipoglikemije je bila niža kod pacijenata koji su duže vrijeme imali dijabetes, oslabljen odgovor noradrenalina i smanjenu svjesnost za hipoglikemiju što se pokazalo i u našoj studiji. I u drugim studijama je dobijen sličan rezultat (218, 226,227). Koncentracija IGF-1 je stabilna i varijacije

su samo na dnevnom nivou (228) a odraz je aktivnosti hormona rasta. Pokazano je, da u uslovima deficijencije HR postoji rizik za hipoglikemiju (229, 230). Prema tome, nizak nivo IGF-1 udružen je sa rizikom za hipoglikemiju. U studiji Fercha sa sar. (231) je pokazano da u T1D postoji negativna udruženost sa glikemičnom kontrolom a isto tako nivo IGF-1 nije udružen ni sa biohemijском hipoglikemijom niti sa oštećenom svjesnošću za dijabetes.

U prilog ovim rezultatima mogao bi biti i objašnjen rezultat analize odgovora kortizola u našoj studiji: bazni kortizol na početku ispitivanja je bio u opsegu referentnih vrijednosti – $349,7 \text{ nmol/l} \pm 158,6$. Tokom hipoglikemiskog testa nije bilo značajnog porasta osim u zadnjem mjerenuju, po završetku testa prosječna koncentracija je iznosila $408,3 \pm 227,6$. Nakon šest mjeseci intenzivirane terapije nije došlo do porasta, naprotiv, u 4. i 5.mjerenu, pri glikemiji od 2,5 i 4 mmol/l došlo je do pada vrijednosti kortizola ($296 \pm 127,1$ i $339,5 \pm 185,6$) i ta je razlika bila statistički visoko značajna ($p < 0,01$)(Tabela 6).

Sličan odnos je dobijen i u analizi odgovora hormona rasta i IGF-1. Prije intervencije, profil hormona rasta (Tabela 8) pokazuje adekvatan odgovor na hipoglikemiju , sa 8 ng/ml na 15,9 i 29,6 ng/ml u 4. i 5.mjerenu. U kontrolnom mjerenuju, nakon šest mjeseci intenzivirane terapije i dalje dolazi do adekvatnog odgovora na hipoglikemiju, sa baznih 3,6 ng/ml na 7,7 i 16,8 ng/ml, ali u odnosu na prvo mjerene, postoji statistički značajna razlika u odgovoru HR u 4. mjerenuju kod glikemije od 2,5 mmol/l (analogno rezultatu kortizola).

U analizi IGF-1 (Tabela 7), koncentracija IGF-1 je bila u opsegu normalnih vrijednosti – $153 \pm 78,2 \text{ ng/ml}$ – nv 85-234 ng/ml. Tokom testiranja, u svim mjerenjima koncentracija je bila bez promjena a nakon šest mjeseci nije bilo statistički značajne razlike. To je u skladu sa fiziološkom ulogom IGF-1 koji ne pokazuje unutar-dnevne varijacije a normalna vrijednost na startu ispitivanja kao i uredan porast HR na hipoglikemiju govori o urednoj hipofiznoj rezervi.

Uzveši zajedno, odgovor kortizola i hormona rasta (sa IGF-1) ima sekundarni značaj u kontraregulatornom odgovoru na hipoglikemiju, a očuvane bazne vrijednosti u opsegu referentnih granica upućuje na odsustvo dodatnog kliničkog entiteta koji bi mogao doprinositi pojavi hipoglikemije u naših ispitanika (deficijencija HR i Mb Adisson). Intervencija u smislu intenzifikacije insulinske terapije pomoću insulinske pumpe nakon šest mjeseci nije

dovela do značajnih promjena osim pada u koncentraciji u 4. i 5. (za kortizol) i 4.mjerenu (za HR) što je u skladu sa rezultatima do sada objavljenih studija a rezultati pokazuju da navedene promjene nisu udružene niti sa pojavom hipoglikemija niti sa oštećenom svjesnošću za hipoglikemiju.

Gledano u cjelini, kontraregulatorni odgovor u našoj studiji je karakterističan za pacijente sa dugim trajanjem dijabetesa (C-peptid negativan T1D - prosječna dužina trajanja dijabetesa $21,5 \pm 6,6$ godina). Radi se o mlađoj dobnoj skupini (prosječna starost $34,3 \pm 7,8$ godina) sa dobrim indeksom tjelesne mase (prosječan BMI $21,9 \pm 3,1 \text{ kg/m}^2$). Bazni nivo glukagona je ispod donje granice a nakon postignute hipoglikemije nije registrovan porast niti je nakon šest mjeseci intenzivne terapije insulinskom pumpom došlo do značajnijeg odgovora kako u baznim tako i u hipoglikemiji stimulisanim uslovima. Odsustvo glukagonskog odgovora je tipičan za T1D trajanja dužeg od 10 godina a rezultati su konzistentni sa brojnim studijama koje to potvrđuju. Sličan izostanak odgovora na hipoglikemiju je uočen i u analizi noradrenalina. Druga linija obrane, hormon rasta i kortizol pokazuju zadovoljavajuće bazne nivoe i karakterističan porast hormona rasta u hipoglikemiji dok je taj porast u krivi kortizola jedva uočljiv; nakon intenziviranja terapije šest mjeseci od prvog mjerjenja nema značajnog porasta u hormonskom odgovoru, čak se registruje i statistički značajan pad u toku hipoglikemije za oba hormona a nalaz je konzistentan sa rezultatima studija u kojima je ispitivana uloga kortizola i hormona rasta u hipoglikemiji. Koncentracija IGF-1 je u opsegu referentnih vrijednosti: nema promjene u toku hipoglikemije niti je registrovana promjena nakon šest mjeseci intenzivne terapije što je očekivan rezultat.

Hormon rasta, kortizol i IGF-1 u hipoglikemiji imaju sekundarni značaj i nisu udruženi sa pojavom hipoglikemija u prvim satima. Uredna bazna koncentracija uz dobar odgovor hormona rasta na hipoglikemiju isključuju dodatan razlog za sklonost hipoglikemijama.

Jedini značajan odgovor je postignut u porastu koncentracije adrenalina, a nakon šest mjeseci taj porast je izraženiji: iako to nije praćeno promjenom u simptomatskom skoru za hipoglikemiju, evidentan je pad u učestalosti pojave svih vrsta hipoglikemija. Terapija insulinskom pumpom je omogućila i redukciju nivoa Hba1c i glukozne varijabilnosti. Ovo je od izuzetno velikog značaja, jer u uslovima odsustva smanjenja koncentracije insulina (jatrogeni hiperinsulinizam) i porasta sekrecije glukagona, adrenalin postaje ključan faktor u patofiziologiji kontraregulatornog odgovora na hipoglikemiju sprečavajući na taj način nastanak teških hipoglikemija čime se

stvaraju uslovi za gubitak svjesnosti za hipoglikemiju uz porast rizika za dalji nastanak hipoglikemija za čak 25x! (171).

7. ZAKLJUČCI

- a) Upotreba insulinske pumpe je dovela do značajno bolje glikoregulacije izraženo kroz nivo Hba1c
- b) Upotreba insulinske pumpe je značajno smanjila broj svih hipoglikemija; lakših, teških i noćnih, a razlika je statistički visoko značajna
- c) Upotreba insulinske pumpe je dovela do značajnog oporavka adrenalinskog odgovora a samo djelomično boljeg odgovora glukagona; odgovor noradrenalina je ostao nepromijenjen dok je odgovor hormona rasta i kortizola je ostao dominantno nepromijenjen uz djelomičan pad odgovora oba hormona za vrijeme postignute hipoglikemije (2,5 mmol/l) i u neposrednoj fazi oporavka
- d) Upotreba insulinske pumpe nije dovela do promjene u simptomatskom skoru za hipoglikemiju

8. BIBLIOGRAFIJA

1. DeFronzo RA, Ferrannini E, Zimmet P, Alberti G. International Textbook of Diabetes Mellitus.4thed. Oxford: Wiley-Blackwell;2015.p 1 - 16
2. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/ IDF consultation. World Health Organization, 2006;
3. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40(Supplement 1): S11-S24;
4. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 131 Suppl 3: S173-S211;
5. Kropff J, Selwood MP, McCarthy MI, Farmer AJ, Owen KR.. Prevalence of monogenic diabetes in young adults: a community-based, crosssectional study in Oxfordshire, UK. *Diabetologia* 2011; 54: 1261–63;
6. Holman N, Young B, Gadsby R. Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK. *Diabet Med.* 2015 Sep;32(9):1119-20;
7. Florez JC. Clinical review: the genetics of type 2 diabetes—a realistic appraisal in 2008. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec;93(12):4633-42.
8. Doria A, PattiME, Kahn CR. The emerging genetic architecture of type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2008 Sep;8(3):186-200.
9. Perry JRB, Frayling TM.: New gene variants alter type 2 diabetes risk predominantly through reduced beta-cell function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*2008, 11:371–377.
10. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999 –2002. *JAMA.* 2004;291(23):2847–2850.
11. Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimaki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet.* 2009 Jun 27;373(9682):2215-21.

12. Gordillo-Moscoso A, Valadez-Castillo JF, Mandeville PB, Hernandez-Sierra JF. Comparison of equivalence and determination of diagnostic utility of min-mod and clamp methods for insulin resistance in diabetes free subjects: a meta-analysis. *Endocrine*. 2004 Dec;25(3):259-63.
13. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knuiman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care*. 1992 Jul;15(7):815-9.
14. RA DeFronzo. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2009 Apr; 58(4): 773–795.
15. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *JAMA*. 2013 Jul 24;310(4):427-8.
16. Diaz-Valencia PA, Bougneres P, Valleron AJ. Covariation of the incidence of type 1 diabetes with country characteristics available in public databases. *PloS one*. 2015;10(2):e0118298.
17. The DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. The DIAMOND project Group. *Diabet Med*. 2006;23(8):857–66.
18. Tuomilehto J. The emerging global epidemic of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2013 Dec;13(6):795-804.
19. Christy M, Nerup J, Bottazzo GF, Doniach D, Platz P, Svejgaard A, et al. Association between HLA-B8 and autoimmunity in juvenile diabetes mellitus. *Lancet*. 1976 July 17; 2(7977): 142-3.
20. Wasserfall C H, Atkinson MA. Autoantibody markers for the diagnosis and prediction of type 1 diabetes. *Autoimmun Rev*. 2006 Jul;5(6):424-8.
21. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P, Akolkar B, Cooper JD, Erlich HA, et al. Genome-wide association study and meta-analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet*. 2009 Jun;41(6):703-7.
22. MacFarlane AJ, Strom A, Scott FW. Epigenetics: deciphering how environmental factors may modify autoimmunity type 1 diabetes. *Mamm Genome*. 2009 Sep-Oct;20(9-10):624-32.
23. Rakyan V K, Beyan H, Down T A, Hawa M I, Maslau S, Aden D, et al. Identification of type 1 diabetes-associated DNA methylation variable positions that precede disease diagnosis. *PLoS Genet*. 2011 Sep;7(9): e1002300.

24. Fradin D, Le Fur S, Mille C, Naoui N, Groves C, Zelenika D, et al. Association of the CpG methylation pattern of the proximal insulin gene promoter with type 1 diabetes. *PLoS One*. 2012;7(5):e36278.
25. Shaver KA, Boughman JA, Nance WE: Congenital rubella syndrome and diabetes: a review of epidemiologic, genetic, and immunologic factors. *Am Ann Deaf*. 1985; 130:526-532.
26. Yoon JW, M Austin M, Onodera T, Notkins AL. Virus-induced diabetes mellitus. Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 1979; 300:1173-1179.
27. Nigro G, Pacella ME, Patanè E, Midulla M. Multi-system coxsackievirus B-6 infection with findings suggestive of diabetes mellitus. *Eur J Pediatr*. 1986 Dec;145(6):557-9.
28. Lönnrot M, Korpela K, Knip M, Ilonen J, Simell O, Korhonen S, et al.: Enterovirus infection as a risk factor for beta-cell autoimmunity in a prospectively observed birth cohort: the Finnish Diabetes Prediction and Prevention Study. *Diabetes*. 2000 Aug;49(8) :1314-8.
29. Graves PM, Norris JM, Pallansch MA, Gerling IC, Rewers M. The role of enteroviral infections in the development of IDDM: limitations of current approaches. *Diabetes*. 1997;46(2):161-8.
30. Foulis AK, McGill M, Farquharson MA, Hilton DA. A search for evidence of viral infection in pancreases of newly diagnosed patients with IDDM. *Diabetologia*. 1997; 40(1): 53–61.
31. Use of Glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304267/>
32. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003 Nov;26(11):3160-7.
33. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010 Jan; 33(Suppl 1): S62–S69.

34. The International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Jul; 32(7): 1327–1334.
35. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA*. 1988 Nov 18;260(19):2864-71.
36. Carson AP, Reynolds K, Fonseca VA, Muntner P. Comparison of A1C and fasting glucose criteria to diagnose diabetes among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33(1):95-7.
37. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;355: i5953.
38. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 8th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2017.
39. Jin P, Peng J, Zou H, et al. A Five-Year Prospective Study of Diabetic Retinopathy Progression in Chinese Type 2 Diabetes Patients with “Well-Controlled” Blood Glucose. He M, ed. *PLoS ONE*. 2015;10(4)
40. Chase HP, Jackson WE, Hoops SL, Cockerham RS, Archer PG, O'Brien D. Glucose control and therenal and retinal complications of insulin-dependent diabetes. *JAMA* 1989; 261:1155–1160.
41. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993; 329 (14):977-986.
42. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol*. 1995 May 1;75(14):894-903.
43. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005 Dec 22;353(25):2643-53.
44. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group, Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, Backlund JY et al.: Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA*. 2015 Jan 6;313(1):45-53.
45. The DCCT Research Group: Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med*. 1991 Apr;90(4):450-9.

46. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *Diabetes Control and Complications Trial*. *JAMA*. 1998 Jul 8;280(2):140-6.
47. Nordwall M, Abrahamsson M, Dhir M, Fredrikson M, Ludvigsson J, Arnqvist HJ. Impact of HbA1c, followed from onset of type 1 diabetes, on the development of severe retinopathy and nephropathy: the VISS Study (Vascular Diabetic Complications in Southeast Sweden). *Diabetes Care* 2015 Feb; 38(2): 308-315.
48. 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 Feb 14;(2):CD009122.
49. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2015: Summary of Revisions. *Diabetes Care* 2015 Jan; 38(Supplement 1): S4-S4.
50. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey T Set al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology—clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan—2015. *Endocr Pract*. 2015 Apr;21 Suppl 1:1-87.
51. Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest*. 1988 Feb; 81(2): 442–448.
52. Rizza RA, Gerich JE, Haymond MW, Westland RE, Hall LD, Clemens AH, et al. Control of blood sugar in insulin-dependent diabetes: comparison of an artificial endocrine pancreas, continuous subcutaneous insulin infusion, and intensified conventional insulin therapy. *N Engl J Med*. 1980 Dec 4;303(23):1313-8.
53. Bolli GB, Di Marchi RD, Park GD, Pramming S, Koivisto VA. Insulin analogues and their potential in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42: 1151–67
54. Lindholm A, McEwen J, Riis AP. Improved postprandial glycaemic control with insulin aspart—a randomized, double-blind crossover trial in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1999; 22:801-5.
55. Heise T, Pieber TR, Danne T, Erichsen L, Haahr H. A pooled analysis of clinical pharmacology trials investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fast-acting insulin aspart in adults with type 1 diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2017 May;56(5):551-559.

56. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, Franek E, Heller SR, Mathieu C, et al. Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). *Diabetes Care*. 2017 Jul;40(7):943-950.
57. Mauricio D, Hramiak I. Second-Generation Insulin Analogues – a Review of Recent Real-World Data and Forthcoming Head-to-Head Comparisons. *European Endocrinology*. 2018;14(Suppl1):2-9.
58. Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: the SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017 Jul 4;318(1):33-44.
59. Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH Jr, Gale EA, Koivisto VA. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 1998 Oct;21(10):1726-31.
60. Heller SR, Amiel SA, Mansell P. Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy. U.K. Lispro Study Group. *Diabetes Care*. 1999 Oct;22(10):1607-11.
61. Aronson R, Cohen O, Conget I, Runzis S, Castaneda J, de Portu S, et al. Opt2mise: a randomized controlled trial to compare insulin pump therapy with multiple daily injections in the treatment of type 2 diabetes—research design and methods. *Diabetes Technol Ther*. 2014 Jul;16(7):414-20.
62. Pozzilli P, Battelino T, Danne T, Hovorka R, Jarosz-Chobot P, Renard E. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Jan;32(1):21-39.
63. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2002 Mar 23;324(7339):705.
64. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008 Jul;25(7):765-74.
65. Beato-Vibora P, Yeoh E, Rogers H, Hopkins D, Amiel SA, Choudhary P. Sustained benefit of continuous subcutaneous insulin infusion on glycaemic control and hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2015 Nov;32(11):1453-9.

66. Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E, Tan HK, Chapple O, Lubina-Solomon A, et al. Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: a multicenter 2×2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPaSS). *Diabetes Care*. 2014 Aug;37(8):2114-22.
67. Fredheim S, Johansen A, Thorsen SU, Kremke B, Nielsen LB, Olsen BS, et al. Nationwide reduction in the frequency of severe hypoglycemia by half. *Acta Diabetol*. 2015 Jun;52(3):591-9.
68. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzer TW, Neeser K, Pieber TR, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2008 Jun;51(6):941-51.
69. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2010 Dec;47 Suppl 1:77-81.
70. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20;(1):CD005103.
71. Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, Rawshani A, Eeg-Olofsson K, Svensson AM, et al. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ*. 2015 Jun 22;350:h3234.
72. Cephalu WT, Tamborlane WV. The arteficial panvreas: are we there yet? *Diabetes Care*. 2014 May; 37(5): 1182–1183.
73. Doyle FJ III, Huyett LM, Lee JB, Zisser HC, Dassau E. Closed loop artificial pancreas systems: engineering the algorithms. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1191-7.
74. Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, Tauschmann M, Athanasiadou E, Karagiannis T, et al. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;361: k1310.
75. Davidson MB. Insulin analogs: is there a compelling case to use them? No! *Diabetes Care*. 2014 Jun;37(6):1771-4.
76. Grunberger G. Insulin analogs: are they worth it? Yes! *Diabetes Care*. 2014 Jun;37(6):1767-70.

77. D Kerr, E Wizemann, J Senstius,Zacho M, Ampudia-Blasco FJ. Stability and performance of rapid-acting insulin analogs used for continuous subcutaneous insulin infusion: a systematic review. *J Diabetes Sci Technol.* 2013 Nov 1;7(6):1595-606.
78. GirlingJ, Anne DornhorstA. Pregnancy and diabetes mellitus. In: PICK-UP, J.C., Williams, G.(eds) *Textbook of Diabetes*. 2003; 3rdEd. Blackwell publishing company; 65-6.
79. Kitzmiller JL,Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD. Preconception care of diabetes glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA*.1991 Feb 13;265(6):731-6.
80. Kallas-Koeman MM, Kong JM, Klinke JA, Butalia S, Lodha AK, Lim KI, et al. Insulin pump use in pregnancy is associated with lower HbA1c without increasing the rate of severe hypoglycaemia or diabetic ketoacidosis in women with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014;57:681–9.
81. Lalic NM, Jotic A, Lalic K, Milicic T, Lukic Lj, Rajkovic N, et al. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy of Type 1 Diabetes in Serbia: An Evaluation of the Preventive Use in Chronic Complications and Pregnancy. *Infusystems*. 2007; 6 (3): 21-24.
82. Gimenez M, Lara M, Conget I. Sustained efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes subjects with recurrent non-severe and severe hypoglycemia and hypoglycemia unawareness: a pilot study. *Diabetes Technol Ther.* 2010 Jul;12(7):517-21.
83. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzer TW, Neeser K, Pieber TR, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*.2008 Jun;51(6):941-51.
84. Bragg J, von Dobeln A, Lins PE, Adamson U, Bergstrom J, Oskarsson P. Basal insulin substitution with glargin or continuous subcutaneous insulin infusion in adult type 1 diabetes patients-a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther.* 2010 Sep;12(9):689-93.
85. Fatourechi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Clinical review: Hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-

- analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar ; 94(3):729-40.
86. Pickup JC, Reznik Y, Sutton AJ. Glycemic control during continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 2 diabetes: individual patient data meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2017 May;40(5):715-722.
87. The REPOSE Study Group. Relative effectiveness of insulin pump treatment over multiple daily injections and structured education during flexible intensive insulin treatment for type 1 diabetes: cluster randomised trial (REPOSE). *BMJ* 2017;356: j1285.
88. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy KJ, Kollman C, Ahmann AJ, Bergenstal RM, et al. Effect of initiating use of an insulin pump in adults with type 1 diabetes using multiple daily insulin injections and continuous glucose monitoring (DIAMOND): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Sep;5(9):700-708.
89. Bode BW, Johnson JA, Hyveled L, Tamer SC, Demissie M. Improved postprandial glycemic control with faster-acting insulin aspart in patients with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Technol Ther* 2017; 19: 25–33.
90. Guenego A, Bouzillé G, Breitel S, Esvant A, Poirier JY, Bonnet F, et al. Insulin pump failures: has there been an improvement? Update of a prospective observational study. *Diabetes Technol Ther.* 2016 Dec;18(12):820-824.
91. Rabbone I, Minuto N, Bonfanti R, Marigliano M, Cerutti F, Cherubini V, et al. Insulin pump failures in Italian children with type 1 diabetes: retrospective 1-year cohort study. *Diabet Med.* 2017 May;34(5):621-624.
92. Ross P, Gray AR, Milburn J, Kumarasamy IM, Wu F, Ferrand S, et al. Insulin pump-associated adverse events are common, but not associated with glycemic control, socioeconomic status, or pump/infusion set type. *Acta Diabetol.* 2016 Dec;53(6):991-998.
93. Pickup JC, Yemane N, Brackenridge A, Pender S. Nonmetabolic complications of continuous subcutaneous insulin infusion: a patient survey. *Diabetes Technol Ther.* 2014 Mar;16(3):145-9.
94. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar;94(3):709-28.

95. Cryer PE. Hypoglycemia in Diabetes: Pathophysiology, Prevalence and Prevention. 2nd ed.2013, Alexandria, VA: American Diabetes Association.
96. Cryer PE. Glycemic goals in diabetes: the trade-off between glycemic control and iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes*.2014 Jul;63(7):2188-95.
97. Quilliam BJ, Simeone JC, Ozbay AB, Kogut SJ. The incidence and costs of hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Am J Manag Care*. 2011 Oct; 17:673-680.
98. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycaemic disorders. *J Clin Endocrinol Metab*.2009; 94:709-728.
99. International Hypoglycaemia Study Group. Minimizing hypoglycaemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Aug;38(8):1583-91.
100. Whipple AO. The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir*.1938; 3:237-276.
101. PedersenBjergaard U, Pramming S, Thorsteinsson B. Recall of severe hypoglycaemia and self-estimated state of awareness in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*.2003 May-Jun;19(3):232-40.
102. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013 May; 36(5): 1384-1395.
103. MacLeod KM, Hepburn DA, Frier BM. Frequency and morbidity of severe hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients. *Diabet Med*.1993 Apr;10(3):238-45.
104. UK Hypoglycaemia Study Group: Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*.2007 Jun;50(6):1140-7.
105. Reichard P, Pihl M. Mortality and treatment side-effects during long-term intensified conventional insulin treatment in the Stockholm Diabetes Intervention Study. *Diabetes*. 1994 Feb;43(2):313-7.
106. Lüddeke HJ, Sreenan A, Aczel S, Maxeiner S, Yeniqun M, Kozlovski P, et al. PREDICTIVE-A global, prospective observational study to evaluate insulin detemir treatment in types 1 and 2 diabetes: baseline characteristics and predictors of hypoglycaemia from the European cohort. *Diabetes Obes Metab*. 2007 May;9(3):428-34.
107. Holstein A, Patzer OM, Machalke K, Holstein JD, Stumvoll M, Kovacs P. Substantial increase in incidence of severe hypoglycaemia between 1997-2000 and 2007-2010: a German longitudinal population-based study. *Diabetes Care*2012 May;35(5):972-5.

- 108.Matyka KA, Wigg L, Pramming S, Stores G, Dunger DB. Cognitive function and mood after profound nocturnal hypoglycaemia in prepubertal children with conventional insulin treatment for diabetes. *Arch Dis Child*1999; 81:138-142.
- 109.Raju B, Arbelaez AM, Breckenridge SM, Cryer PE. Nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes: an assessment of preventive bedtime treatments. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2087-2092.
- 110.Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brillon D, Backlund JY, et al. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long – term mortality. *JAMA*.2015 Jan 6;313(1):45-53.
- 111.Petterson CC, Dahlquist G, Harjutsalo V, Joner G, Feltbower RG, Svensson J, et al. Early mortality in EURODIAB population – based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989. *Diabetologia*.2007 Dec;50(12):2439-42
- 112.Feltbower RG, Bodansky HJ, Petterson CC, Parslow RC, Stephenson CR, Reynolds C, et al. Acute complications and drug misuse are important causes of death for children and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008 May;31(5):922-6.
- 113.Skrivarhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood – onset type 1 diabetes patients in Norway. *Diabetologia* 2006; 49:298-305
- 114.Clark DD, Sokoloff L. Circulation and energy metabolism of the brain. In:Siegel G, Agranoff B, AlbersRW, Molinoff P. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999(31):645-680.
- 115.Hsieh, Albert and Stephen Morris Twigg. “The enigma of the dead-in-bed syndrome: challenges in predicting and preventing this devastating complication of type 1 diabetes.” *Journal of diabetes and its complications* 28 5 (2014): 585-7.
- 116.BodenG. Gluconeogenesis and glycogenolysis in health and diabetes. *J Investig Med*. 2004 Sep;52(6):375-8.
117. Nehlig A. Brain uptake and metabolism of ketone bodies in animal models. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004 Mar;70(3):265-75.
118. Cryer PE. The Prevention and Correction of Hypoglycemia. *Compr Physiol* 2011, Supplement 21: Handbook of Physiology, The Endocrine System, The Endocrine Pancreas and Regulation of Metabolism: 1057-1092.

119. Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD, Cryer PE. Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *J Clin Invest.* 1987 Mar; 79(3): 777–781.
120. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Mokan M, Jenssen T, Kiss I. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol.* 1991 Jan; 260(1 Pt 1):E67-74.
121. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, Rambotti AM, Ciofetta M, Modarelli F. Relative roles of insulin and hypoglycaemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycaemia in male and female humans. *Diabetologia.* 1994 Aug; 37(8):797-807.
122. Towler DA, Havlin CE, Craft S, Cryer P. Mechanism of awareness of hypoglycemia. Perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms. *Diabetes* 1993 Dec; 42(12):1791-8.
123. Robinson R, Harris N, Ireland R, McDonald IA, Heller S. Changes in cardiac repolarisation during clinical episodes of nocturnal hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2004 Feb; 47(2):312-5.
124. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes-the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia.* 2009 Jan; 52(1):42-5.
125. Van de Ven KCC, de Galan BE, van der Graaf M, Shestov AA, Henry P-G, Tack CJ, et al. Effect of acute hypoglycaemia on human cerebral glucose metabolism measured by ¹³C magnetic resonance spectroscopy. *Diabetes.* 2011 May; 60(5):1467-73
126. Hepburn DA, Deary IJ, Frier BM, Patrick AW, Quinn JD, Fisher BM. Symptoms of acute insulin-induced hypoglycemia in humans with and without IDDM. Factor-analysis approach. *Diabetes Care.* 1991 Nov; 14(11):949-57.
127. DeRosa MA, Cryer PE. Hypoglycemia and the sympathoadrenal system: neurogenic symptoms are largely the result of sympathetic neural, rather than adrenomedullary, activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004 Jul; 287(1):E32-41.
128. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest.* 2007 Apr; 117(4):868-70.
129. Martín-Timón I, del Cañizo-Gómez FJ. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World Journal of Diabetes.* 2015; 6(7):912-926.

130. U K Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*.2007 Jun;50(6):1140-7.
131. Deary IJ, Hepburn DA, MacLeod KM, Frier BM. Partitioning the symptoms of hypoglycaemia using multi-sample confirmatory factor analysis. *Diabetologia*.1993 Aug;36(8):771-7.
132. Zammitt NN, Streftaris G, Gibson GJ, Deary IJ, Frier BM. Modeling the consistency of hypoglycaemic symptoms: high variability in diabetes. *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2010 May; 13(5): 571-578.
133. Gonder-Frederick LA, Cox D J, Driesen NR, Ryan CM, Clarke WL. Individual differences in neurobehavioral disruption during mild and moderate hypoglycaemia in adults with IDDM. *Diabetes* 1994 Dec; 43(12): 1407-1412
134. Mutch WJ, Dingwall-Fordyce I. Is it a hypo? Knowledge of symptoms of hypoglycaemia in elderly diabetic persons. *Diabet Med*.1985 Jan;2(1):54-6.
135. Cryer PE. Death during intensive glycemic therapy of diabetes: mechanisms and implications. *Am J Med*. 2011 Nov; 124(11): 993–996.
136. Mokan M, Mitrou A, Veneman T, Ryan C, Korytkowski M, Cryer Pet al. Hypoglycaemia unawareness in IDDM. *Diabetes Care*.1994 Dec;17(12):1397-403.
137. Frier BM, Fisher BM, Gray CE, Beastall GH. Counterregulatory hormonal response to hypoglycaemia in type 1 (insulin-independent) diabetes: evidence for diminished hypothalamic-pituitary hormonal secretion. *Diabetologia*.1988 Jul;31(7):421-9.
138. Raju BE, Cryer PE. Loss of the decrement in intraislet insulin plausibly explains loss of the glucagon response to hypoglycemia in insulin-deficient diabetes. *Diabetes*.2005 Mar;54(3):757-64.
139. Cooperberg BA, Cryer PE. Insulin reciprocally regulates glucagon secretion in humans. *Diabetes*.2010 Nov; 59(11): 2936–2940.
140. Maruyama H, Hisatomi A, Orci L, Grodsky GM, Unger RH. Insulin within islets is a physiologic glucagon release inhibitor. *J Clin Invest*. 1984;74(6):2296-2299.
141. Hauge-Evans AC, King AJ, Carmignac D, Richardson CC, Robinson ICAF, Low MJ, et al. Somatostatin secreted by δ -cells fulfills multiple roles as a paracrine regulator of islet function. *Diabetes*.2009 Feb;58(2):403-11.

142. Walker JN, Ramracheya R, Zhang Q, Johnson PR, Braun M, Rorsman P. Regulation of glucagon secretion by glucose: paracrine, intrinsic or both? *Diabetes Obes Metab*. 2011 Oct;13 Suppl 1:95-105.
143. Taborsky GJ Jr, Ahrén B, Havel PJ. Autonomic mediation of glucagon secretion during hypoglycemia: implications for impaired alpha-cell responses in type 1 diabetes. *Diabetes*. 1998 Jul;47(7):995-1005.
144. Marty N, Dallaporta M, Thorens B. Brain glucose sensing, counterregulation and energy homeostasis. *Physiology (Bethesda)*. 2007 Aug;22:241-51.
145. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*. 2007 Oct;87(4):1409-39.
146. Cryer PE. The barrier of hypoglycaemia in diabetes. *Diabetes*. 2008 Dec; 57(12): 3169–3176.
147. Rivera N, Ramnanan CJ, An Z, Farmer T, Smith M, Farmer B et al. Insulin-induced hypoglycaemia increases hepatic sensitivity to glucagon in dogs. *J Clin Invest*. 2010 Dec;120(12):4425-35.
148. Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defense against subsequent hypoglycemia. *J Clin Invest*. 1993 Mar ;91(3):819-828.
149. Gerich JE, Langlois M, Noacco C, Karam J, Forsham P. Lack of glucagon response to hypoglycaemia in diabetes: evidence for an intrinsic pancreatic alpha-cell defect. *Science*. 1973 Oct 12;182(4108):171-3.
150. Bolli G, De Feo P, Campagnucci P, Cartechini MG, Angeletti F, Santeusanio F, et al. Abnormal glucose counterregulation in insulin dependent diabetes: interreaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes*. 1983 Feb;32(2):134–141.
151. Dagogo-Jack SE, C Rattarasarn C, Cryer PE. Reversal of hypoglycemia unawareness, but not defective glucose counterregulation, in IDDM. *Diabetes*. 1994 Dec;43(12):1426-34.
152. Sherck SM, Shiota M, Saccomando J, Cardin S, Allen EJ, Hastings JR, et al.: Pancreatic response to mild non-insulin-induced hypoglycemia does not involve extrinsic neural input. *Diabetes*. 2001 Nov;50(11):2487-96.

153. Taborsky GJ Jr, Mei Q, Hackney DJ, Figlewicz DP, LeBoeuf R, Mundinger TO. Loss of islet sympathetic nerves and impairment of glucagon secretion in the NOD mouse: relationship to invasive insulitis. *Diabetologia*. 2009 Dec;52(12):2602-11.
154. McCrimmon RJ, Sherwin RS. Hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2010 Oct; 59(10): 2333–2339.
155. Yue JT, Burdett E, Coy DH, Giacca A, Efendic S, Vranic M. Somatostatin receptor type 2 antagonism improves glucagon and corticosterone counterregulatory responses to hypoglycemia in streptozocin-induced diabetic rats. *Diabetes*. 2012 Jan;61(1):197-207.
156. Yue JT, Ridell MC, Burdett E, Coy DH, Efendic S, Vranic M. Amelioration of hypoglycaemia via somatostatin receptor type 2 antagonism in recurrently hypoglycaemic diabetic rats. *Diabetes*. 2013 Jul;62(7):2215-22.
157. KarimianN, Qin T, Liang T, Osundiji M, Huang Y, Teich T, et al. Somatostatin receptor type 2 antagonism improves glucagon counterregulation in biobreeding rats. *Diabetes*. 2013 Aug;62(8):2968-77.
158. McCrimmon R. Glucose sensing during hypoglycaemia: lessons from the lab. *Diabetes Care*. 2009 Aug; 32(8): 1357–1363.
159. Marty N, Dallaporta M, Thorens B. Brain glucose sensing, counterregulation and energy homeostasis. *Physiology (Bethesda)*. 2007 Aug;22:241-51.
160. Watts AG, Donovan CM. Sweet talk in the brain: glucosensing neural networks and hypoglycaemic counterregulation. *Front Neuroendocrinol*. 2010 Jan;31(1):32-43.
161. Wiethop BV, Cryer PE. Glycemic actions of alanine and terbutaline in IDDM. *Diabetes Care*. 1993 Aug;16(8):1131-6.
162. Caprio S, Tamborlane WV, Zych K, Gerow K, Sherwin RS. Loss of potentiating effect of hypoglycaemia on the glucagon response to hyperaminoacidemia in IDDM. *Diabetes*. 1993; 42:550-555.
163. Rossetti P, Porcellati F, Busciantella Ricci N, Candeloro P, Cioli P, Nair KS, et al. Effect of oral amino acids on counterregulatory responses and cognitive function during insulin-induced hypoglycaemia in non diabetic and type 1 diabetic people. *Diabetes*. 2008 Jul; 57(7): 1905–1917.
164. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med*. 2013 Jul 25;369(4):362-72.

- 165.Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. *Diabetes*. 2005 Dec;54(12):3592-601.
- 166.Segel SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002 Mar;51(3):724-33.
- 167.Galasseti P, Mann S, Tate D, Neill RA, Costa F, Wasserman DH, et al. Effects of antecedent prolonged exercise on subsequent counterregulatory responses to hypoglycaemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280: E908-E917.
- 168.Ertl AC, Davis SN. Evidence for a vicious cycle of exercise and hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004 Mar-Apr;20(2):124-30.
- 169.Jones TW, Porter P, Sherwin RS, Davis EA, O'Leary P, Frazer F, et al. Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N Engl J Med*. 1998 Jun 4;338(23):1657-62.
- 170.Banarer S, Cryer PE. Sleep-related hypoglycemia-associated autonomic failure in type 1 diabetes: reduced awakening from sleep during hypoglycemia. *Diabetes*. 2003
- 171.White NH, Skor DA, Cryer PE, Levandoski LA, Bier DM, Santiago JV. Identification of type I diabetic patients at increased risk for hypoglycemia during intensive therapy. *N Engl J Med*. 1983 Mar 3;308(9):485-91.
- 172.De Rosa MA, Cryer PE. Hypoglycaemia and the sympathoadrenal system: neurogenic symptoms are largely the result of sympathetic neural, rather than adrenomedullary, activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004 Jul;287(1):E32-41.
173. Ly TT, Gallego PH, Davis EA, Jones TW. Impaired awareness of hypoglycaemia in a population-based sample of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1802-1806.
- 174.Schopman JE, Gedes J, Frier BM. Frequency of symptomatic and asymptomatic hypoglycaemia in type 1 diabetes: effect of impaired awareness of hypoglycaemia. *Diabet Med*. 2011 Mar;28(3):352-5.
- 175.Heller SR, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes*. 1991 Feb;40(2):223-6.
176. Bottini P, Boschetti E, Pampanelli S, Ciofetta M, Del Sindaco P, Scionti L, et al. Hypoglycemia in IDDM: evidence for a nonselective defect. *Diabetes*. 1997 May;46(5):814-23.

177. Meyer C, Grossmann R, Mitrakou A, Mahler R, Veneman T, Gerich J, et al.: Effects of autonomic neuropathy on counterregulation and awareness of hypoglycemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 1998 Nov;21(11):1960-6.
178. Philip E. Cryer; Minireview: Glucagon in the Pathogenesis of Hypoglycemia and Hyperglycemia in Diabetes, *Endocrinology*, Volume 153, Issue 3, 1 March 2012, Pages 1039–1048
179. Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM, Pampanelli S, Di Vincenzo A, Modarelli F, et al. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes*. 1993 Nov;42(11):1683-9.
180. Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet*. 1994 Jul 30;344(8918):283-7.
181. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, Rambotti AM, Di Vincenzo A, Modarelli F, et al. Long-term recovery from unawareness, deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycaemia, following institution of rational, intensive insulin therapy inIDDM. *Diabetologia*. 1994 Dec;37(12):1265-76.
182. Ang M, Meyer C, Brendel MD, Bretzel RG, Linn T. Magnitude and mechanisms of glucose counterregulation following islet transplatation in patient with type 1 diabetes suffering from severe hypoglycaemic episodes. *Diabetologia*. 2014 Mar;57(3):623-32.
183. Rickels MR, Fuller C, Dalton-Bakes C, Markmann E, Palanjian M, Cullison K, et al. Restoration of glucose counterregulation by islet transplatation in long-standing type 1 diabetes. *Diabetes*. 2015 May;64(5):1713-8.
184. Arbeláez AM, Powers WJ, Videen TO, Price JL, Cryer PE. Attenuation of counterregulatory responses to recurrent hypoglycemia by active thalamic inhibition: a mechanism for hypoglycemia-associated autonomic failure. *Diabetes*. 2008 Feb; 57(2): 470-475.
185. Arbeláez AM, Rutlin JR, Hershey T, Powers WJ, Videen TO, Cryer PE. Thalamic activation during slightly subphysiological glycemia in humans. *Diabetes Care*. 2012 Dec;35(12):2570-4.

186. Teves D, Videen TO, Cryer PE, Powers WJ. Activation of human medial prefrontal cortex during autonomic responses to hypoglycemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Apr 20;101(16):6217-21.
187. Grissom N, Bhatnagar S. Habituation to repeated stress: get used to it. *Neurobiol Learn Mem*. 2009 Sep;92(2):215-24.
188. Mühlhauser I, Heinemann L, Fritzsche E, von Lennep K, Berger M. Hypoglycemic symptoms and frequency of severe hypoglycemia in patients treated with human and animal insulin preparations. *Diabetes Care* 1991; 14:745-749.
189. Orchard TJ, Maser RE, Becker DJ, Dorman JS, Drash AL. Human insulin use and hypoglycaemia: insights from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetic medicine*. 1991 Jun; 8(5): 469-474.
190. Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtson I, Binder C. Symptomatic hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 1991; 8: 217-222.
191. Hepburn DA, Patrick AW, Eadington DW, Ewing DJ, Frier BM. Unawareness of hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients: prevalence and relationship to autonomic neuropathy. *Diabet Med*. 1990 Sep-Oct;7(8):711-7.
192. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycaemia in diabetes. Defining and reporting hypoglycaemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2005 May;28(5):1245-9.
193. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017 Jan; 40(1): 155-157.
194. Sequist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013 May;36(5):1384-95.
195. US Department of Health and Hyman Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Diabetes mellitus: developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention. 2008Feb; Appendix B,p 28-29.

- 196.Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. 2012 May; p 26-28.
- 197.NICE Guideline Type 1 Diabetes in Adults: Diagnosis and Management., Ch. 11.1 Identification and quantification of impaired awareness of hypoglycaemia. No. 178 National Clinical Guideline Centre (UK)
- 198.Frier BM, Heller SR, McCrimmon RJ. Hypoglycaemia in Clinical Diabetes. 3rd ed. Chichester, UK, John Wiley & Sons, 2014, p. 114-118
- 199.Gold AE, Mac Leod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. *Diabetes Care*.1994 Jul;17(7):697-703.
- 200.Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlund D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycaemia in IDDM adults: a prospective study of hypoglycaemia frequency and associated symptoms. *Diabetes Care*.1995 Apr;18(4):517-22.
- 201.Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Thorsteinsson B. Recall of severe hypoglycaemia and estimated state of awareness in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003 May-Jun;19(3):232-40.
- 202.Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A1c. *Diabetes Care*. 2004 Nov;27(11):2590-6.
- 203.Bolli GB, Kerr D, Thomas R, Torlone E, Sola-Gazagnes A, Vitacolonna E, et al. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1170-6.
- 204.DeVries JH, Snoek FJ, Kostense PJ, Masurel N, Heine RJ; Dutch Insulin Pump Study Group. A randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion and intensive injection therapy in type 1 diabetes for patients with long-standing poor glycemic control. *Diabetes Care*. 2002 Nov;25(11):2074-80.
- 205.Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Prolonged nocturnal hypoglycemia is common during 12 months of continuous glucose monitoring in children and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2010 May;33(5):1004-8

206. Woodward A, Weston P, Casson IF, Gill GV. Nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--frequency and predictive factors. *QJM*. 2009 Sep;102(9):603-7.
207. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, et al. Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2017 Oct 10;318(14):1358-1366.
208. BendinJJ, PickupJC, KeenH. Frequency of diabetictoacidosis and hypoglycemic coma during treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. *Am J Med*. 1985 Dec;79(6):685-91.
209. Siafarikas A, Johnston RJ, Bulsara MK, O'Leary P, Jones TW, Davis EA. Early loss of the glucagon response to hypoglycemia in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Aug;35(8):1757-62.
210. Gerich JE, Langlois M, Noacco C, Karam JH, Forsham PH. Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: evidence for an intrinsic pancreaticalphacelldefect. *Science*. 1973 Oct 12;182(4108):171-3.
211. Singer-Granick C, Hoffman RP, Kerensky K, Drash AL, Becker DJ. Glucagon responses to hypoglycemia in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care*. 1988 Sep; 11(8): 643-649.
212. Hoffman RP, Arslanian S, Drash AL, Becker DJ. Impaired counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in children and adolescents with new onset IDDM. *J Pediatr Endocrinol*. 1994 Jul-Sep;7(3):235-44.
213. Liu D, Moberg E, Kollind M, Lins PE, Adamson U. A high concentration of circulating insulin suppresses the glucagon response to hypoglycemia in a normal man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Nov;73(5):1123-8.
214. Arbelaez AM, Xing D, Cryer PE, Kollman C, Beck RW, Sherr J, et al. Blunted glucagon but not epinephrine responses to hypoglycemia occurs in youth with less than 1 yr duration of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. 2014 Mar;15(2):127-34.
215. De Feo P, Perriello G, Torlone E, Ventura MM, Santeuksagor F, Brunetti P, et al. Demonstration of a role for growth hormone in glucose counterregulation. *Am J Physiol*. 1989 Jun;256(6 Pt 1):E835-43.
216. Boyle PJ, Cryer PE. Growth hormone, cortisol, or both are involved in defense against, but are not critical to recovery from, hypoglycemia. *Am J Physiol* 1991;260: E395-E402.

- 217.Cryer PE.; Role of Growth Hormone in Glucose Counterregulation. Horm Res. 1996;46(4-5):192-4.
- 218.DeRosa MA, Cryer PE. Hypoglycaemia and the sympathoadrenal system: neurogenic symptoms are largely the result of sympathetic neural rather than adrenomedullary activation.Am J Physiol Endocrinol Metab. 2004 Jul;287(1):E32-41.
- 219.Shah SD, Tse TF, Clutter WE, Cryer PE. The human sympathochromaffin system.Am J Physiol. 1984 Sep;247(3 Pt 1): E380-4.
- 220.Gerich J, Davis J, Lorenzi M, Rizza R, Bohannon N, Karam J, et al. Hormonal mechanisms of recovery from insulin-induced hypoglycemia in man. Am J Physiol. 1979 Apr;236(4):E380-5.
- 221.Brown MJ, Jenner DA, Allison DJ, Dollery CT. Variations in individual organ release of noradrenaline measured by an improved radioenzymatic technique; limitations of peripheral venous measurements in the assessment of sympathetic nervous activity.Clin Sci (Lond). 1981 Nov;61(5):585-90.
- 222.Hoeldtke RD, Cilmi KM, Reichard J, Boden G, Owen OE. Assessment of norepinephrine secretion and production. J Lab Clin Med. 1983 May;101(5):772-82.
223. Davis SN, Shavers C, Costa F, Mosqueda-Garcia R. Role of cortisol in the pathogenesis of deficient counterregulation after antecedent hypoglycaemia in normal humansJ Clin Invest. 1996 Aug 1;98(3):680-91.
- 224.Goldberg PA, Weiss R, McCrimmon RJ, Hintz EV, Dziura J, Sherwin RS. Antecedent hypercortisolemia is not primarily responsible for generating hypoglycaemia-associated autonomic failure. Diabetes. 2006 Apr;55(4):1121-6.
- 225.Zhou L, Podolsky N, Sang Z, Ding Y, Fan X, Tong Q, et al. The medial amygdalar nucleus: a novel glucose-sensing region that modulates the counterregulatory responses to hypoglycaemia.Diabetes.2010 Oct;59(10):2646-52.
- 226.Ly TT, Hewitt J, Davey RJ, Lim EM , Davis EA, Jones TW, Improving Epinephrine Responses in Hypoglycemia Unawareness With Real-Time Continuous Glucose Monitoring in Adolescents With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2011 Jan; 34(1): 50–52.
- 227.Hübinger A, Wiefels K, Ziegler D, Gries FA. Glucose Counterregulation in Type 1 Diabetic Patients with Decreased Symptoms of Hypoglycemia After Insulin Pump Treatment. Klin Wochenschr. 1991 Oct;69 (17): 802-807.

- 228.Juul A, Møller S, Mosfeldt-Laursen E, Rasmussen MH, Scheike T, Pedersen SA, et al. The acid-labile subunit of human ternary insulin-like growth factor binding protein complex in serum: hepatosplanchic release, diurnal variation, circulating concentrations in healthy subjects, and diagnostic use in patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Dec;83(12):4408-15.
- 229.Sharp PS, Fallon TJ, Brazier OJ, Sandler L, Joplin GF, Kohner EM. Long-term follow-up of patients who underwent yttrium-90 pituitary implantation for treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 1987; 30:199–207.
- 230.Luft R, Olivecrona H, Ikkos D, Kornerup T, Ljunggren H. Hypophysectomy in man; further experiences in severe diabetes mellitus. *BMJ.* 1955; 2:752–756.
- 231.Færch L , Juul A, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B. Association of IGF1 with glycemic control and occurrence of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus. *Endocr Connect.* 2012 Jun 21;1(1):31-6.
- 232.Raju B, McGregor VP, Cryer PE. Cortisol elevations comparable to those that occur during hypoglycemia do not cause hypoglycemia-associated autonomic failure. *Diabetes.* 2003 Aug;52(8):2083-9.
- 233.Yeoh E, Choudhary P, Nwokolo M, Ayis S, Amiel SA. Interventions That Restore Awareness of Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2015 Aug;38(8):1592-609.
- 234.LeelarathnaL, LittleSA, WalkinshawE,Tan HK, Lubina-Solomon A, Kumareswaran K, et al. Restoration of self-awareness of hypoglycemia in adults with long-standing type 1 diabetes: hyperinsulinemic-hypoglycemic clamp substudy results from the HypoCOMPaSS trial. *Diabetes Care.* 2013 Dec; 36 (12):4063–4070.
235. Simonson DC, Tamborlane WV, DeFronzo RA, Sherwin RS. Intensive insulin therapy reduces counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in patients with type I diabetes. *Ann Intern Med.* 1985 Aug;103(2):184-90.

9. BIOGRAFIJA

Dr.Blaženko Vuković, rođen je u Zagrebu 13.07.1967.g., gdje je završio osnovnu i srednju školu. Medicinski fakultet je upisao 1987 g., i završio prve četiri godine studija u Zagrebu. Petu godinu studija i diplomski ispit završio je 1993. na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Srednja ocjena studiranja 8,95. Specijalistički ispit iz interne medicine položio je na Medicinskom fakultetu u Beogradu, 2001.g. sa odličnim uspjehom. Od maja 2001 g. je u radnom odnosu na Internoj klinici Kliničkog centra Srpsko Sarajevo - Srbinje. Izabran za asistenta na predmetu Interna medicina 2001.g., a na mjesto višeg asistenta od oktobra 2008.g. na Medicinskom fakultetu Banja Luka.

Od januara 2007.je u stalnom radnom odnosu na KC Banja Luka - Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma.

Završio je subspecijalizaciju iz endokrinologije na Medicinskom fakultetu u Beogradu sa ocjenom 10, a 2005 g. odbranio magistarsku tezu pod naslovom "Uticaj primjene Diabet-2 na inzulinsku rezistenciju kod bolesnika sa insulin nezavisnim dijabetesom i metaboličkim sindromom X", nakon 4 semestra odslušane nastave i položenih ispita na Medicinskom fakultetu u Foči. Govori Engleski jezik, a služi se i Njemačkim jezikom.

10. IZJAVE

Izjava 1

IZJAVA O AUTORSTVU

**Izjavljujem
da je doktorska disertacija**

“Uticaj terapije insulinskom pumpom na pojavu i karakteristike hipoglikemijskih epizoda kod pacijenata sa tipom 1 dijabetesa: analiza odgovora kontraregulatornih hormona”

“Influence of insulin pump therapy on the occurrence and characteristics of hypoglycaemic episodes in patients with type 1 diabetes: analysis of the response of counterregulatory hormones”

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da doktorska disertacija, u cjelini ili u dijelovima, nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Banjoj Luci, januar 2021.

Potpis doktoranta



Izjava 2

Izjava kojom se ovlašćuje Univerzitet u Banjoj Luci da doktorsku disertaciju učini javno dostupnom

Ovlašćujem Univerzitet u Banjoj Luci da moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

“Uticaj terapije insulinskom pumpom na pojavu i karakteristike hipoglikemijskih epizoda kod pacijenata sa tipom 1 dijabetesa: analiza odgovora kontraregulatornih hormona” -

koja je moje autorsko djelo, učini javno dostupnom.

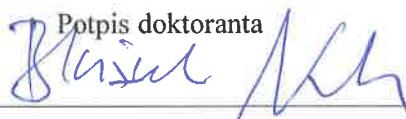
Doktorsku disertaciju sa svim prilozima predao sam u elektronskom formatu pogodnim za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo
2. Autorstvo-nekomercijalno
3. Autorstvo - nekomercijalno - bez prerade
- 4. Autorstvo - nekomercijalno - dijeliti pod istim uslovima**
5. Autorstvo - bez prerade
6. Autorstvo - dijeliti pod istim uslovima

U Banjoj Luci, januar 2021.

Potpis doktoranta



Izjava 3

Izjava o identičnosti štampane i elektronske verzije doktorske disertacije

Ime i prezime autora Blaženka Vuković

Naslov rada: Uticaj terapije insulinskom pumpom na pojavu i karakteristike hipoglikemijskih epizoda kod pacijenata sa tipom 1 dijabetesa: analiza odgovora kontraregulatornih hormona sistema

Mentor: Akademik Nebojša M.Lalić, redovni član SANU i dekan Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Izjavljujem da je štampana verzija moje doktorske disertacije identična elektronskoj verziji koju sam predao za digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci.

U Banjoj Luci, januar 2021. godine

Potpis doktoranta

