



UNIVERZITET U NIŠU  
MEDICINSKI FAKULTET



Vojislav M. Ćirić

**KONTINUIRANI GLUKOZNI  
MONITORING U PROCENI  
GLIKEMIJSKE VARIJABILNOSTI KOD  
PACIJENATA SA DIJABETESOM TIPA 1**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Niš, 2023.



UNIVERSITY OF NIŠ  
FACULTY OF MEDICINE



Vojislav M. Ćirić

**CONTINUOUS GLUCOSE MONITORING AS  
A METHOD OF ESTIMATING GLYCEMIC  
VARIABILITY IN TYPE 1 DIABETES  
PATIENTS**

DOCTORAL DISSERTATION

Niš, 2023.

## Podaci o doktorskoj disertaciji

Mentor:

Prof. dr Milica Pešić, Univerzitet u Nišu Medicinski fakultet

Naslov:

Kontinuirani glukozni monitoring u proceni glikemijske varijabilnosti kod pacijenata sa dijabetesom tipa 1

Rezime:

Glikemijska varijabilnost (GV) predstavlja fluktuacije glikemije između visokih i niskih vrednosti. Redukcija HbA1c ispod 7% predstavlja prihvaćen cilj za većinu pacijenata sa dijabetesom tipa 1 (T1DM), međutim stroga glikemijska kontrola povećava rizik od nastanka hipoglikemija. Postizanje uspešne kontrole dijabetesa moguće je samo kroz redukciju GV. Način merenja i izražavanje GV je još uvek predmet debate. Samokontrola glikemije (SMBG) može samo grubo da proceni GV. Kontinuirani glukozni monitoring (CGM) predstavlja savremenu metodu koja čestim (1-5min) i preciznim merenjem nivoa glukoze u intersticijalnoj tečnosti u dužem vremenskom periodu (3-7 dana) pruža mogućnost sagledavanja GV.

Ciljevi ove studije su poređenje GV kod pacijenata sa T1DM na intenziviranoj insulinskoj terapiji (IIT) i pacijenata na terapiji kontinuiranom insulinskom infuzijom (KSII), zatim ispitivanje povezanosti rezultata HbA1c sa parametrima GV, povezanosti registrovanih hipoglikemijskih epizoda sa HbA1c i GV, kao i povezanosti GV sa kvalitetom života i zadovoljstvom terapijom.

Studijom je obuhvaćeno 60 pacijenata sa T1DM podeljenih u dve grupe- pacijenti na IIT i pacijenti na KSII. Pacijenti su sprovodili maskirani (profesionalni) CGM u trajanju od 6 dana, uz obavezan SMBG i vođenje dnevnika dnevnih aktivnosti, obroka i fizičke aktivnosti. Parametri određenim metodom CGM su- prosečna glikemija, SD, procenjen HbA1c, time in range (TIR), time above range (TAR), time below range (TBR), AUC (area under curve) za hiperglikemije i hipoglikemije. Dodatno su izračunati CV, MAGE (mean amplitude of glycemic excursions), MAG change (mean absolute glucose change), MODD (mean daily difference of blood glucose), CONGA (continuous overall net glucose action), J- index, LI (lability index), M-value, GRADE (the glycemic risk assessment diabetes equation), GRADE Hyper, GRADE Hypo, ADDR (average daily risk range), HBGI (high blood glucose index), LBGI (low blood glucose index). Svim pacijentima određene su opšte laboratorijske analize, HbA1c, serumski markeri varijabilnosti (1,5-anhidroglucitol- 1,5AG i fruktozamin). Kvalitet života procenjen je upitnikom SF-36, a zadovoljstvo terapijom upitnikom DTSQ.

Vrednost HbA1c je niža kod pacijenata na KSII u odnosu na pacijente na IIT, ali razlika nije statistički značajna. Zabeležene su određene

statistički značajne prednosti u kvalitetu glikoregulacije kod pacijenata na KSII- niža prosečna glikemija, AUC za hiperglikemije je niža, TIR je duži, TAR je kraći, HbA1c procenjen od strane softvera je niži, broj epizoda hipoglikemija ispod 3,0 mmol/l je manji i njihovo trajanje je kraće, takođe broj hiperglikemija preko 13,9 mmol/l je manji i njihovo trajanje kraće. Pacijenti na KSII imaju značajno višu vrednost 1,5-AG. Nije bilo značajne razlike u kvalitetu života, sem viših skorova kod pacijenata na KSII u skorovima ograničena usled fizičkog zdravlja i promene zdravlja. Postoji veće zadovoljstvo terapijom kod pacijenata na KSII. Metodom CGM otkrivaju se asimptomatske hipoglikemije kod velikog broja pacijenata (90% u grupi na IIT, 83,3% u grupi na KSII), bez značajne razlike između grupa. Ispitanici na KSII imaju značajno niže sve parametre glikemijske varijabilnosti.

Rezultat HbA1c značajno koreliše sa pojedinim ispitivanim parametrima GV kao što su HBGI i AUC za hiperglikemije, ali ne i sa parametrima koji opisuju glikemijske fluktuacije. Rezultat HbA1c takođe koreliše sa pojedinim kategorijama registrovanih hipoglikemija, kao što su broj i trajanje hipoglikemija ispod 3,9 mmol/l. Parametri GV koji najznačajnije korelišu sa hipoglikemijama su CV, CONGA, J-indeks, LBGI, GRADE, GRADE-Hypo, GRADE-Hyper (negativno), AUC za hipoglikemije, AUC za hiperglikemije (negativno). Skorovi iz upitnika SF-36 uglavnom ne korelišu sa parametrima GV, sem pojedinačnih rezultata. Najviše korelacija je dobijeno u skali telesnog bola, pre svega sa parametrima koji opisuju hiperglikemije, dok aspekt mentalnog zdravlja i skala socijalnog funkcionisanja jače korelišu sa parametrima koji opisuju hipoglikemije. Rezultat upitnika DTSQ (zadovoljstvo terapijom) koreliše negativno sa parametrima SD, CONGA, J-indeks, GRADE, HBGI, MODD, ADRR, M-value, AUC za hiperglikemije.

Naučna oblast:	Medicina
Naučna disciplina:	Dijabetologija
Ključne reči:	Dijabetes mellitus tip 1, intenzivirana insulinska terapija, kontinuirana supkutana insulinska infuzija, glikemijska varijabilnost, hipoglikemija, kontinuirani glikemijski monitoring
UDK:	616.379-008.64-085 (043.3)
CERIF klasifikacija:	B 007; B 480;
Tip licence Kreativne zajednice:	<b>CC BY-NC-ND</b>



## Data on Doctoral Dissertation

Doctoral  
Supervisor:

Prof. dr Milica Pešić, University of Niš Faculty of Medicine

Title:

Continuous Glucose Monitoring as a Method of Estimating Glycemic Variability in Type 1 Diabetes Patients

Abstract:

Glycemic variability (GV) represents the fluctuations of glycemia between high and low values. Reduction of HbA1c below 7% is an accepted goal for most patients with type 1 diabetes (T1DM), however strict glycemic control increases the risk of hypoglycemia. Achieving successful glycemic control is only possible through reduction of GV. Methods of assessing and presenting GV are still a matter of debate. Self-monitoring of glycemia (SMBG) can only roughly estimate GV. Continuous glucose monitoring (CGM) is a modern method that, by frequent (1-5 min) and precise measurement of the level of glucose in the intestinal fluid over a longer period of time (3-7 days), provides the possibility of assessing GV.

The aims of this study are to compare GV in patients with T1DM receiving multiple daily injections of insulin (MDI) and patients receiving continuous insulin infusion therapy (CSII), and then to examine the association of HbA1c results with GV parameters, the association of registered hypoglycemic episodes with HbA1c and GV, as well as the association of GV with quality of life and treatment satisfaction.

The study included 60 patients with T1DM divided into two groups - patients treated by MDI and patients treated by CSII. The patients performed masked (professional) CGM for 6 days, with mandatory SMBG and recorded daily activities, meals and physical activity. The parameters determined by the CGM method are average glycemia, SD, estimated HbA1c, time in range (TIR), time above range (TAR), time below range (TBR), AUC (area under curve) for hyperglycemia and hypoglycemia. The following were additionally calculated: CV, MAGE (mean amplitude of glycemic excursions), MAG change (mean absolute glucose change), MODD (mean daily difference of blood glucose), CONGA (continuous overall net glucose action), J-index, LI (lability index), M-value, GRADE (the glycemic risk assessment diabetes equation), GRADE Hyper, GRADE Hypo, ADDR (average daily risk range), HBGI (high blood glucose index), LBGI (low blood glucose index). General laboratory analyses, HbA1c, and serum markers of variability (1,5-anhydroglucitol- 1,5-AG and fructosamine) were determined for all patients. Quality of life was assessed with the SF-36 questionnaire, and treatment satisfaction was assessed with the DTSQ questionnaire.

HbA1c value was lower in patients using CSII therapy compared to patients using MDI therapy, but the difference was not statistically significant. Some statistically significant advantages in the quality of glycemic control were observed in CSII group - lower average glycemia, AUC for hyperglycemia was lower, TIR was longer, TAR

was shorter, HbA1c estimated by the software was lower, the number of hypoglycemic events below 3.0 mmol/l was lower and their duration was shorter, also the number of hyperglycemic events over 13.9 mmol/l was lower and their duration was shorter. CSII group had a significantly higher value of 1.5-AG. There was no significant difference in the quality of life except for some higher scores in CSII group- regarding limitations due to physical health and health change. There was a greater treatment satisfaction in CSII group. The CGM method detected asymptomatic hypoglycemic episodes in a large number of patients (90% in the MDI group, 83.3% in the CSII group) without significant difference between the groups. All parameters of glycemic variability were significantly lower in the subjects using CSII.

The result of HbA1c significantly correlated with some investigated GV parameters such as HBGI and AUC for hyperglycemia, but not with parameters describing glycemic fluctuations. The HbA1c result also correlated with certain categories of hypoglycemia events, such as the number and duration of hypoglycemia below 3.9 mmol/l. GV parameters that most significantly correlate with hypoglycemia events were CV, CONGA, J-index, LBGI, GRADE, GRADE-Hypo, GRADE-Hyper (negative), AUC for hypoglycemia, AUC for hyperglycemia (negative). Scores from the SF-36 questionnaire generally do not correlate with GV parameters except for some results. The most correlations were obtained in the bodily pain scale, primarily with the parameters describing hyperglycemia, while the aspect of mental health and the social functioning scale strongly correlated with the parameters describing hypoglycemia. The result of the DTSQ questionnaire (treatment satisfaction) correlated negatively with SD, CONGA, J-index, GRADE, HBGI, MODD, ADRR, M-value, AUC for hyperglycemia.

Scientific Field:	Medicine
Scientific Discipline:	Diabetology
Key Words:	Diabetes mellitus type 1, multiple daily injections insulin therapy, continuous subcutaneous insulin infusion, glycemic variability, hypoglycemia, continuous glucose monitoring
UDC:	616.379-008.64-085 (043.3)
CERIF Classification:	B 007; B 480;
Creative Commons License Type:	<b>CC BY-NC-ND</b>

## Lista skraćenica

1,5-AG	1,5-anhidroglucitol
AACE	Američko udruženje kliničkih endokrinologa/ American Association of Clinical Endocrinologists
ADA	Američko udruženje za dijabetes/ American Diabetes Association
AGEs	uznapredovali produkti glikacije - advanced glycation-end products
AGP	ambulatorni glukozni profil
AID	automatski sistemi za isporuku insulina/ automated insulin delivery
AUC	površina ispod krive/ area under curve
CAN	kardiovaskularna autonomna neuropatija/ cardiac autonomic neuropathy
CGM	kontinuirani glukozni monitoring/ continuous glucose monitoring
CONGA	the continuous overlapping net glycemic action
CSII/KSII	continuous subcutane insulin infusion/ kontinuirana supkutana insulinska infuzija
CV	koeficijent varijacije
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DKA	dijabetesna ketoacidoza
DN	dijabetesna neuropatija
DTSQs	upitnik o zadovoljstvu terapijom za dijabetes/ Diabetes Therapy Satisfactory Questionnaire
EASD	Evropska asocijacija za proučavanje dijabetesa/ European Association for the Study of Diabetes
EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications
GA	glikozilisani albumin
GAD	glutamat-acid dekarboksilaza
GLP1-RA	glucagon-like peptide-1 receptor agonist/ agonist receptora glukagonu sličnog peptida 1
GMI	glucose management indicator
GRADE	the glycemic risk assessment diabetes equation
GV	glikemijska varijabilnost
HAAF	hypoglycaemia-associated autonomic failure
HbA1c	glikozilisani hemoglobin
HBGI	indeks visoke glikemije/ high blood glucose index
HCL	hibridni closed-loop sistemi
HHS	hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje
HLA	humani leukocitni antigen/ human leucocyte antigen
IAA	autoantitela na insulin
ICA	autoantitela protiv ćelija ostrvaca/islet cell autoantibodies



IDF	Internacionalna federacija za dijabetes/ International Diabetes Federation
IFG	poremećaj glikemije našte/ impaired fasting glycemia
IGT	poremećaj tolerancije na glukozu/ impaired glucose tolerance
IIT	intenzivirana insulinska terapija
iPro2	uređaj za kontinuirani glukozni monitoring iPro2 (Medtronic)
isCGM	CGM sa povremenim skeniranjem/ intermittently scanned CGM
ISPAD	Međunarodno društvo za pedijatrijski i adolescentni dijabetes / International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes
LA	laktatna acidoza
LBGI	indeks niske glikemije/low blood glucose index
LI	indeks labilnosti/ lability index
MAG	promena srednje apsolutne glikemije/ mean absolute glucose change
MAGE	srednja amplituda glikemijskih ekskuzija/ the mean amplitude of glycemic excursions
MBG	srednja vrednost glikemije
MDI	intenzivirana insulinska terapija multiplim dnevnim injekcijama/ multiple daily injections
MHC	glavni kompleks histokompatibilnosti/ major histocompatibility complex
MNT	medicinska nutritivna terapija
MODD	srednja vrednost dnevnih razlika glikemije/the mean of daily differencies
OGTT	oralni test opterećenja glukozom
PAI- 1	inhibitor plazminogen aktivatora 1
PKC	protein kinaza C
PRO	ishodi koje prijavljuju pacijenti/ patient reported outcomes
RAAS	renin angiotenzin aldosteron sistem
rtCGM	CGM u realnom vremenu/ real time CGM
SAP	insulinska pumpa kombinovana sa senzorom/ sensor augmented pump
SD	srednja vrednost
SGLT-2i	inhibitori natrijum glukoznog kontransportera 2/ sodium glucose cotransporter 2 inhibitors
SMBG	samokontrola glikemije od strane pacijenta /self-monitoring of blood glucose
T1DM	dijabetes melitus tip 1
T2DM	dijabetes melitus tip 2
TAR	vreme iznad opsega /time above range
TBR	vreme ispod opsega /time below range
TIR	vreme u opsegu/ time in range
UKPSD	United Kingdom Prospective Diabetes Study
WHO	Svetska zdravstvena organizacija/ World Health Organization

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Definicija dijabetesa melitusa.....	1
1.2. Dijagnoza dijabetesa melitusa.....	1
1.3. Epidemiologija i globalno opterećenje dijabetesom.....	2
1.4. Etiopatogeneza dijabetesa .....	2
1.5. Klasifikacija dijabetesa melitusa .....	3
1.6. Tip 1 dijabetesa.....	10
1.7. Procena glikemijske kontrole.....	29
1.8. Terapija dijabetesa tipa 1 .....	38
1.9. Klinički značajni parametri za procenu T1DM .....	45
1.10. Kvalitet života osoba sa T1DM.....	47
1.11. Varijabilnost glikemije.....	48
<b>2. NAUČNE HIPOTEZE I CILJEVI</b> .....	59
<b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....	60
3.1. Anamnestički i klinički podaci .....	60
3.2. Biohemijska obrada .....	60
3.3. Kontinuirani glukozni monitoring.....	62
3.4. Ispitivanje kvaliteta života i zadovoljstva terapijom.....	64
3.5. Mesto ispitivanja.....	65
3.6. Statistička obrada podataka .....	66
<b>4. REZULTATI</b> .....	67
4.1. Demografski i klinički podaci .....	67
4.2. Biohemijska obrada .....	68
4.3 Parametri ispitivani CGM metodom.....	70
4.5. Korelacija između HbA1c i hipoglikemija.....	77

4.6. Korelacija između HbA1c i parametara glikemijske varijabilnosti .....	78
4.7. Korelacija između hipoglikemija i parametara glikemijske varijabilnosti.....	80
<b>5. DISKUSIJA .....</b>	<b>99</b>
5.1. Kontinuirana supkutana infuzija insulina.....	99
5.2. Glikemijska varijabilnost.....	111
5.3. Odnos HbA1c, glikemijske varijabilnosti i hipoglikemija .....	116
5.4. Kvalitet života i zadovoljstvo terapijom.....	123
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>127</b>
<b>7. LITERATURA.....</b>	<b>129</b>
<b>Biografija autora.....</b>	<b>165</b>

# 1. UVOD

## 1.1. Definicija dijabetesa melitusa

Dijabetes melitus podrazumeva grupu metaboličkih bolesti koju karakteriše prisustvo hiperglikemije. Heterogena etiopatogeneza uključuje defekte u sekreciji insulina, aktivnosti insulina ili oba, kao i poremećaje u metabolizmu ugljenih hidrata, masti i proteina. (*World Health Organization, 2019*). Dugoročne specifične posledice dijabetesa uključuju retinopatiju, nefropatiju i neuropatiju, između ostalih komplikacija. Osobe sa dijabetesom imaju povećan rizik za druge bolesti, kao što su srčane bolesti, periferna vaskularna i cerebrovaskularna bolest, gojaznost, katarakta, erektilna disfunkcija i nealkoholna steatoza jetre. Takođe, postoji povećan rizik od infektivnih bolesti, kao što je tuberkuloza.

## 1.2. Dijagnoza dijabetesa melitusa

Dijagnoza dijabetesa može se bazirati na merenju glukoze u plazmi (bilo da se radi o jutarnjoj glikemiji našte ili glikemiji u II satu OGTT-a) ili na merenju glikozilisanog hemoglobina- HbA1c (tabela 1).

Tabela 1. Kriterijumi za dijagnozu dijabetesa (*American Diabetes Association, 2019a*)

Glikemija našte  $\geq 7,0$  mmol/l (nakon prekonocnog gladovanja, bez kalorijskog unosa najmanje 8 sati ranije)

ili

Glikemija u II satu OGTT-a  $\geq 11,1$  mmol/l (test se izvodi prema uputstvu WHO, sa 75gr glukoze rastvorene u vodi)

ili

HbA1c  $\geq 6,5\%$  (prema metodi koja je NGSP sertifikovana i standardizovana prema DCCT eseju)

ili

Glikemija  $\geq 11,1$  mmol/l u bilo koje doba dana kod pacijenta sa nedvosmislenim simptomima hiperglikemije

U odsustvu nedvosmislenih simptoma hiperglikemije potrebno je ponoviti isti ili primeniti drugi dijagnostički test u kratkom vremenskom periodu.

Hiperglikemija koja ne zadovoljava dijagnostičke kriterijume za dijabetes mellitus može biti klasifikovana kao povišena glikemija našte (impaired fasting glycemia, IFG), kada je jutarnja glikemija našte 5.6-6.9 mmol/l ili kao poremećena tolerancija na glikozu (impaired glucose tolerance, IGT), kada je glikemija u II satu OGTT-a 7.8-11.0 mmol/l. Obe kategorije, IFG i IGT, nazivaju se predijabetes. Predijabetes ne treba posmatrati kao poseban klinički entitet već kao stanje povećanog rizika za kardiovaskularne bolesti i dijabetes (*American Diabetes Association, 2019a*).

### **1.3. Epidemiologija i globalno opterećenje dijabetesom**

Dijabetes je prisutan u svim populacijama i regionima sveta. Broj obolelih od dijabetesa je u stalnom porastu, po proceni WHO bilo je 422 miliona odraslih obolelih 2014. godine. Prevalenca prilagođena starosnoj dobi kod odraslih je porasla od 4,7% 1980. godine na 8,5% 2014. godine, sa najvećim porastom u zemljama sa niskim i srednjim dohotkom (*World Health Organization, 2016*). Dodatno, Internacionalna federacija za dijabetes (International Diabetes Federation, IDF) procenjuje da 1,1 milion dece i adolescenata starosti 14-19 godina ima tip 1 dijabetesa (*International Diabetes Federation, 2017*). Ukoliko se ne razviju intervencije koje bi usporile porast dijabetesa, procenjuje se da će 2045. godine 629 miliona ljudi živeti sa dijabetesom (*International Diabetes Federation, 2017*). Visoka glikemija je odgovorna za smrt 4 miliona ljudi godišnje (*World Health Organization, 2016*). IDF procenjuje da globalno zdravstveni sistemi troše 850 milijardi dolara godišnje za odrasle obolele od DM (*International Diabetes Federation, 2017*).

Dijabetes utiče ne samo na obolele, već i na članove njihovih porodica i društvo u celini, ostavljajući značajne socio-ekonomske posledice i ugrožavajući nacionalne ekonomije, naročito u slabije razvijenim zemljama (*World Health Organization, 2019*).

### **1.4. Etiopatogeneza dijabetesa**

Sada je generalno prihvaćeno da je u osnovi svih oblika dijabetesa disfunkcija ili destrukcija beta ćelija pankreasa (*Kahn, Cooper i Del Prato, 2014; Skyler i sar, 2017*). Mnogobrojni mehanizmi vode ka opadanju funkcije ili destrukciji beta ćelija pankreasa, uključujući genetsku predispoziciju i abnormalnosti, epigenetske procese, insulinsku

rezistenciju, autoimunost, konkomitantne bolesti, inflamaciju i faktore sredine. Diferencijacija beta ćelijske disfunkcije može imati implikacije na razumevanje podtipova dijabetesa, kao i terapijski pristup (*Kahn, Cooper i Del Prato, 2014; Skyler i sar, 2017*).

### **1.5. Klasifikacija dijabetesa melitusa**

Idealan klasifikacioni sistem za dijabetes uključuje klinički aspekt, etiopatogenezu i etiologiju. Ovakav sistem nije u potpunosti moguć uzevši u obzir trenutni nivo znanja o dijabetesu, kao i resurse dostupne u najvećem broju zemalja. Imajući ovo u vidu Ekspertska grupa Svetske zdravstvene organizacije prioritet je dala kliničkom aspektu omogućujući zdravstvenim profesionalcima adekvatan izbor terapijske opcije (*World Health Organization, 2019*). Aktualna klasifikacija dijabetesa melitusa Svetske zdravstvene organizacije (jun 2019) predstavljena je u tabeli 2.

Tabela 2. Tipovi dijabetesa (*World Health Organization, 2019*)

Tip dijabetesa	Kratak opis	Promena u odnosu na prethodnu klasifikaciju
Tip 1 dijabetesa	Destrukcija beta ćelija (uglavnom imunološki posredovana) i apsolutni deficit insulina; najčešće se javlja kod dece i mladih odraslih	Tip 1 potklase uklonjene
Tip 2 dijabetesa	Najčešći tip, različit stepen beta ćelijske disfunkcije i insulinske rezistencije, tipično udružen sa gojaznošću i prekomernom telesnom težinom	Tip 2 potklase uklonjene
Hibridne forme dijabetesa		Novi tip dijabetesa
Spororazvijajući, imunološki posredovan dijabetes odraslih	Sličan spororazvijajućem tipu 1 odraslih, ali češće udružen sa elementima metaboličkog sindroma, isključivo antiGAD pozitivan, zadržava bolju beta ćelijsku funkciju	Ranije LADA (latent autoimmune diabetes of adults)
Tip 2 dijabetesa sklon ketozi	Prezentuje se ketozom i insulinskim deficitom, ali kasnije ne zahteva insulin, česte epizode ketoze, nije imunološki posredovan	
Ostali specifični tipovi dijabetesa		
Monogenetski dijabetes	Specifične genske mutacije, više kliničkih manifestacija koje zahtevaju različite tretmane, neke forme se javljaju u neonatalnom periodu, druge u ranom odraslom dobu	Ažurirana nomenklatura
- monogenetski defekti beta-ćelijske funkcije	Specifične genske mutacije, teška insulinska rezistencija bez gojaznosti, dijabetes se javlja kada beta ćelije više ne kompenzuju insulinsku rezistenciju	
- monogenetski defekti u insulinskoj aktivnosti	Trauma, tumor, inflamacija itd.	
Bolesti egzokrinog pankreasa	Bolesti sa pojačanom sekrecijom hormona antagonista insulina	
Endokrinološke bolesti	Lekovi i hemikalije koji utiču na insulinsku sekreciju, aktivnost insulina ili izazivaju destruktiju beta ćelija	
Indukovan lekovima ili hemikalijama	Virusi koji izazivaju direktnu destruktiju beta ćelija	
Dijabetes povezan sa infekcijama	Povezan sa retkim imunološkim bolestima	
Retke forme imunološki posredovanog dijabetesa	Genetski poremećaji i hromozomske aberacije koje povećavaju rizik od dijabetesa	
Ostali genetski sindromi povezani sa dijabetesom	Dijabetes koji se jasno ne uklapa ni u jednu kategoriju, trebalo bi da se koristi privremeno u periodu dijagnoze	Novi tip dijabetesa
Neklasifikovani dijabetes		
Hiperglikemija prvi put otkrivena tokom trudnoće		
Dijabetes melitus u trudnoći	Tip 1 ili tip 2 prvi put otkriveni tokom trudnoće	
Gestacijski dijabetes melitus	Hiperglikemija ispod dijagnostičkog praga za dijabetes melitus u trudnoći	Kriterijumi iz 2013

## **Tip 1 dijabetesa**

Tip 1 dijabetesa (DM tip 1, T1DM) karakteriše destrukcija beta ćelija koja vodi ka apsolutnom deficitu insulina. Ranije nazivan insulin-zavisni dijabetes melitus (IDDM) ili juvenilni dijabetes, čini 5-10% svih slučajeva dijabetesa, nastaje autoimunom destrukcijom beta ćelija pankreasa (celularni mehanizam autoimunosti) (*American Diabetes Association, 2019a*). Autoimuni markeri uključuju autoantitela protiv ćelija ostrvaca (islet cell autoantibodies, ICA), protiv GAD65, tirozin fosfataze IA-2 I IA-2 $\beta$  I ZnT8. DM tip 1 karakteriše prisustvo jednog ili više navedenih autoimunih markera (mogu se naći kod 85-90% pacijenata) (*Eisebarth, 2007*). Takođe, postoji jaka asocijacija sa HLA genima DQA I DQB. Pretpostavlja se i veza DM tipa 1 sa faktorima sredine koji još uvek nisu jasno definisani. Često je i konkomitantno prisustvo drugih autoimunih bolesti. Brzina destrukcije  $\beta$ - ćelija može biti veoma varijabilna, od jako brze (češće kod dece i adolescenata) do sporije (kod odraslih) (*Jackson i sar, 2001*). Bolest se kod dece i adolescenata može prezentovati dijabetesnom ketoacidozom (DKA), dok se kod odraslih može prezentovati blažom hiperglikemijom koja brzo može napredovati do teške hiperglikemije ili ketoacidoze u uslovima infekcije ili stresa. Iako je izražen deficit insulina bitna karakteristika T1DM, kod određenog procenta pacijenata postoji rezidualna beta ćelijska funkcija što utiče na izbor terapije i unosi dilemu o kom se tipu dijabetesa radi (*Davis i sar, 2015*).

Kod manjeg procenta pacijenata prisutna je permanentna insulinopenija i sklonost ka ketoacidozi bez dokaza za autoimuni proces. Uglavnom je reč o pacijentima afričkog ili azijskog porekla. Postoji izražen nasledni faktor, ali ne i asocijacija sa HLA genima. Pacijenti sa ovim oblikom DM tip 1 imaju povremene epizode ketoacidoze i varijabilni stepen insulinskog deficita između epizoda. Ove dve grupe T1DM ranije su označavane kao tip 1A (autoimuni) i tip 1B (neimunološki), ali ova terminologija nije često korišćena i nije klinički značajna (*Atkinson, Eisenbarth i Michels, 2014*).

## **Tip 2 dijabetesa**

Tip 2 dijabetesa (DM tip 2, T2DM), ranije nazivan insulin-nezavisni dijabetes ili adultni dijabetes, odgovoran je za 90-95% svih slučajeva dijabetesa. Reč o ozbiljnom, globalnom zdravstvenom problemu koji je nastao u sklopu rapidnih kulturnih, ekonomskih i socijalnih promena, kao što su starenje populacije, rastuća neplanirana urbanizacija, promene



u ishrani u smislu povećane upotrebe visoko procesuirane hrane i zaslađenih pića, gojaznost, fizička neaktivnost, nezdravi životni stilovi, fetalna malnutricija i fetalna izloženost hiperglikemiji (*World Health Organization, 2016*).

U osnovu ovog oblika dijabetesa je relativni (pre nego apsolutni) nedostatak insulina i periferna insulinska rezistencija (*Kahn, Cooper i Del Prato, 2014*). Tokom trajanja bolesti pacijentima može postati neopodna insulinska terapija. Većina pacijenata, ali ne svi, imaju prekomernu telesnu težinu ili gojaznost koji dovode do insulinske rezistencije (*Stumvoll, Goldstein i van Haeften, 2005*). Pacijenti koji nemaju povišenu telesnu težinu po tradicionalnim kriterijumima mogu imati povećan procenat telesnih masti sa pretežno abdominalnom distribucijom (*Mooy i sar, 1995*). DM tip 2 se razvija kada insulinska sekrecija postane nedovoljna da savlada insulinsku rezistenciju. Insulinska rezistencija se može sniziti gubitkom telesne težine ili farmakološkom terapijom, ali se retko može vratiti u normalne okvire. DM tip 2 često ostaje nedijagnostikovano tokom više godina zbog postepenog razvoja hiperglikemije i klasičnih simptoma dijabetesa (*U.K. Prospective Diabetes Study Group, 1995*). Bez obzira na to i ovi pacijenti su pod povećanim rizikom za razvoj komplikacija dijabetesa (*Yoon i sar, 2006*). DKA se retko razvija spontano u DM tipa 2, ali može nastati u uslovima stresa zbog dodatne bolesti (infekcije) ili kod upotrebe pojedinih lekova (kortikosteroidi, atipični antipsihotici, SGLT-2 inhibitori itd) (*Lansang i Umpierrez, 2016*). Kod starijih pacijenata može nastati hiperosmolarna koma (*Pasquel i Umpierrez, 2014*). T2DM je često udružen sa različitim bakterijskim i gljivičnim infekcijama (*Radojković i sar, 2022*).

Faktori rizika za nastanak DM tipa 2 su starost, gojaznost, fizička neaktivnost, prethodni gestacijski dijabetes ili sindrom policističnih jajnika, dijagnostikovana hipertenzija, dislipidemija ili kardiovaskularna bolest, pripadnost pojedinim etničkim grupama (Afro, Latino, nativni Amerikanci) (*American Diabetes Association, 2019a*). Često postoji jaka genetska predispozicija ili familijarna anamneza dijabetesa kod rođaka I stepena, jača nego u DM tipa 1, ali je mehanizam nasleđivanja još uvek nejasan. Za razliku od DM tip 1, skrining na DM tip 2 je opravdan kod asimptomatskih pacijenata sa prisutnim faktorima rizika, jer je reč o bolesti koja značajno opterećuje javno zdravlje, postoji dug presimptomatski period i jednostavne metode kojima se on može otkriti, konačno, postoje efikasne mere prevencije koje sprečavaju progresiju predijabetesa u dijabetes ili redukuju rizik od komplikacija dijabetesa (*American Diabetes Association, 2019a*).

## **Hibridne forme dijabetesa**

Hibridne forme dijabetesa predložene su u novoj nomenklaturi dijabetesa, rezultat su pokušaja da se kod odraslih osoba napravi razlika između tipa 1 i tipa 2 dijabetesa. Ovde spadaju spororazvijajući imunološki posredovani dijabetes i ketozi sklon tip 2 dijabetesa sklon ketozi.

Spororazvijajući imunološki posredovan dijabetes- opisan je pre više godina kao oblik dijabetesa koji se ispoljava kod odraslih, klinički kao tip 2 na početku, ali sa prisutnim autoantitelima, kao što su autoantitela protiv ćelija ostrvaca (islet cell autoantibodies, ICA), protiv glutamate-acid dekarboksilaze- GAD, tirozin fosfataze IA-2, insulina i ZnT8. Ranije je bio poznat kao latentni autoimuni dijabetes odraslih (latent autoimmune diabetes in adults, LADA), gde izraz "latentni" označava sporiji razvoj bolesti u odnosu na klasični T1DM. Bolest se inicijalno kontroliše modifikacijom životnog stila i oralnim antidijabeticima, dok je progresija ka insulinskoj terapiji brža nego u T2DM (*Zimmet i sar, 1994*). Uobičajeno se dijagnoza postavlja uz pomoć tri kriterijuma- pozitivna GAD autoantitela, starost preko 35 godina u trenutku dijagnoze i nepostojanje potrebe za insulinskom terapijom u prvih 6-12 meseci (*World Health Organization, 2019*). Razlike u odnosu na T1DM uključuju gojaznost, komponente metaboličkog sindroma, duže zadržavanje beta ćelijske funkcije, ekspresija samo jednog autoantitela (GAD-65), polimorfizam gena za transkripcioni faktor 7 like 2 TCF7L2 (*Cervin i sar, 2008*).

Tip 2 dijabetesa sklon ketozi- ovaj tip dijabetesa opisan prvo kod mladih Afroamerikanaca u poslednjih 15 godina je prerastao u poseban entitet. Različito je opisivan kao varijanta tipa 1 ili tipa 2 dijabetesa. Tipično se prezentuje ketoacidozom i ozbiljnim insulinskim deficitom, ali u kasnijem toku ne zahteva insulinsku terapiju. U narednih 10 godina 90% pacijenata imaće novu epizodu ketoacidoze. Patogeneza je nejasna, nema genetskih markera ili dokaza za autoimunost. Glukozna toksičnost je moguće objašnjenje akutne beta ćelijske disfunkcije (*Mauvais-Jarvis i sar, 2004*).

## **Ostali specifični tipovi dijabetesa**

Ostali specifični tipovi dijabetesa predstavljeni su u tabelama 3, 4 i 5 predstavljaju oblike dijabetesa koji se dijagnostikuju kod malog broja pacijenata.

Tabela 3. Ostali specifični tipovi dijabetesa (*World Health Organization, 2019*)

Monogeniski dijabetes	Monogenetski defekti u insulinskoj aktivnosti
Monogeniski defekt beta ćelijske funkcije (mutirani geni praćeni kliniĉkim sindromom):	(mutirani geni praćeni kliniĉkim sindromom):
GCK MODYINSRTypeA insulin resistance	INSRTypeA insulin resistance
HNF1A MODY	INSR Leprechaunism
HNF4A MODY	INSR Rabson-Mendenhall syndrome
HNF1B RCADmtDNA 3243 MIDD	LMNA FPLD
KCNJ11PNDM	PPARGFPLD
KCNJ11DEND	AGPAT2CGL
6q24TNDM	BSCL2 CGL
ABCC8 MODY	
	<hr/>
	Drugi genetiĉki sindromi nekada asocirani sa dijabetesom (tabela 5)
Skraćenice: MODY= maturity-onset diabetes of the young; RCAD = renal cysts and diabetes; MIDD = maternally inherited diabetes and deafness; PNDM = permanent neonatal diabetes; TNDM = transient neonatal diabetes; DEND = developmental delay epilepsy and neonatal diabetes	Skraćenice: FPLD = familial partial lipodystrophy; CGL = congenital generalized lipodystrophy
Bolesti egzokrinog pankreasa	Endokrini poremećaji
Fibrokalkulozna pankreatopatija	Kušingov sindrom
Pankreatitis Trauma pankreasa	Akromegalija
Neoplazija Glukagonom	Feohromocitom
Cistićna fibroza	Glukagonom
Hemohromatoza	Hipertireodizam
Ostalo	Somatostatinom
	Ostalo
Lekovima ili hemikalijama indukovani dijabetes (tabela 4)	Retke forme imunološki posredovanog dijabetesa:
Infekcije:	Insulin-autoimuni sindrom (autoantitela na insulin)
Congenital rubella	Anti-insulin receptorskaantitela
CytomegalovirusOstalo	«Stiff man» syndrome
	Ostalo

Ostale kliniĉki definisane podgrupe:

Dijabetes udružen sa masivnom hipertrigliceridemijom

Tabela 4. Lekovi i hemikalije koje indukuju dijabetes (*World Health Organization, 2019*)

Glukokortikoidi  
Tiroidni hormoni  
Tiazidi  
Alfa adrenergički agonisti  
Beta adrenergički agonisti  
Dilantin  
Pentamidin  
Nikotinska kiselina  
Pirinuron  
Interferon alfa  
Ostali

Tabela 5. Drugi genetički sindromi nekada udruženi sa dijabetesom (*World Health Organization, 2019*)

Daunov sindrom  
Fridrihova ataksija  
Hantingtonova horea  
Klinefelterov sindrom  
Lorens-Mun-Bidlov sindrom  
Miotonična distrofija  
Porfirija  
Prader-Vilijev sindrom  
Turnerov sindrom  
Ostalo

### **Hiperglikemija prvi put otkrivena tokom trudnoće**

SZO je 2013. godine ažurirala definiciju i klasifikaciju hiperglikemije prvi put otkrivene tokom trudnoće. Nova klasifikacija podrazumeva dve kategorije hiperglikemije koja je prvi put otkrivena tokom trudnoće. Jedna kategorija je dijabetes melitus definisan na isti način kao kod osoba koje nisu trudne. Druga kategorija je gestacijski dijabetes definisan kriterijumima koji su niži u odnosu na dijabetes melitus (*World Health Organization, 2014*). Kriterijumi za dijabetes uključuju glikemiju našte  $\geq 7,0$  mmol/l, glikemiju u II satu OGTT-a  $\geq 11,1$  mmol/l I HbA1c  $\geq 6,5\%$ . Kriterijumi za dijagnozu gestacijskog dijabetesa uključuju glikemiju našte 5,1-6,9 mmol/l, glikemiju u I satu OGTT-a  $\geq 10$  mmol/l, glikemiju u II satu OGTT-a 8,5-11,0 mmol/l.

## **1.6. Tip 1 dijabetesa**

### **Epidemiologija dijabetesa tipa 1**

Incidenca T1DM kod dece varira u rasponu od skoro 400 puta u različitim zemljama, sa stopom incidence prilagođene starosnoj dobi od 0,1 na 100000 godišnje u delovima Venecuele i Kine do 37,8 /100000 u Sardiniji i 40,9/100000 u Finskoj (*DIAMOND Project Group, 2006*). Visoka incidence u Sardiniji je upadljivo različita od incidence u Italiji kao celini. Incienca takođe varira u okviru pojedinih zemalja kao što je Kina (od 0,13 do 16/100000). Generalno, zemlje u Evropi i Severnoj Americi imaju visoku ili umerenu incidencu, incidenca u Africi je umerena, u Aziji niska, sa izuzetkom Kuvajta. Globalna incedenca tipa 1 dijabetesa tipa 1 je 15/100000, a prevalenca 5,9/10000 (*Mobasseri i sar, 2020*).

T1DM se može javiti u bilo kom uzrastu, ali u skoro svim populacijama najviša incidenca je u uzrastu 0-14 godina (*Ćirić i sar, 2020*). Nema podataka o incidenci nakon uzrasta od 35 godina. Postoji podatak o blago većoj incidenci u muškom polu u zemljama sa visokom incidencom, a obrnuto u zemljama sa niskom incidencom, ali razlike su male (*DIAMOND Project Group, 2006*).

Postoji porast incidence T1DM, oko 2,8-3% godišnje globalno i oko 3,9% godišnje u evropskim zemljama (*Patterson i sar, 2009*). Porast je generalno veći u zemljama koje imaju nižu incidencu, a najveći je u starosnoj grupi 0-4 godine (*DIAMOND Project Group, 2006*), (*Patterson i sar, 2009*). Incidenca T1DM takođe pokazuje sezonske varijacije, a najveća je tokom jeseni i zime (*Moltchanova i sar, 2009*).

### **Etiopatogeneza dijabetesa tipa 1**

T1DM nastaje autoimunom destrukcijom beta ćelija endokrinog pankreasa. U patogenezi ove bolesti opisuju se genetski faktori, faktori sredine i imunološki faktori.

Genetski faktori- T1DM se uobičajeno prezentuje kod pacijenata bez pozitivne porodične anamneze, samo 10-15% pacijenata ima rođaka prvog ili drugog stepena obolelog od DM tip 1. Međutim, rizik od obolevanja je značajno povišen kod rođaka pacijenata, 6% kod dece, 5% kod braće/sestara, 50% kod monozigotnih blizanaca, u poređenju sa prevalencom 0,4% u opštoj populaciji (*Redondo i sar, 1999*). Otkriveno je više od 50

genetskih lokusa koji su asocirani sa povišenim rizikom za nastanak T1DM (*Størling i Pociot, 2017*). Najznačajniji geni predispozicije za T1DM nalaze se u MHC regionu (Major Histocompatibility Complex), takođe poznati kao HLA geni (Human Leucocyte Antigen) na 6. Hromozomu. HLA aleli su odgovorni za 40-50% genetskog rizika za nastanak T1DM. Najznačajniji HLA geni asocirani sa T1DM su HLA-DR3, DQB1\*0201 (DR3-DQ2), HLA-DR4, DQB1\*0302 (DR4-DQ8), prisutni su kod 90% obolelih i kod 40% opšte populacije (*Rowe i sar, 1994*). S druge strane, postoje DR4 aleli, kao što su DRB1\*0403 I DPB1\*0402 koji redukuju rizik od nastanka T1DM (*Baschal i sar, 2007*). Polimorfizam gena promotora za insulin (Ins-VNTR, IDDM 2) na hromozomu 11 i gena za citotoksični T-limfocitni antigen 4 (CTLA-4) na hromozomu 2 odgovorni su za 15% genetske predispozicije. Za mnoge druge genetske lokuse pokazano je da doprinose u manjem stepenu genetskoj predispoziciji za DM tip 1 samostalno ili u kombinaciji sa drugim autoimunim bolestima (*Størling i Pociot, 2017*).

Faktori sredine- igraju značajnu ulogu u nastanku T1DM, a dokaz su studije sa monozigotnim blizancima u kojima pojava bolesti kod oba blizanca varira oko 50% i nikada ne dostiže 100% (*Redondo i sar, 1999*). Faktori sredine uključuju viruse (rubele, koksaki virus B, enterovirusi), toksine i nutrijente (kravlje mleko, ceralije). Precizan uticaj ovih faktora ostaje nejasan, ali je bitno njihovo proučavanje zbog potencijalne preventivne intervencije.

Virusi su značajan trigger u patogenezi T1DM što je prvobitno primećeno u epidemiološkim studijama. Deca izložena virusu rubele tokom fetalnog razvoja imaju povećan rizik za nastanak T1DM (*Menser, Forrest i Bransby, 1978*). RNK ili proteini virusa mogu se naći u pankreasu obolelih. Enterovirusi mogu igrati značajnu ulogu u ranoj fazi razvoja T1DM aktivacijom urođenog imuniteta (*Hober i Sauter, 2010*). Nakon virusne infekcije MDA5 proizveden od strane IFIH1 gena funkcioniše kao citoplazmatski senzor, posebno za koksaki virus, i pokreće produkciju molekularnih medijatora urođenog imuniteta (*Hober i Alidjinou, 2013*). Drugi mehanizam pokretanja autoimunosti je molekularna mimikrija- autoimuni proces se pokreće protiv autoantigena koji su slični virusnim antigenima što dovodi do celularne destrukcije. Najviše proučavan primer molekularne mimikrije je P2-C protein virusa Koksaki B4 koji imaju značajnu sličnost u sekvenci aminokiselina sa enzimom dekarboksilaza glutaminske kiseline (GAD-65) koji se nalazi u beta ćelijama endokrinog pankreasa (*Dotta i sar, 2007*).

Postoje različiti podaci vezi SARS-CoV-2 infekcije i porasta novoobolelih pacijenata sa T1DM. Više studija je negiralo porast obolelih od T1DM kod dece i mlađih odraslih pacijenata (*Messaaoui, Hajselova i Tenoutasse, 2021*), (*McKeigue i sar, 2022*). In vivo studija je pokazala da SARS-CoV-2 inficira praktično sve ćelije humanog pankreasa posredstvom ACE2 receptora, ali infekcija ostaje veoma ograničena, necitopatska, dovodi do skromnog inflamatornog odgovora i ćelijskih perturbacija (*van der Heide i sar, 2022*). Ostaje otvoreno pitanje dugoročnog uticaja metaboličkih i imunoloških promena koje izaziva kovid-19 na razvoj T1DM.

Uloga dijetalnih faktora u patogenezi T1DM ostaje kontroverzna. U određenom broju studija saopštena je veza između ranog uvođenja kravljeg mleka u ishranu sa nastankom T1DM, gde izloženost insulinu u kravljem mleku pokreće autoimuni proces ili fragment albumina poznat kao ABBOS koji liči na p69 protein u membrani beta ćelija (*Karlsson i Ludvigsson, 2000*). Različita istraživanja ukazuju na značaj ranog uvođenja cerealija u ishranu, prisustva nitrata u vodi, deficita omega-3 masnih kiselina ili vitamina D (*Paschou i sar, 2018*).

Novija istraživanja sugerišu ulogu crevne mikrobiote. Kod pacijenata sa T1DM postoji izmenjen sastav crevne mikroflore, posebno snižen odnos Firmicutes/ Bacteroidetes (*Hu, Wong i Wen, 2015*), ali dodatna istraživanja su neophodna na rasvetle tačan značaj crevne mikroflore u patogenezi T1DM.

Imunološki faktori- podrazumevaju poremećaje mehanizama imunološke tolerancije, humoralnog i celularnog imuniteta.

Imunološka tolerancija podrazumeva sposobnost imunog sistema da razlikuje strane od sopstvenih antigena. Potencijalno opasne imunološke ćelije bivaju prepoznate i eliminisane tokom razvoja T ćelija u timusa i B ćelija u koštanoj srži (centralna tolerancija). Limfociti koji bi reagovali na sopstvene antigene, a preživeli su mehanizme centralne tolerancije bivaju neutralisani ili suprimirani na periferiji (periferna tolerancija). Poremećaji ovih mehanizama vode ka autoimunim bolestima (*Paschou i sar, 2018*). Mutacija u AIRE genu, ali i neki negenetski faktori remete centralnu toleranciju u timusu i vode ka T1DM. Timusne ćelije mogu biti meta koksaki B4 i drugih enterovirusa (*Jaïdane i sar, 2012*). Poslednjih godina pokazano je da pacijenti sa T1DM imaju kvalitativni i kvantitativni deficit T regulatornih limfocita (ranije poznatih kao T supresivni limfociti), koji imaju ulogu u perifernoj toleranciji (*Paschou i sar, 2014*).

Mehanizmi celularnog imuniteta su odgovorni za destrukciju beta ćelija, koja se dominantno odvija putem apoptoze. Inflammatory reakcija sa visokim nivoom citokina IL-1, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  indukovana je autoreaktivnim T limfocitima u mikrosredini pankreasnih ostrvaca. Ovi citokini aktiviraju kaskadu kaspaza, enzima koji učestvuju u procesu apoptoze. Druga teorija sugerise direktan kontakt beta ćelija i autoreaktivnih T limfocita (*Paschou i sar, 2014*). Pre nastanka T1DM, hronični atrofični insulitis može se uočiti histološki, sa učešćem T limfocita, B limfocita, makrofaga i dendritičnih ćelija. Ovaj proces se razvija tokom više meseci ili godina tokom kojih su pacijenti asimptomatski i euglikemični (*Atkinson i Maclaren, 1994*).

U nastanku T1DM učestvuje i grana humoralnog imuniteta koja proizvodi autoantitela koja mogu prethoditi dijagnozi T1DM godinama. Najznačajnija su antitela protiv GAD65, tirozil-fosfataze (IA-2), insulin (IAA) i Zn transportera (ZnT8) (*Paschou i sar, 2014*). Anti-GAD antitela nalaze se kod oko 70% pacijenata u trenutku dijagnoze T1DM, antitela na IA2 kod 60%, antitela na ZnT8 kod 60-80%. Jedan od najznačajnijih markera progresije ka kliničkom T1DM je simultana ekspresija dva ili tri antitela (*Verge i sar, 1996*).

Eisenbarth je predložio model razvoja T1DM u šest faza. U prvoj fazi postoji genetska predispozicija, koja se ogleda u postojanju pre svega određenih HLA haplotipova. U drugoj fazi, neki faktor iz okoline pokreće proces autoimunosti. U trećoj fazi postoje jasni znaci imunološkog procesa (autoantitela), ali je u ovoj fazi sekrecija insulina još uvek dovoljna za normalan metabolizam. U četvrtoj fazi, masa  $\beta$  ćelija se smanjuje, ali se mogu dokazati metaboličke abnormalnosti, pre svega izvođenjem intravenoznog glukozo tolerans testa. Peta faza je faza manifestnog dijabetesa koji obično nastupa naglo, jasnom hiperglikemijom, a ponekad i težim metaboličkim komplikacijama i razvojem ketoze i ketoacidoze. U ovoj fazi sekrecija insulina je mala i nedovoljna za obezbeđenje normalne glikoregulacije, ali i dalje progresivno opada, što se utvrđuje merenjem C-peptida i tako postepeno nastupa poslednja, šesta faza kompletne destrukcije  $\beta$  ćelija, kada praktično nestaje sekrecija insulina, odnosno nivo C-peptida pada na nemejljiv nivo (*Eisenbarth, 2010*).

### **Diferencijalna dijagnoza dijabetesa tipa 1**

Diferencijalna dijagnoza dijabetesa tipa 1 kod odraslih može biti složena, posebno kada su istovremeno prisutne karakteristike T1DM i T2DM (npr. mlađa odrasla osoba sa



višim IMT ili starija odrasla osoba sa niskim IMT). Smatra se da je do 40% pacijenata sa T1DM starijih od 30 godina pogrešno dijagnostikovano i u početku se leči kao T2DM (*Thomas i sar, 2019*). Čak i “klasične” karakteristike T1DM su slabi prediktori dijagnoze kod starijih odraslih jer je u ovom uzrastu T2DM veoma čest, a progresija ka insulinskoj terapiji unutar 3 godine može ukazati na T1DM.

Određivanje antitela na pankreasna ostrvca se preporučuje kod odraslih osoba sa suspektnim T1DM. Primarno se određuju GAD-antitela, a ako su negativna preporučuju se IA2 antitela i/ili ZNT8, dok se određivanje ICA antitela više ne preporučuje (*Bingley, 2010*). Pacijenti sa kliničkim karakteristikama T1DM kod kojih su pozitivna jedna ili više antitela mogu se smatrati pacijentima sa T1DM i kada ne zahtevaju insulinsku terapiju u trenutku dijagnoze (*Lynam i sar, 2019*). Odsustvo antitela ne isključuje dijagnozu T1DM, pri čemu u beloj evropskoj populaciji mlađoj od 35 godina bez kliničkih karakteristika T2DM ili monogenetskog dijabetesa, dijabetes tipa 1 ostaje najverovatnija dijagnoza, a kod starijih od 35 godina T2DM postaje verovatnija dijagnoza (*Thomas i sar, 2021*). Nakon 3 godine od dijagnoze kod nejasnih slučajeva može se odrediti C-peptid unutar 5 sati nakon obroka. C-peptid veći od 600 pmol/l snažno sugerise T2DM (može se razmotriti ukidanje insulinske terapije), a reklasifikacija tipa dijabetesa na ovaj način zabeležena je kod 11% pacijenata (*Foteinopoulou i sar, 2021*).

Kod mlađih od 35 godina sa negativnim antitelima takođe treba posumnjati na monogeniski dijabetes. On čini 4% svih novodijagnostikovanih pacijenata mlađih od 30 godina, a čak 20% onih koji imaju negativna antitela i očuvanu produkciju C peptida (*Shields i sar, 2017*). Često se misli da T1DM, ali je diferencijalna dijagnoza bitna jer je često moguć prekid insulinske terapije. Monogeniski dijabetes se može uzeti u obzir ako postoje sledeće okolnosti (*Carlsson i sar, 2020*)- mlađi od 35 godina, HbA1c do 7,5% u trenutku dijagnoze, jedan roditelj boluje od DM, specifične karakteristike monogenetskog uzroka dijabetesa (renalne ciste, parcijalna lipodistrofija, gluvoća nasleđena od majke, teška insulinska rezistencija bez gojaznosti).

### **Klinička slika dijabetesa tipa 1**

Najčešći simptomi T1DM su poliurija, polidipsija, polifagija koji zajedno sa malaksalošću, mučninom, zamućenim vidom potiču od same hiperglikemije. Poliurija je

posledica osmotske diureze uzrokovane glikozurijom. Noćna enureza uz prisutnu poliuriju može biti prvi znak dijabetesa kod mlade dece. Polidipsija je posledica hiperosmolarnosti i dehidracije. Zamor i malaksalost mogu biti posledica gubitka mišićne mase u sklopu kataboličkog stanja koje nastaje u uslovima deficita insulina, a sa druge strane mogu biti posledica hipovolemije i hipokalijemije. Grčevi u mišićima mogu biti posledica elektrolitnog disbalansa. Zamućen vid je posledica efekta hiperosmolarnog stanja na sočivo i vitrealnu tečnost. Gubitak telesne težine uprkos normalnom ili pojačanom apetitu posledica je kataboličkog stanja i hipovolemije.

U trenutku dijagnoze simptomi obično postoje nekoliko dana do nekoliko nedelja. Nije neuobičajeno da bolest počne dijabetesnom ketoacidozom.

### **Akutne komplikacije dijabetesa tipa 1**

Akutne metaboličke komplikacije dijabetesa su dijabetesna ketoacidoza, hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje, laktatna acidoza i hipoglikemija.

Dijabetesna ketoacidoza (DKA)- je česta i potencijalno smrtonosna komplikacija T1DM, posebno u vreme postavljanja dijagnoze, dok je u T2DM ređe sreće, kako prilikom dijagnoze, tako i tokom trajanja bolesti (*Ćirić, 2019*). U osnovi DKA je veoma nizak nivo cirkulišućeg insulina i istovremeni porast kontraregulatornih hormona, kao što su glukagon, kortizol, kateholamini i hormon rasta, što vodi kataboličkom stanju u metabolizmu ugljenih hidrata, masti i proteina. Smanjena utilizacija glukoze i povećana sinteza u jetri i bubrezima vodi hiperglikemiji. Lipoliza vodi nastanku ketona, posebno beta-hidroksi butirata, tj. nastanku ketonemije i acidoze, koju pogošavaju dehidracija i elektrolitni disbalans.

DKA je posledica progresivnog gubitka beta ćelijske funkcije kod nedijagnostikovanog T1DM, a kod već dijagnostikovanih pacijenata posledica je propuštanja insulinske terapije, neadekvatnog doziranja insulina tokom infekcije, trauma, stresa ili zbog loše funkcije insulinske pumpe (*Reda, Von Reitzenstein i Dunn, 2007*). U T2DM ketoacidoza nastaje tokom konkomitantne bolesti ili u periodu nastanka insulinske zavisnosti (*Quinn, 2001*).

DKA se definiše kao trijada sledećih parametara: 1) hiperglikemija preko 13,88 mmol/l, 2) venski pH manji od 7,3 i/ili bikarbonati manji od 15 mmol/l, 3) umereno ili jako

povišeni ketoni u serumu ili urinu (*Wolfsdorf i sar, 2014*). Dodatno, pedijatrijski eksperti se slažu da je niži nivo hiperglikemije (preko 11,1 mmol/l) moguć u tzv. euglikemijskoj DKA.

U SAD velika populaciona studija SEARCH for Diabetes in Youth Study pokazala je da 29% pacijenata mlađih od 20 godina ima DKA u trenutku otkrivanja bolesti (*Rewers i sar, 2005*), a brojke ostaju stabilne tokom godina (*Dabelea i sar, 2014*). Kod mladih pacijenata sa novootkrivenim T2DM ketoacidoza se sreće oko 10% sa tendencijom smanjenja (*Rewers i sar, 2005; Dabelea i sar, 2014*). Učestalost DKA kod odraslih pacijenata sa novootkrivenim DM nije poznata. Incidenca DKA kod pacijenata sa poznatim T1DM kreće se od 1-12 epizoda na 100 pacijent-godina (*Rewers i sar, 2002*), pri čemu je manja grupa visoko rizičnih pacijenata sa dugogodišnjim T1DM odgovorna za najveći broj epizoda. Smrtnost od DKA smanjuje se za oko 35% u SAD- od 12,9 na 100000 osoba sa dijabetesom u 2000 na 8,4 na 100000 osoba sa dijabetesom u 2009. godini (*Rewers, 2018*).

Hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje (HHS)- nastaje zbog nedostatka efektivnog dejstva insulina udruženog sa porastom kontraregulatornih hormona, slično kao kod DKA. Ove promene dovode do povećane produkcije glukoze u jetri i bubrezima i smanjenog korišćenja glukoze u perifernim tkivima, što rezultuje hiperglikemijom i promenom osmolarnosti ekstracelularne tečnosti. Glikozurija dovodi do osmotske diureze, gubitka tečnosti, Na, K i ostalih elektrolita. U HHS nivo insulina je nedovoljan za iskorišćavanje glukoze u perifernim tkivima, ali ipak dovoljan da spreči lipolizu i ketogenezu (*American Diabetes Association, 2001*).

HSS se definiše kao ekstremna hiperglikemija (preko 33,3 mmol/l) i serumska osmolalnost preko 320 mOsm/l u odsustvu značajne ketoze i acidoze. Niski nivoi ketona mogu biti prisutni u krvi i urinu (*Kitabchi i Nyenwe, 2006*).

Incidenca HHS je nepoznata. Procenjen broja prijema na bolničko lečenje zbog HHS je niži u odnosu na DKA, smatra se da je HHS odgovorno za manje od 1% svih prijema vezanih za dijabetes, a može porasti do 4% kod pacijenata sa novotkrivenim T2DM (*American Diabetes Association, 2001*). HHS je najčešće precipitirano infekcijom, zatim infarktomiokarda, cerebrovaskularnim inzultom, alkoholom, pankreatitisom, traumom, lekovima itd (*Chu i sar, 2001*). Mortalitet od HHS varira od 5% do 25%, starost i nivo hiperosmolarnosti su najznačajniji prediktori fatalnog ishoda (*Rewers, 2018*).

Laktatna acidoza (LA)- podrazumeva porast laktata preko 5,0 mEq/l sa acidozom (pH niži od 7,3), a bez ketoacidoze. Nema dovoljno podataka o incidenci LA. Reč je o retkoj, ali značajnoj komplikaciji kod obolelih od DM. odgovorna je za 1,2% svih hospitalizacija kod obolelih od dijabetesa (*Rewers, 2018*). Uobičajeni precipitirajući faktori za LA su stanja smanjene oksigenacije, kao što su hipoksemija, šok, sepsa, trovanje ugljen monoksidom, upotreba lekova kao što su fenformin i metformin. Za metformin se smatra da može povećati rizik od LA kod obolelih od dijabetesa, pa je kontraindikovano u stanjima kao što su srčana, respiratorna, bubrežna ili hepatična slabost. Međutim, pokazano je da nema povećanog rizika za LA kod upotrebe metformina u odnosu na druge antidijabetesne lekove (*Salpeter i sar, 2003*). Mortalitet od LA je visok i koreliše sa nivoom laktata.

Hipoglikemija- je najčešća akutna komplikacija u dijabetesu, potencijalno opasna po život. Karakteriše se mnogobrojnim faktorima rizika i kompleksnom patofiziologijom. Između ostalog, osobe sa T1DM imaju ireverzibilni gubitak sekrecije glukagona nakon hipoglikemije, za razliku od drugih stimulusa kada je odgovor očuvan (*Bengtzen i Moller, 2021*). Hipoglikemije su značajna prepreka postizanju optimalne glikemijske kontrole u dijabetesu (*Cryer, 2008*). Hipoglikemije mogu uzrokovati akutne povrede osoba sa dijabetesom ili drugih osoba, npr. ako uzrokuju padove ili saobraćajne nesreće. Hipoglikemije su neprijatne i izazivaju strah kod osoba sa dijabetesom.

Postoje mnogobrojne klasifikacije hipoglikemija. Radna grupa Američke asocijacije za dijabetes (ADA) 2005. definiše hipoglikemije široko, kao svaku epizodu abnormalno niske koncentracije glukoze u serumu koja osobu izlaže potencijalnom riziku (*Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association, 2005*). Prema radnoj grupi, hipoglikemije mogu biti:

- Teška hipoglikemija- zahteva pomoć druge osobe da aktivno administrira ugljene hidrate, glukagon ili pomogne na drugi način. Epizoda može dovesti do ozbiljne neuroglukopenije, napada ili kome. Merenje glikemije ponekad nije moguće u ovakvom događaju, ali neurološki oporavak nakon terapije je dovoljan da potvrdi dijagnozu.
- Dokumentovana simptomatska hipoglikemija- postoje tipični simptomi hipoglikemije i izmerena je glikemija niža od 3,9 mmol/l
- Verovatna simptomatska hipoglikemija- prisutni su simptomi hipoglikemije, ali glikemija nije izmerena

- Asimptomatska hipoglikemija- izmerena je glikemija niža od 3,9 mmol/l, ali nisu prisutni simptomi hipoglikemije
- Relativna hipoglikemija- prisutni su simptomi hipoglikemije, a izmerena je glikemija viša od 3,9 mmol/l.

Nedavno su ADA i EASD su usaglasili stav o dodavanju još jednog, trećeg, nivoa hipoglikemije (klinički značajne hipoglikemije ispod 3,0 mmol/l) uz prethodno označene hipoglikemije ispod 3,9 mmol/l i teške hipoglikemije (*The International Hypoglycaemia Study Group, 2017*), i predloženo je da se ove hipoglikemije (< 3,0 mmol/l) saopštavaju u kliničkim studijama. Prema ovoj podeli, hipoglikemije mogu biti:

- Nivo 1 hipoglikemije- glikemija <3,9 mmol/l i  $\geq 3,0$  mmol/l
- Nivo 2 hipoglikemije- glikemija < 3,0 mmol/l
- Nivo 3 hipoglikemije- ozbiljna epizoda sa izmenjenim mentalnim i/ili fizičkim statusom koja zahteva pomoć druge osobe.

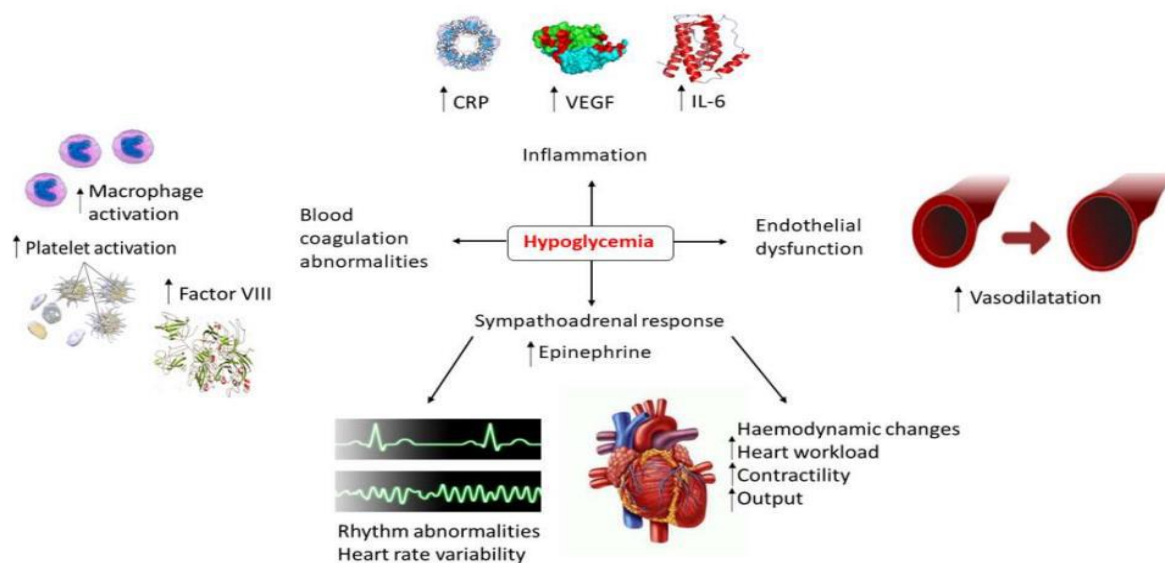
Glikemija od 3,9 mmol/l je prag za neuroendokrini odgovor organizma na pad glikemije kod osoba bez dijabetesa, tj. za sekreciju kontraregulatornih hormona, kao što su glukagon, adrenalin, kortizol, hormon rasta. Oslobođanje ovih hormona dovodi do simptoma kao što su drhtanje, palpitacije, preznajavanje, glad itd (*Cryer, Davis i Shamoan, 2003*). Zato što kod mnogih osoba sa dijabetesom postoji oštećenje kontraregulatornog odgovora na hipoglikemiju ili neprepoznavanje hipoglikemije, izmerena glikemija niža od 3,9 mmol/l ima klinički značaj bez obzira na težinu simptoma. Nivo glikemije 3,0 mmol/l je prag za pojavu neuroglikopenijskih simptoma, kao što su usporene reakcije, usporeno procesuiranje informacija i psihomotorne funkcije, konfuzija, vrtoglavica, tremor, zamućen vid, trnjenje itd (*Ly i sar, 2013*). Pri ovom nivou glikemije dolazi do porasta proinflamatornih i protrombogenih markera (*Joy i sar, 2015*). Na kraju, nivo 3 hipoglikemije podrazumeva ozbiljnu epizodu sa izmenjenim mentalnim i/ili fizičkim statusom koja zahteva pomoć druge osobe, nezavisno od aktuelnog nivoa glikemije.

Neprepoznavanje hipoglikemije se definiše kao pojava neuroglikopenije pre autonomnih simptoma (*de Galan i sar, 2006*) ili kao nemogućnost da se oseti značajan pad glikemije ispod normalnih vrednosti (*Moghissi, Ismail-Beigi i Devine, 2013*). Neprepoznavanje hipoglikemije povećava rizik od teških hipoglikemija šest puta (*Geddes i*

sar, 2008). Neprepoznavanje hipoglikemije se sreće češće kod osoba sa dužim trajanjem dijabetesa, ponavljanim hipoglikemijskim epizodama, intenzivnom terapijom i starije životne dobi (Cryer, 2008). Aberantna glikemijska kontraregulacija i neprepoznavanje hipoglikemije su komponente HAAF (hypoglycaemia-associated autonomic failure) (Martín-Timón i del Canizo-Gomez, 2015).

Incidenca blagih i umerenih hipoglikemija je nepoznata, reč je o čestim događajima koji se ne prepoznaju ni prijavljuju redovno. Teške hipoglikemije se lakše prepoznaju i dokumentuju. Incidenca hipoglikemija kod adolescenata u DCCT studiji iznosi 86 na 100 pacijent-godina kod intenzivno tretiranih pacijenata i 28 na 100 pacijent-godina kod konvencionalno lečenih, incidence kome i napada iznosila je 27 na 100-pacijent godina i 10 na 100 pacijent-godina respektivno (The DCCT Research Group, 1991). U post-DCCT eri mnogobrojne studije su raportirale incidence teških hipoglikemija od 8-19 na 100 pacijent godina (Rewers, 2018). U T2DM incidenca hipoglikemija je niža nego u T1DM, a raste nakon uvođenja insulina u terapiju (UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998). Poseban rizik postoji kod upotrebe sulfonilureja sa dugim dejstvom kod starijih osoba i dugotrajnog dijabetesa. Hipoglikemije su odgovorne za 5,4% svih hospitalizacija pacijenata sa DM (Rewers, 2018).

Hipoglikemije predstavljaju značajan faktor dodatnog mortaliteta pacijenata sa DM (Nishimura i sar, 2001). Iznenadna noćna smrt kod mlađih pacijenata sa T1DM nazvana je “dead-in-bed syndrome”, smatra se da je odgovorna za 6% mortaliteta pacijenata sa DM mlađih od 40 godina (Sovik i Thordason, 1999). Hipoglikemije nivoa 3 povezane su sa mortalitetom u obe grane studije ACCORD (standardna i intenzivna glikemijska kontrola), kao i u studiji ADVANCE (Zoungas i sar, 2010). Teške hipoglikemije su jasan marker visokog rizika za kardiovaskularne događaje (slika 1) i kardiovaskularni mortalitet (Lalić, 2013; Lee i sar, 2018). Sem toga, postoji vrlo značajan psihološki uticaj hipoglikemija na osobu sa dijabetesom, kao što je strah od hipoglikemije i različite promene koje osobe preuzimaju zbog hipoglikemija (The International Hypoglycaemia Study Group, 2019).



Slika 1. Veza između kardiovaskularnih komplikacija i hipoglikemija (Porcellati i sar, 2021)

Postoje studije gde su hipoglikemije asocirane sa kognitivnim poremećajima dece obolele od T1DM, ali sa druge strane, u DCCT intenzivirana insulinska terapija koja dovodi do porasta broja hipoglikemija nije povezana sa kognitivnim slabljenjem u toku studije, niti 18 godina kasnije (*Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications Study Research Group, 2007*), tako da treba uzeti u obzir štetni efekat hiperglikemije na kognitivni status. Kod starijih osoba sa T2DM postoji veza teških hipoglikemija (nivoa 3) i kognitivnog oštećenja (*Punthakee i sar, 2012*).

Postoji jasna veza između pojave teških hipoglikemija i stroge glikemijske kontrole, posebno kod dece i starijih osoba (*Tseng i sar, 2014*). Intenzivna insulinska terapija tako postaje jedan od modifikujućih prediktora za teške hipoglikemije, prepoznatljiva po niskom HbA1c i visokoj dozi insulina (*Rewers i sar, 2002*). Insulinska pumpa kao oblik intenzivirane terapije značajno poboljšava HbA1c bez povećanja rizika od hipoglikemija (*Hasselmann i sar, 2012*). Dodatak kontinuiranog glukoznog monitoringa na insulinsku pumpu dodatno snižava rizik od hipoglikemija (*Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, 2009*).

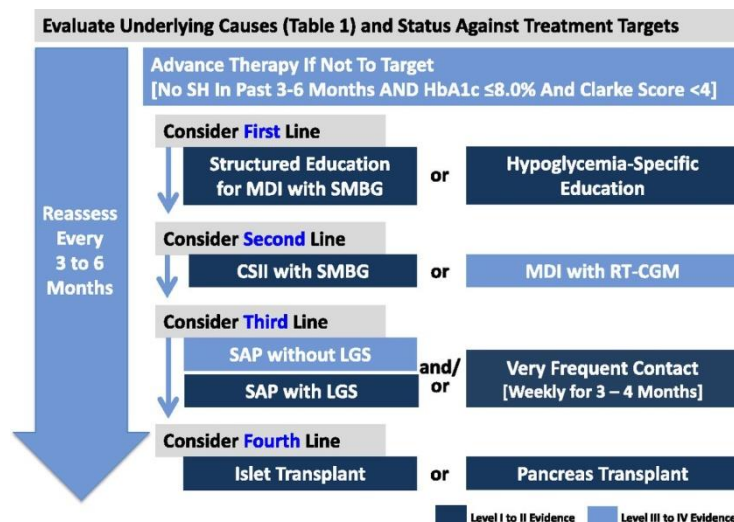
U T1DM najznačajniji prediktori hipoglikemije su uzrast (novorođenčad, adolescenti), muški pol i trajanje dijabetesa (*Rewers, 2018*). Trajanje dijabetesa povećava rizik od hipoglikemija kroz progresivan gubitak glukagonskog odgovora alfa ćelija na hipoglikemiju.

Takođe, postojanje rezidualne funkcije beta ćelija snižava rizik od hipoglikemija (*The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1998*). Ostali faktori rizika su fizička aktivnost, neprepoznavanje hipoglikemija, konzumiranje alkohola. Međutim DCCT je pokazao da se samo 8,5% varijanse pojave teških hipoglikemija može objasniti klasičnim faktorima rizika (*The DCCT Research Group, 1991*). Posebno se mogu razmatrati neadekvatna edukacija o dijabetesu, nizak socioekonomski status, nedostatak osiguranja, nestabilni životni uslovi, bihevioralni faktori i psihijatrijski poremećaji (*Rewers, 2018*). Od medicinskih stanja bitne su i koegzistente autoimune bolesti, hronična bubrežna slabost i trudnoća.

Lečenje hipoglikemije sastoji se od ingestije hrane koja sadrži glukozu, tj. ugljene hidrate pri vrednostima glikemije 3,9 mmol/l i nižim. Standardna preporuka podrazumeva unos 15-20gr ugljenih hidrata, a zatim kontrolu glikemije za 15min i ponavljanje postupka u slučaju da je glikemija još uvek niska. Zatim treba savetovati redovne obroke i kontrole glikemije da bi se sprečila rekurentna pojava hipoglikemije. Upotreba glukagona je indikovana kod osoba koje ne mogu da unesu ugljene hidrate preko usta, a okolina pacijenta treba da bude upoznata sa načinom primene glukagona.

Rekurentne hipoglikemije nivoa 2 ili hipoglikemija nivoa 3 predstavljaju urgentno medicinsko pitanje koje zahteva intervenciju u smislu prilagođavanja terapijskog režima, bihevioralnu intervenciju i upotrebu savremene tehnologije u dijabetesu (*Choudhary i Amiel, 2018*). Prevencija hipoglikemija postiže se poboljšanjem insulinskih formulacija- upotrebom savremenih insulinskih analoga, kao i poboljšanjem tehnoloških rešenja- upotrebom insulinskih pumpi i kontinuiranog glukoznog monitoringa. Značajan korak napred je njihova integracija (sensor-augmented pumps, SAPs i automatizovani closed-loop sistemi) koji predstavljaju uređaje koji automatizuju senzing i isporuku insulina bez intervencije pacijenta (*ASPIRE In-Home Study Group, 2013*). Posebu pažnju treba posvetiti bihevioralnoj intervenciji- intenzivnoj edukaciji, psihosocijalnoj podršci, poboljšanju pristupa medicinskoj nezi, lečenju psihijatrijskih poremećaja (*Svoren i sar, 2007*). Predloženi algoritam za pacijente sa T1DM i problematičnim hipoglikemijama (*Choudhary i sar, 2015*) sadrži prethodno navedene terapijske pristupe (slika 2).





Slika 2. Predloženi algoritam za pacijente sa T1DM i problematičnim hipoglikemijama (*Choudhary i sar, 2015*)

Neprepoznavanje hipoglikemija zahteva relaksaciju glikemijskih ciljeva u periodu od nekoliko nedelja, tj. izbegavanje hipoglikemija, što može dovesti do oporavka kontraregulatornog odgovora i prepoznavanja simptoma hipoglikemije (*Cryer, 2004*).

### Hronične komplikacije dijabetesa tipa 1

Hronične komplikacije dijabetesa dele se na mikrovaskularne (retinopatija, nefropatija i neuropatija) i makrovaskularne (aterosklerotska kardiovaskularna bolest- ishemijska bolest srca, cerebrovaskularna bolest, periferna vaskularna bolest). Skrining na hronične komplikacije dijabetesa treba raditi jednom godišnje pet godina nakon dijagnoze DM tip 1 i odmah nakon dijagnoze DM tip 2.

Mehanizmi nastanka dijabetesnih komplikacija su pre svega indukovani hroničnom hiperglikemijom, izmenjenim katabolizmom lipida, povećanom produkcijom reaktivnih vrsta kiseonika i redukovanom antioksidativnom zaštitom (*Forbes i Cooper, 2013*).

- 1) Poliolski put- Ključni enzimi u poliolskom putu su aldozna reduktaza i sorbitol dehidrogenaza. Hiperglikemija podiže aktivnost enzima aldozna reduktaza koji pretvara glukozu u sorbitol. Intracelularno nakupljanje sorbitola povećava ćelijsko osmotsko oštećenje i pogoršava oksidativni stres. Sorbitol dehidrogenaza na kraju pretvara sorbitol u fruktozu (*Semba i sar, 2014*). Pojačana aktivnost oba enzima troši NADPH koji je neophodan za formiranje smanjenog glutation antioksidantog

kofaktora, čime se pogoršava oksidativni stres (*Brownlee, 2005*). Dodatno, protein kinaza C (PKC) je stimulirana od strane aldozne reduktaze, preko proizvodnje diacilglicerola (*Ramana i sar, 2005*).

- 2) Heksozaminski put- Kada je prisutna hiperglikemija, normalan put glikolize pomera se ka heksozaminskom putu. Ovo dovodi do povećanja oksidativnog stresa proizvodnjom viška uridin- difosfat- N-acetil- glukoamina (UDP-GlcNAc) (*Brownlee, 2005*), što dalje rezultuje pojačanom O-glikozilacijom transkripcionog faktora Sp1. Oštećeni Sp1 stimuliše aktivnost gena koji imaju ulogu u nastanku hroničnih komplikacija. Pokazano je i da Sp1 glikozilacija povećava nivo transformišućeg faktora rasta $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) i inhibitora plazminogen aktivatora 1 (PAI- 1), koji dovode do ekspresije pojedinih gena odgovornih za razvoj angiopatije (*Baudoin i Issad, 2014*), stimulišu aterosklerozu, fibrozu, redukuju diferencijaciju mezangijalnih ćelija (*Edwards i sar, 2008*). Produkcija UDP-GlcNAc remeti normalan glukozni metabolizam proizvodnjom vodonik peroksida, slobodnog radikala koji suprimira ekspresiju gena za glikozni transporter 2, glukokinazu i insulin (*Kaneto i sar, 2001*).
- 3) Aktivacija protein kinaze C (PKC)- Hiperglikemija dovodi do produkcije diacilglicerola, koji aktivira PKC put. PKC put dovodi do prekomerne produkcije angiogenih proteina, kao što je vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), aterogenih proteina, kao što je metilglioksal (MGO), kao i drugih proteina, kao što su TGF- $\beta$ 1, fibronektin, nuklearni faktor Kappa B, PAI-1 itd. PKC promovise abnormalnu vaskularnu permeabilnost, hipoksiju, indukuje proinflamatorne gene, insulinsku rezistenciju, a redukuje antiaterosklerotske elemente (*Das Evcimen i King, 2007*).
- 4) Pojačano stvaranje završnih produkata glikacije (advanced glycation-end products, AGEs)- hronična hiperglikemija dovodi do produkcije reaktivnih dikarbonilnih jedinjenja kao što je metilglioksal (MGO) koji se vezuje za proteine i formira tzv. završne produkte glikacije (AGEs). Akumulacija AGEs u ćelijama remeti normalan metabolizam i ekspresiju gena. Širenje AGEs u ekstracelularnom matriksu remeti signalne procese i može dovesti do njihovog vezivanja za receptore (*Ramasamy, Yan i Schmidt, 2007*). Preveliko vezivanje AGEs za receptore indukuje ekspresiju nuklearnog faktora Kappa B koji aktivira metaboličke kaskade za proizvodnju inflamatornih faktora uključujući tumor

necrosis factor- TNF i različite interleukine koji vode ka ćelijskoj smrti (*Goldin i sar, 2006*). Vezivanje AGEs za receptore pogoršava oksidativni stres kroz povećanu produkciju reaktivnih vrsta kiseonika (ROS) (*Vincent i sar, 2007*).

- 5) Oksidativni stres- hronična hiperglikemija dovodi do ekscesivne produkcije ROS i oksidativnog stresa, što je uglavnom praćeno i redukovanim protektivnim antioksidativnim sistemom. Na taj način povećana produkcija ROS prevazilazi odbrambene mogućnosti organizma. Protektivni antioksidativni sistem čine enzimi kao što su glutathion-peroksidaza, katalaza i superoksid dismutaza, kao i neenzimski molekuli, kao što su beta-karoten, glutathion, redukovani glutathion, flavonoidi, bilirubin, vitamin E, vitamin C. Redukovani antioksidativni sistem čini DNK, proteine i lipide vulnerabilnim na destvo oksidativnog stresa. Pokazano je i oštećenje mitohondrija pod dejstvom slobodnih radikala, što vodi ubrzanoj ćelijskoj smrti.

Dijabetesna retinopatija (DR)- predstavlja spektar promena unutar retine, čini vodeći uzrok slepila kod odraslih osoba starosti 20-74 godine (*Hirai i sar, 2011*). DR podrazumeva promene u vaskularnoj permeabilnosti, kapilarne mikroaneurizme, kapilarnu degeneraciju i ekscesivno formiranje novih krvnih sudova (neovaskularizaciju), takođe je prisutna i disfunkcija neuralne retine.

Klinički, DR se deli na neproliferativnu i proliferativnu. U ranoj fazi, hiperglikemija izaziva smrt intramuralnih pericita i zadebljanje bazalne membrane, čime se menja integritet krvnih sudova retina i njihova permeabilnost (*Frank, 2004*). U ovoj fazi nema simptoma vizuelnog oštećenja. Degeneracija i okluzija kapilara ukazuje na napredovanje bolesti, rezultat je ishemije i posledičnog oslobađanje angiogenetskih faktora. Ovo vodi progresiji ka proliferativnoj fazi bolesti gde neovaskularizacija i nakupljanje tečnosti unutar retine (makularni edem) dovode do oštećenja vida. U težim slučajevima može postojati krvarenje, distorzija retine i razvoj fibrovaskularne membrane koji vode odvajanju retine (*Frank, 2004*).

Godišnji skrining na DR podrazumeva pregled oćnog dna sa dilatiranim zenicama, takođe retinalna fotografija može biti adekvatna skrining metoda. Zbog povećanog rizika od progresije retinopatije tokom trudnoće, potreban je pregled pre trudnoće ili u prvom trimestru, zatim tokom svakog trimestra i tokom prve godine nakon porođaja. Sem regulacije glikemije i krvnog pritiska, postoje efikasni tretmani za DR, kao što su laser fotokoagulacija,

antagonisti VEGF (vascular endothelial growth factor) i vitrektomija (*American Diabetes Association, 2019b*).

Dijabetesna nefropatija- je vodeći uzrok terminalne bubrežne insuficijencije u zapadnim zemljama (*Gilbertson i sar, 2005*). Klinički, karakteriše se razvojem proteinurije i opadanjem brzine glomerulske filtracije tokom dužeg vremenskog perioda. Bubrežna bolest je faktor rizika za kardiovaskularne bolesti (*Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, 2010*), a hipertenzija i loša glikemijska kontrola obično prethode nastanku bubežnog oštećenja (*UKPDS 38 UK Prospective Diabetes Study Group, 1998*).

Faze razvoja dijabetesne nefropatije su: 1) faza glomerulske hiperfiltracije, 2) faza normoalbuminurije, 3) faza mikroalbuminurije (30-300 mg/24h), 4) faza manifestne proteinurije, 5) faza bubrežne insuficijencije. (*Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, 2012*).

Nastanak i razvoj dijabetesne nefropatije su veoma kompleksni, uzevši u obzir široki spektar ćelijskih populacija u bubregu i mnogobrojne fiziološke uloge bubrega. U ranoj fazi javljaju se hemodinamske promene, tj. glomerulska hiperfiltracija, za koju se smatralo da doprinosi oštećenju glomerula i daljoj progresiji bolesti (*O'Bryan i Hostetter, 1997*). Hemodinamske promene su posledica promene metaboličkog miljea, oslobađanja vazoaktivnih faktora, alteracija u signalnoj transdukciji i oštećenja glomerulskih arteriola. Pojava proteinurije reflektuje oštećenje glomerulske filtracione barijere, uključujući i oštećenje podocita.

Bubreg u početnoj fazi podleže značajnoj hipertrofiji, koja postoji unutar glomerula (ekspanzija mezangijalnih ćelija, zadebljanje glomerulske bazalne membrane), ali se pre svega odnosi na rast proksimalnih tubula (*Vallon, Blantz i Thomson, 2003*). Posledica hipertrofije tubula je povećana reapsorpcija filtrata, što ubrzava glomerulsku filtraciju (GFR), što dovodi i do veće filtracije glukoze, aminokiselina, masnih kiselina, faktora rasta i citokina, koji dovode do aktivacije patofizioloških puteva kao što su redoks poremećaji, inflamacija i fibroza i progresivnog bubrežnog oštećenja.

Godišnji skrining podrazumeva određivanje mikroalbuminurije i brzine glomerulske filtracije (eGFR, estimated glomerular filtration rate). Da bi se redukovao rizik ili usporila progresija hronične bubrežne slabosti potrebna je optimizacija glikoregulacije i krvnog pritiska. Najznačajniji terapijski pristup čine lekovi koji utiču na renin-angiotenzin aldosteron

sistem (RAAS), gde spadaju inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE inhibitori) i blokatori angiotenzin II receptora (ARB). Unos proteina u hroničnoj bubrežnoj insuficijenciji treba redukovati na 0,8gr/kg/dan. Kada je eGFR niža od 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> treba početi pripreme za terapiju zamene bubrežne funkcije (*American Diabetes Association, 2019b*).

Dijabetesna neuropatija (DN)- Više od polovine pacijenata obolelih od DM razvije neuropatiju, a rizik za amputaciju ekstremiteta dostiže u pojedinim populacijama do 15% (*Abbott i sar, 2011*). Dijabetesna neuropatija može zahvatiti somatski ili autonomni periferni sistem. Senzorna ili senzomotorna periferna neuropatija povećava rizik za nastanak ulceracija stopala i amputacije (*Boulton, 2005*). Autonomna neuropatija može dovesti do različitih kliničkih ispoljavanja. Kardiovaskularna autonomna neuropatija (CAN, cardiac autonomic neuropathy) predstavlja nezavisan kardiovaskularni faktor rizika (*Waldfogel i sar, 2017*). U ranoj fazi je asimptomatska i može se otkriti smanjenom varijabilnošću srčane frekvencije kod dubokog disanja, a kasnije se ispoljava tahikardijom u miru (preko 100 otkucaja/min) i ortostatskom hipotenzijom (pad sistolnog ili dijastolnog pritiska za više od 20, odnosno 10 mmHg prilikom ustajanja). Disfunkcija digestivnog sistema (*Rodrigues i Motta, 2012*) može se ispoljiti kao gastropareza (usporeno prežnjenje želuca), koje dovodi do osećaja rane sitosti, nadutosti, mučnine, povraćanja, abdominalnog bola ili kao dijabetesna enteropatija (konstipacija ili dijareja, fekalna inkontinencija). Eretilna disfunkcija nastaje usled autonomne neuropatije, ali uključuje i poremećaj cirkulacije, hormonske promene, psihološke uticaje (*Hamdan i Al Matubsi, 2009*). U sklopu autonomne neuropatije mogu se javiti i neurogena mokraćna bešika, sudomotorna disfunkcija (pojačano ili smanjeno znojenje), neprepoznavanje hipoglikemije. Treba razmotriti i druge potencijalne uzroke neuropatije, sem dijabetesa, kao što su- alkohol, hemoterapija, deficit vitamina B12, hipotireoza, bubrežna slabost, pojedini maligniteti (multipli mijelom, karcinom bubrega), pojedine infekcije (HIV), vaskulitis itd (*Freeman, 2009*)

Hronična hiperglikemija i posledično aktivirani poliolski put, zajedno sa redukovanim protokom krvi kroz endoneuralno tkivo, dovode od redukovane sinteze azot-oksida (NO) i disfunkcije Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATP-aze (*Edwards i sar, 2008*). Dodatno, regeneracija nervnih ćelija je znatno narušena zbog inhibicije IGF (insulin-like growth factor). Aktivacija poliolskog puta snižava NADPH koji je neophodan za aktivaciju glutation reduktaze, aldozne reduktaze i endotelne NO sintaze, što sve vodi pogoršanju oksidativnog stresa i neurodegeneraciji. Celularnoj degradaciji doprinosi i porast intraneuralnog sorbitola (*Hotta i sar, 2012*).

Glikacija proteina unutar ćelija destabilizuje citoskelet, usporava aksonalni transport i nervne impulse, dok sa druge ubrzava neurodegeneraciju (*Singh i sar, 2014; Millecamps i Julien, 2013*).

Godišnji skrining na DN zahteva ispitivanje bolnog, temperaturnog, vibracionog senzibiliteta, pregled 10-gramskim monofilamentom i pažljivo ispitivanje simptoma i znakova autonomne neuropatije (*American Diabetes Association, 2019b*).

Stroga glikemijska kontrola efektivno odlaže ili sprečava DN u DM tipa 1 (*Diabetes Control and Complications Trial /Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group, 2010*), dok su dokazi slabiji u DM tipa 2 (*Callaghan i sar, 2012*). Neuropatski bol zahteva farmakoterapiju, kao što su pregabalin, gababentin, duloksetin, tapentadol, triciklični antidepresivi (*American Diabetes Association, 2019b*). Posebni oblici autonomne neuropatije zahtevaju dodatnu specifičnu terapiju.

Dijabetesno stopalo i otežano zarastanje rana- Dijabetesno stopalo je rezultat vaskularnih i neuroloških komplikacija dijabetesa (*Tahergorabi i Khazaei, 2012*). Dijabetesna neuropatija dovodi do povećane učestalosti trauma stopala usled smanjene propriocepcije i smanjene bolne osetljivosti. Prisutna ishemija otežava zarastanje rane i olakšava nastanak superponirane infekcije (*Pendsey, 2010*). Dugotrajni nezarastajući ulkusi su podloga za amputaciju stopala. Sve faze i mnogobrojni faktori kompleksnog procesa zarastanja rane su oštećeni u dijabetesu, uključujući inflamaciju, proliferaciju, angiogenezu, apoptozu, smanjenu hemotaksu i formiranje matriksa, narušen antioksidativni sistem, bakterijsku rezistenciju itd (*Le i sar, 2011*).

Godišnji skrining podrazumeva detaljan pregled stopala i evaluaciju svih faktora rizika za nastanak ulkusa i amputacije, a kod pacijenata sa gubitkom senzibiliteta ili prethodnom amputacijom na svakoj viziti. Treba dobiti podatke o prethodnim ulceracijama, amputacijama, Charcot-ov stopalu, angioplastici, pušenju, retinopatiji, nefropatiji, aktuelnim simptomima neuropatije, dok pregled podrazumeva inspekciju kože i deformiteta stopala, neurološki pregled, ispitivanje perifernih pulseva (*American Diabetes Association, 2019b*).

Makrovaskularne komplikacije- Hiperglikemija kao glavna manifestacija dijabetesa oštećuje strukturu i funkciju mnogih tkiva i organa, a posebno vaskularnog sistema. Oštećenje endotelnih ćelija u makrovaskularnim komplikacijama ima više indukujućih faktora, uključujući hiperglikemiju, metilglioksal (MGO, methylglyoxal), lipide, inflamaciju,

hipofibrinolitičko stanje (*Lalić i sar, 2015*). DM je takođe povezan sa ekscisivnom proizvodnjom reaktivnih vrsta kiseonika (ROS, reactive oxygen species) koji indukuju vazokonstrikciju, ubranu lipidnu peroksidaciju i inflamatornu reakciju što sve dovodi do ateroskleroze (*Stirban, Rosen i Tschoepe, 2008*).

Ateroskleroza je proces povećanog lipidnog deponovanja, posebno LDL partikula, u subendotelnom sloju velikih arterija. Proces ateroskleroze je izraženiji kod pacijenata sa DM u odnosu na pacijente bez DM (*Di Marzio i sar, 2006*). Ishemijska bolest srca, cerebrovaskularna bolest i periferna arterijska bolest su manifestacije aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease) i predstavljaju vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata sa dijabetesom (*American Diabetes Association, 2018*). Srčana insuficijencija je drugi bitan uzrok morbiditeta i mortaliteta, a hospitalizacije zbog srčane insuficijencije su dva puta češće kod pacijenata sa dijabetesom u odnosu na one bez dijabetesa (*Cavender i sar, 2015*). Pacijenti sa DM mogu imati srčanu slabost sa očuvanom ejekcionom frakcijom (HFpEF) ili srčanu slabost sa redukovanom ejekcionom frakcijom (HFrEF). Dijabetesna kardiomiopatija je posebna komplikacija koja podrazumeva oboljenje miokarda, karakteriše se dijastolnom disfunkcijom leve komore, kod izostanka ishemijske bolesti, arterijske hipertenzije ili drugog kardiovaskularnog događaja (*Bell, 2003*). U osnovi je dugotrajna hiperglikemija, koja aktivira protein kinazu C, što dovodi do nekroze i fibroze miokarda. Hiperglikemija takođe dovodi do porasta slobodnih radikala koji pogoršavaju funkciju endotela, smanjuju koncentraciju azot monoksida i izazivaju zapaljensku reakciju miokarda (*Nancy i sar, 2013*).

Višak mortaliteta i KV morbiditeta kod mladih odraslih sa T1DM pokazan je u studiji baziranoj na švedskom nacionalnom registru dijabetesa kao i zavisnost ovih parametara od uzrasta u kome je T1DM dijagnostikovao (*Rawshani i sar, 2018*). Najznačajniji prediktor mortaliteta i kardiovaskularnih ishoda u T1DM je HbA1c, a zatim albuminurija, trajanje dijabetesa, sistolni krvni pritisak i nivo LDL holesterola (*Rawshani i sar, 2019*).

Trenutna paradigma prevencije i lečenja kardiovaskularnih komplikacija zahteva agresivan pristup svim faktorima rizika istovremeno. Postoje studije koje potvrđuju efikasnost ovakvog pristupa, tj. dolazi do opadanja desetogodišnjeg kardiovaskularnog rizika kod odraslih pacijenata sa DM u SAD (*National Kidney Foundation, 2013*). U prevenciji i lečenju kardiovaskularnih komplikacija potrebno je evaluacija faktora rizika najmanje

jednom godišnje kod svih pacijenata (gojaznost, hipertenzija, dislipidemija, pušenje) i njihov tretman u skladu sa aktuelnim vodičima (*American Diabetes Association, 2019*).

### **1.7. Procena glikemijske kontrole**

Glikemijska kontrola se primarno ocenjuje preko analize glikozilisanog hemoglobina (HbA1c). Samokontrola glikemije od strane pacijenta (self-monitoring of blood glucose, SMBG) može biti od koristi u podešavanju doze medikacije, posebno insulina. Kontinuirani glukozni monitoring (continuous glucose monitoring, CGM) takođe ima značajnu ulogu u proceni efikasnosti i bezbednosti lečenja, pre svega kod pacijenata sa T1DM.

#### **Hemoglobin A1c (HbA1c)**

HbA1c reflektuje prosečnu glikemiju u prethodna tri meseca. Ima snažnu prediktivnu vrednost za komplikacije dijabetesa (*Stratton i sar, 2000*). Merenje HbA1c radi se rutinski kod svih pacijenata, prilikom dijagnoze DM, kao i tokom daljeg praćenja. Određivanje HbA1c na tri meseca otkriva da li su ispunjeni terapijski ciljevi za datog pacijenta. Frekvencija određivanja HbA1c zavisi od kliničke situacije, terapijskog režima i procene lekara. Kod pacijenata sa T2DM sa stabilnim glikemijama dovoljna je kontrola HbA1c na 6 meseci, dok je kod nestabilnih ili intenzivno tretiranih pacijenata (npr. trudnice sa T1DM) potrebno testiranje u kraćim periodima od 3 meseca (*American Diabetes Association, 2019d*).

Ograničenja HbA1c odnose se na različita stanja koja utiču na promet eritrocita (hemolitička i druge anemije, deficit glukozo-6-fosfat dehidrogenaze, nedavne transfuzije, upotreba lekova koji stimulišu eritropoezu, terminalna bubrežna insuficijencija, trudnoća). Takođe, varijante hemoglobina treba uzeti u obzir kada nema korelacije HbA1c i SMBG pacijenta. Postoje određene rasne razlike u smislu da je rezultat HbA1c veći za istu prosečnu glikemiju kod Afroamerikanaca u odnosu na belce (*Bergenstal i sar, 2017*), a navedena studija je pokazala razlike do 4,4 mmol/l u prosečnoj glikemiji za isti HbA1c. Postoje i drugi parametri za procenu prosečne glikemije, kao što su fruktozamin i 1,5- anhidroglucitol, ali njihova translacija u prosečnu glikemiju i prognostički značaj nisu dovoljno jasni kao kod HbA1c. Korelacija prosečne glikemije i HbA1c prema ADAG (*Nathan i sar, 2008*) studiji je dovoljno jaka ( $r=0,92$ ) da opravdava raportiranje procenjene prosečne glikemije (estimated



average glucose, eAG) od strane laboratorije pored rezultata HbA1c. Određena varijabilnost u odnosu prosečne glikemije i HbA1c može postojati između različitih osoba, ali generalno odnos prosečne glikemije i HbA1c kod datog pojedinca koreliše tokom vremena (*Beck i sar, 2017a*). U ovoj studiji sa 387 ispitanika gde je prosečna glikemije određena CGM-om pokazano je da HbA1c može potceniti ili preceniti prosečnu glikemiju pacijenta, pa je sugerisano da CGM može značajno doprineti optimizaciji terapije.

HbA1c nije mera glikemijske varijabilnosti niti hipoglikemija. HbA1c ne reflektuje brze dnevne promene glikemije niti povišena vrednost HbA1c ukazuje na koji način treba korigovati terapijski režim (*Danne i sar, 2017*). Kod pacijenata sa izraženom varijabilnošću glikemije, kao što su pacijenti sa T1DM ili pacijenti sa T2DM i izraženim deficitom insulina, glikemijska kontrola se najbolje procenjuje kombinacijom SMBG ili CGM sa HbA1c (*American Diabetes Association, 2019d*).

Predložena ciljna vrednost HbA1c za prosečnog odraslog pacijenta je <7% (*Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, 2012*). Može se predložiti stroži cilj (<6,5%) za pojedine pacijente pod uslovom da se može postići bez značajnog porasta hipoglikemija ili drugih neželjenih efekata terapije. Odgovarajući pacijenti za stroži cilj su oni sa kraćim trajanjem dijabetesa, pacijenti sa T2DM na HDR ili metforminu, dug očekivani životni vek, odsustvo kardiovaskularne bolesti. Manje strog cilj (< 8%) može se postaviti kod pacijenata sa teškim hipoglikemijskim epizodama, kratkim očekivanim životnim vekom, izraženim mikro i makrovaskularnim komplikacijama, izraženim komorbiditetima ili kod pacijenata sa dugim trajanjem DM kod kojih se teško postiže cilj uprkos adekvatnoj edukaciji, monitoringu i terapiji multiplim agensima (*American Diabetes Association, 2019d*).

Ciljne vrednosti glikemije za prosečnog odraslog pacijenta koje korelišu sa rezultatom HbA1c <7% su 4,4-7,2 mmol/l (glikemija našte) i <10 mmol/l (postprandijalni pik). Pitanje značaja određivanja postprandijalne glikemije je kompleksno. Pojedine epidemiološke studije ukazale su na vezu postprandijalne hiperglikemije i povišenog kardiovaskularnog rizika, ali intervencijske studije nisu potvrdile da je postprandijalna hiperglikemija faktor rizika nezavisno od HbA1c (*Raz i sar, 2009*). Stoga je racionalno da se pitanje postprandijalnih glikemija postavi kod pacijenata koji imaju uredne vrednosti glikemije pre obroka, ali ne postižu ciljnu vrednost HbA1c.

Postoji jasna veza između HbA1c i mikrovaskularnih komplikacija. DCCT studija sa pacijentima obolelim od T1DM (*Diabetes Control and Complications Trial, 1993*) upoređivala je intenzivnu (HbA1c oko 7%) i standardnu glikemijsku kontrolu (HbA1c oko 9%) i pokazala da bolja glikemijska kontrola redukuje za 50-76% nastanak i razvoj mikrovaskularnih komplikacija (retinopatija, nefropatija, neuropatija). Dalje praćenje ovih pacijenata u EDIC studiji potvrdilo je postojanje mikrovaskularnih benefita i nakon dve decenije, uprkos činjenici da se razlika u glikemijskoj kontroli između grupa izgubila (*Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group, 2015*). UKPSD studija sa T2DM pacijentima pokazala je da intenzivna glikemijska kontrola kod pacijenata sa kratkim trajanjem T2DM značajno redukuje mikrovaskularne komplikacije (*UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998*), a dugotrajno praćenje pokazuje da se ovaj efekat održava (*Holman i sar, 2008*). Epidemiološka analiza studija DCCT i UKPDS pokazuje da se najveći broj komplikacija može sprečiti popravljnjem glikemijske kontrole veoma loše regulisanih pacijenata do prihvatljive/dobre kontrole. Dalje snižavanje HbA1c od 7% na 6% dovodi do daljeg sniženja rizika od mikrovaskularnih komplikacija, ali je apsolutna redukcija rizika mala, a rizik od hipoglikemija značajno veći, što može da nadjača pozitivan efekat na komplikacije.

Što se tiče veze HbA1c i makrovaskularnih komplikacija, postoje dokazi o kardiovaskularnom benefitu intenzivne glikemijske kontrole sprovedene rano u T1DM. U toku DCCT postojao je trend prema nižem KV riziku kod pacijenata sa intenzivnom kontrolom, a u EDIC studiji ovi pacijenti su imali 57% niži rizik za nefatalni infarkt miokarda, šlog i kardiovaskularnu smrt (*Nathan i sar, 2005*), dok je ukupna smrtnost bila skromno redukovana. Tokom UKPDS studije sa pacijentima obolelim od T2DM postojala je redukcija kardiovaskularnih događaja od 16% koja nije dostigla statističku značajnost u grupi intenzivno tretiranih pacijenata, ali nakon desetogodišnjeg praćenja postoji značajna redukcija infarkta miokarda (15% u grupi sa sulfonilurejom i insulinom, 33% u grupi sa metforminom), kao i ukupne smrtnosti (13% i 27%) (*Holman i sar, 2008*). Studije ACCORD, ADVANCE i VADT nisu pokazale značajnu redukciju kardiovaskularnih ishoda intenzivnom glikemijskom kontrolom, pri čemu su učesnici praćeni kraće (3,5- 5,6 godina), bili su stariji i imali duže trajanje T2DM u odnosu na UKPDS (*Skyler i sar, 2009*). Studija ACCORD je ranije prekinuta zbog porasta ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta u grupi sa intenzivnom kontrolom glikemije (*Gerstein i sar, 2008*). Produženo praćenje u ADVANCE

studiji nije pokazalo kardiovaskularni benefit (*Zoungas i sar, 2014*). Desetogodišnje praćenje u VADT studiji pokazalo je redukciju kardiovaskularnih događaja, ali ne i kardiovaskularne smrtnosti i ukupne smrtnosti, sa uočenom heterogenošću efekta na mortalitet u različitim grupama pacijenata (*Hayward i sar, 2015*). Uzevšu u obzir rezultate ovih studija, kao i činjenicu da su teške hipoglikemije značajan marker kardiovaskularnog rizika i smrtnosti (*Lee i sar, 2018*), potrebno je sve učiniti u prevenciji hipoglikemija i ne pokušavati agresivno sniženje HbA1c kod pacijenata gde se to ne može postići bezbedno (*American Diabetes Association, 2019d*).

### **Samokontrola glikemije (SMBG, self-monitoring of blood glucose)**

Samokontrola glikemije je integralni deo terapije pacijenata koji primaju insulin. SMBG omogućava pacijentima da evaluiraju postignuti odgovor na terapiju i procene da li su postignuti terapijski ciljevi. Koristeći rezultate samokontrole može se podešavati medikacija, sprečiti hipoglikemija, uspešnije voditi medicinska nutritivna terapija i fizička aktivnost. Sprovođenje SMBG na strukturisan način poboljšava kontrolu dijabetesa (*Lalić i sar, 2012*). Postoji snažna korelacije između učestalost primene SMBG i sniženja HbA1c (*Miller i sar, 2013*). Pacijente treba obučiti da podatke dobijene samokontrolom primene da bi prilagodili obroke, fizičku aktivnost i farmakoterapiju u cilju postizanja željenih ciljeva. Kod svakog pacijenta treba proveriti tehniku korišćenja SMBG, frekvencu korišćenja SMBG, kao i sposobnost da se dobijeni rezultati primene u praksi (*Grant i sar, 2015*).

Pacijenti na intenzivnim insulinskim režimima (IIT I CSII) trebalo bi da proveravaju glikemiju pre obroka i užina, pre spavanja, pre fizičke aktivnosti, povremeno postprandijalno, kod sumnje na hipoglikemiju i nakon tretiranja hipoglikemije, pre kritičnih aktivnosti, kao što je vožnja (*American Diabetes Association, 2019d*). Broj dnevnih samokontrola može iznositi i 6-10 zavisno od individualnih potreba. Baza podataka sa 27000 dece i adolescenata sa T1DM pokazuje sniženje HbA1c za 0,2% sa svakim dodatnom proverom glikemije dnevno, kao i smanjenje akutnih komplikacija (*Ziegler i sar, 2011*). Nema dovoljno dokaza o značaju SMBG kod manje intenzivnih insulinskih režima, ali poznato je da kod primene bazalnog insulina u T2DM merenje jutarnje glikemije i titracija doze snižavaju HbA1c (*Garber, 2014*). SMBG kod pacijenata na oralnoj terapiji za T2DM je verovatno od ograničenog značaja. Međutim, SMBG pruža uvid pacijentima u efekte dijeta, fizičke aktivnosti i medikacije, olakšava procenu i lečenje hipoglikemija, kao i procenu hiperglikemija kod interkurentne

bolesti (*American Diabetes Association, 2019d*). Redukcija HbA1c je bila veća u studijama gde je SMBG primenjen na strukturisan način i korišćen za podešavanje doze medikacije (*Mannucci i sar, 2018; Lalić i sar, 2017*).

### **Kontinuirani glukozni monitoring (CGM, continuous glucose monitoring)**

CGM meri glukozu u intersticijskoj tečnosti (koja dobro koreliše sa plazma glukozom). Postoje dva osnovna tipa CGM uređaja: 1) CGM uređaji koji su vlasništvo korisnika, prikazuju podatke pacijentu (unblinded), namenjeni su čestu/kontinuiranu upotrebu, tu spadaju rtCGM (real time CGM) i isCGM (intermittently scanned CGM) i 2) CGM uređaji koji su vlasništvo klinika i koriste se na klinikama, pacijent ima ili nema uvid u podatke tokom nošenja CGM (blinded/unblinded) (*American Diabetes Association, 2022*). Pojedini CGM uređaji zahtevaju proveru glikemije na glukometru pre donošenja terapijske odluke, dok za druge to nije potrebno. U tabeli 6 prikazane su definicije pojedinih CGM uređaja.

Tabela 6. CGM uređaji (*American Diabetes Association, 2022*)

Real time CGM (rtCGM), CGM u realnom vremenu	CGM uređaji koji mere i čuvaju nivo glukoze glikemiju kontinuirano i bez podsticaja
Intermittently scanned CGM (isCGM), CGM za povremeno skeniranje sa ili bez alarma	CGM uređaji koji mere glikemiju kontinuirano, ali zahtevaju skeniranje radi čuvanja nivoa glikemije
Professional CGM, profesionalni CGM	CGM uređaji koji se postavljaju na klinikama, za skidanje podataka potreban je čitač koji je u vlasništvu klinike, nakon čega se vrši analiza podataka

Obilje podataka koje obezbeđuju CGM uređaji daje nove mogućnosti za analizu podataka i pruža dodatne informacije koje mogu pomoći dostizanju glikemijskih ciljeva. Mnogobrojni parametri za analizu su predloženi, između ostalih: 1) prosečna glikemija, 2) procenat vremena u željenom opsegu glikemije (Time in Range, TIR) 3,9-9,9 mmol/l, 3) procenat vremena u hipoglikemiji (<3,9 mmol/l), 4) procenat vremena u hiperglikemiji (> 9,9 mmol/l) (*Danne i sar, 2017*). Interpretaciju podataka mogu olakšati standardizovani raporti sa vizuelnim prikazima kao što je ambulatorni glukozni profil (*Danne i sar, 2017*). Dodatno, može se uspostaviti korelacija HbA1c i srednje vrednosti glikemije na CGM. Procenjeni A1c

(eA1c, estimated A1c) je procena istovremeno laboratorijski izmerenog HbA1c koja se dobija iz srednje glikemije izmerene uz pomoć CGM-a ili SMBG-a uz pomoć formule. Nedavno je predloženo ime GMI (glucose management indicator) za ovaj parametar i nova formula za izračunavanje (*Bergenstal i sar, 2018*).

CGM uređaji su se dugo koristili bez jasno preciziranih glikemijskih ciljeva kojima treba da teže pacijenti i medicinski profesionalci, što je značajno otežavalo njihovu upotrebu. Februara 2017. na kongresu ATTD (the Advanced Technologies & Treatments for Diabetes) panel eksperata je predložio 14 parametara koje treba pratiti na CGM-u (*Danne i sar, 2017*). Februara 2019. na kongresu ATTD sazvan je međunarodni panel lekara, istraživača i osoba sa dijabetesom koji su eksperti u oblasti CGM koji su predložili konsenzus o kliničkim ciljevima u interpretaciji podataka sa CGM (*Battelino i sar, 2019*). Predloženo je ukupno 10 parametara (tabela 7).

Tabela 7. Standardizovana CGM metrika za kliničku praksu (*Battelino i sar, 2019*)

- Upotreba CGM-a u danima- **preporučuje se 14**
- Procenat vremena u kome je CGM aktivan- **preporučuje se 70%**  
podataka u toku 14 dana
- Prosečna glukoza
- GMI (glucose management indicator)
- Glikemijska varijabilnost (%CV)- **cilj < 36%**
- Vreme iznad opsega (Time above range, TAR), % očitavanja i vremena preko 13,9 mmol/l = **hiperglikemija nivo 2**
- Vreme iznad opsega (Time above range, TAR), % očitavanja i vremena 10,1-13,9 mmol/l= **hiperglikemija nivo 1**
- Vreme u opsegu (Time in range, TIR), % očitavanja i vremena 3,9-10,0 mmol/l= **vreme u željenom u opsegu**
- Vreme ispod opsega (Time below range, TBR), % očitavanja i vremena 3,0-3,8 mmol/l= **hipoglikemija nivo 1**
- Vreme ispod opsega (Time below range, TBR), % očitavanja i vremena < 3,0 mmol/l= **hipoglikemija nivo 2**

Tri ključna parametra na CGM-u su vreme u opsegu (Time in Range, TIR), vreme ispod opsega (Time below range, TBR) i vreme iznad opsega (Time above range, TAR). TIR je mera kratkoročne/srednjeročne glikemijske kontrole, na njega se reflektuju svi faktori koji utiču na dnevni profil glikemije, lako se prati i vizuelizuje, pacijenti ga lako razumeju. Postoje podaci o vezi TIR i dijabetesnih komplikacija (*Lu i sar, 2018*). TIR može poslužiti za

procenu svih terapijskih režima. Povećanje TIR-a za 5% ka terapijskom cilju ima klinički značaj, a svi ciljevi moraju biti individualizovani i usaglašeni sa pacijentom (*Dovc i Battelino, 2021*).

Primarni cilj za efikasnu i bezbednu glikemijsku kontrolu je povećati TIR i smanjiti TBR (*Battelino i sar, 2019*). Ekspertska grupa je postavila individualne ciljeve za različite grupe pacijenata (tabele 8 i 9). Analiza četiri randomizovane studije sa 545 odraslih pacijenata sa T1DM pokazale su jaku korelaciju TIR sa HbA1c- TIR 70% odgovara HbA1c 7%, TIR 50% odgovara HbA1c 8%, porast TIR za 10% dovodi do smanjenja HbA1c za 0,5% (*Beck i sar, 2019*). Slične asocijacije nađene su u analizi 18 randomizovanih studija sa oko 2500 pacijenata sa T1DM i T2DM (*Vigersky i McMahan, 2019*).

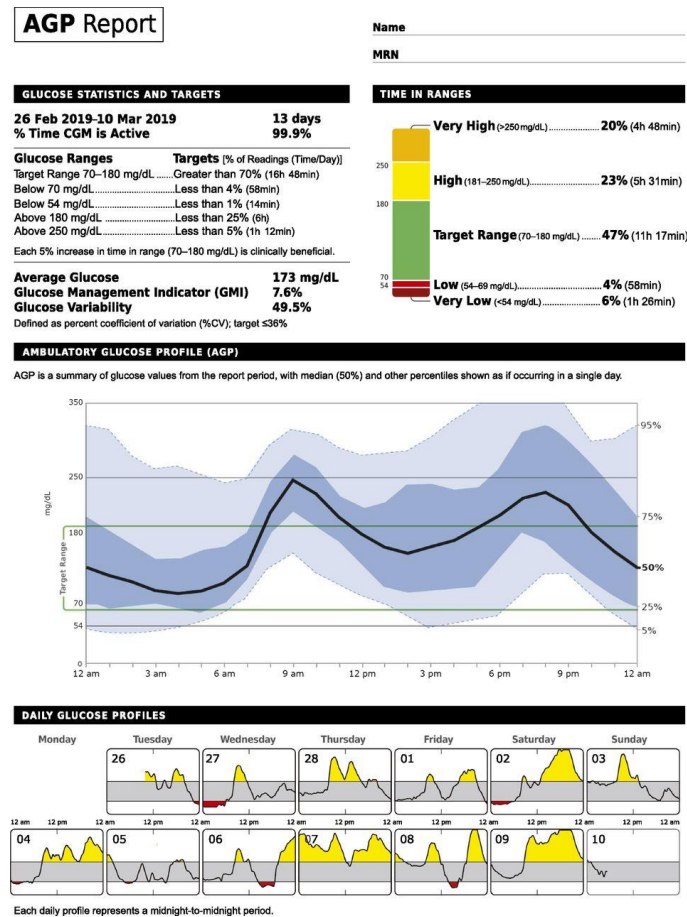
Tabela 8. Ciljevi za procenu glikemijske kontrole za odrasle pacijente sa T1DM i T2DM i za starije/visokorizične pacijente (*Battelino i sar, 2019*)

Pacijenti	TIR		TBR		TAR	
	% očitavanja vreme za 24h	Ciljni opseg	% očitavanja vreme za 24h	Ispod ciljnog opsega	% očitavanja vreme za 24h	Iznad ciljnog opsega
Tip 1/ tip 2	>70% >16h, 48min	3,9-10,0 mmol/l	<4% <1h <1% <15min	<3,9 mmol/l <3,0 mmol/l	<25% <6h <5% <1h, 12min	>10,0 mmol/l >13,9 mmol/l
Stariji/ visokorizični tip 1/ tip 2	>50% >12h	3,9-10,0 mmol/l	<1% <15min	<3,9 mmol/l	<50% <12h <10% <2h,24min	>10,0 mmol/l >13,9 mmol/l

Tabela 9. Ciljevi za procenu glikemijske kontrole u trudnoći (*Battelino i sar, 2019*)

Pacijenti	TIR		TBR		TAR	
	% očitavanja vreme za 24h	Ciljni opseg	% očitavanja vreme za 24h	Ispod ciljnog opsega	% očitavanja vreme za 24h	Iznad ciljnog opsega
Trudnice T1DM	>70% >16h, 48min	3,5-7,8 mmol/l	<4% <1h <1% <15min	<3,5 mmol/l <3,0 mmol/l	<25% <6h	>7,8 mmol/l
Trudnice T2DM/GDM	Nema dovoljno podataka	3,5-7,8 mmol/l	Nema dovoljno podataka-	<3,5 mmol/l <3,0 mmol/l	Nema dovoljno podataka	>7,8 mmol/l

Ambulatorni glukozni profil (AGP) je prihvaćen kao standardni obrazac za prezentaciju i vizuelizaciju podataka, sadrži sve ključne CGM parametre i ciljeve, kao kompozitni glikemijski profil (slika 3).



Slika 3. Ambulatorni glukozni profil (Battelino i sar, 2019)

**Real time CGM (rtCGM)** je proučavan u mnogobrojnim studijama u dečjoj i adultnoj populaciji.

Studije sa CGM-om u pedijatrijskoj populaciji pokazuju različite rezultate. U JDRF CGM studiji nisu viđene promene u HbA1c, najverovatnije zbog loše adherencije (Tamborlane i sar, 2008). U sekundarnoj analizi ove studije pokazano je da poboljšanje glikemijske kontrole imaju oni pacijenti koji su koristili CGM  $\geq 6$  dana nedeljno (Beck i sar, 2009). Kritični moment za uspeh CGM-a je skoro svakodnevno nošenje uređaja (Battelino i sar, 2012). Kod pacijenata mlađih od 4 godine upotreba CGM-a dovodi do visokog stepena zadovoljstva roditelja i pored neostizanja značajne promene u glikemijskoj kontroli (Tsalikian i sar, 2012). Podaci iz registara pokazuju vezu između upotrebe CGM-a u sniženja

HbA1c (*Wong i sar, 2014*). Što se tiče efekta CGM-a na hipoglikemije, izuzev studije SWITH (*Battelino i sar, 2012*) koja je pokazala značajno smanjenje vremena provedenog u hipoglikemiji, većina studija koja je bila generalno fokusirana na glikoregulaciju nije pokazala redukciju hipoglikemija nivoa 1 (*Mauras i sar, 2012*). S druge strane, studije fokusirane na prevenciju hipoglikemija pokazale su smanjenje vremena provedenog u hipoglikemiji za oko 40% i smanjenje broja hipoglikemija nivoa 1 (*Battelino i sar, 2011*).

Studije podržavaju upotrebu CGM-a kod odraslih. Generalno, redukcija HbA1c nađena je u studijama gde je početni HbA1c bio veći. Dve veće studije sa odraslim pacijentima sa T1DM na IIT pokazale su redukciju HbA1c za 0,6% (*Riddlesworth i sar, 2017*) i 0,43% (*Lind i sar, 2017*). Manja studija u sa slabije edukovanim odraslim pacijentima sa T1DM nije pokazala smanjenje HbA1c (*Sequeira i sar, 2013*). U odraslom delu populacije u studiji JDRF CGM postoji redukcija za 0,53% kod odraslih pacijenata na pumpi (*Wong i sar, 2014*). Bolja adherencija u nošenju CGM uređaja rezultuje boljom glikemijskom kontrolom (*Tamborlane i sar, 2008*), (*Tumminia i sar, 2015*). Studije sa odraslim T2DM pacijentima pokazuju poboljšanje glikoregulacije kod upotrebe CGM-a u različitim terapijskim režimima (redukcija HbA1c), ali ne i smanjenje hipoglikemija (*Ehrhardt i sar, 2011*; *Beck i sar, 2017b*).

U studijama gde je primarni ishod bio redukcija hipoglikemija značajne redukcije nađene su kod odraslih pacijenata na IIT i CSII (*van Beers i sar, 2016*). Kod pacijenata sa T2DM nisu potvrđene redukcije hipoglikemija (*Ehrhardt i sar, 2011*). CGM može biti posebno koristan kod pacijenata sa neprepoznavanjem hipoglikemija i/ili čestim hipoglikemijama (*Tamborlane i sar, 2008*; *Battelino i sar, 2012*). U studiji koja je uključila pacijente sa visokim rizikom za hipoglikemije pokazana je redukcija hipoglikemija svih nivoa (*van Beers CAJ i sar, 2016*).

Upotreba CGM-a u trudnoći snižava HbA1c (*Feig i sar, 2017*) i poboljšava neonatalne ishode (*Beck i sar, 2017c*).

**IsCGM** (ili flash CGM) meri nivo glukoze u intersticijskoj tečnosti preko filameta debelog 0,4mm koji se insertuje ispod kože. Kada se čitačem pređe preko senzora na displeju čitača dobije se trenutna vrednost glikemije i strelice trenda kretanja glikemije. Podaci se mogu upload-ovati i kreirati raport uz pomoć dostupnog softvera. Uređaj ne zahteva kalibraciju, meri glukozu svakog minuta, pamti merenja na 15 min, prikazuje podatke do 8h unazad. Prve generacije isCGM nisu imale alarme, dok od juna 2020. postoje isCGM sa



alarmima, ali nema dostupne literature u ovim uređajima, tako da se naredna diskusija odnosi na prvu generaciju. Postoji veliki broj studija koje pokazuju da isCGM može sniziti rizik od hipoglikemija u T1DM i T2DM, kao i da postoji benefit u posebnim populacijama kao što su trudnice, deca, pacijenti sa neprepoznavanjem hipoglikemija (*Leelarathna i Wilmot, 2018*). Randomizovana klinička studija pokazala je benefit u redukciji hipoglikemija (*Bolinder i sar, 2016*), opservacione studije pokazale se redukciju HbA1c (*Paris i sar, 2018*). Kanadska Agencija za lekove i tehnologije u zdravstvu zaključila je da isCGM može zameniti SMBG u T1DM posebno kod pacijenata koji zahtevaju česte kontrole glikemije (*Palylyk-Colwell i Ford, 2016*), a norveški Institut za javno zdravlje zaključio je da isCGM povećava zadovoljstvo terapijom, produžuje TIR, redukuje noćne hipoglikemije bez promene u HbA1c, kvalitetu života ili ozbiljnih neželjenih događaja (*Norwegian Institute of Public Health, 2017*). U pedijatrijskoj populaciji sa T1DM opservacione studije pokazuju pozitivne ishode (*Vergier i sar, 2019*). U T2DM postoje studije koje pokazuju redukciju hipoglikemija bez promene HbA1c (*Haak i sar, 2017*), ali i obrnutu situaciju (*Yaron i sar, 2019*).

**Blinded (professional) CGM** uređaji obezbeđuju podatke za retrospektivnu analizu i mogu se koristiti za otkrivanje obrazaca hipoglikemije ili hiperglikemije. Postoje minimalni RCT podaci koji podržavaju njihovu upotrebu, ali imaju značaj kada rtCGM ili isCGM uređaji nisu dostupni ili ako pacijent preferira profesionalni CGM. U retrospektivnoj analizi 121 pacijenta na terapiji insulinom, pokazano je da profesionalni CGM može dovesti do sniženja HbA1c, posebno u T2DM, kao i do sniženja hipoglikemija (*Leinung i sar, 2013*). Upotreba blinded CGM uređaja zahteva analizu i interpretaciju za pacijenta od strane kvalifikovanog medicinskog osoblja, uključujući edukaciju, promenu životnog stila ili korekciju medikacije (*American Diabetes Association, 2020*).

CGM uređaji sada se smatraju standardom u lečenju većine pacijenata sa T1DM, mogu se preporučiti od samog početka lečenja prema ADA/EASD Konsenzusu o T1DM kod odraslih osoba (*Holt i sar, 2021*).

## **1.8. Terapija dijabetesa tipa 1**

**Promena životnog stila** je ključni aspekt lečenja dijabetesa i uključuje medicinsku nutritivnu terapiju (MNT), fizičku aktivnost, prestanak pušenja, edukaciju osoba sa dijabetesom i psihosocijalnu podršku. Preporučuje se individualizovana MNT koju određuje

edukovani dijetetičar, jer ovakva MNT može sniziti HbA1c za 1,0-1,9% u T1DM i 0,3-2,0% u T2DM (*Franz i sar, 2017*). Ciljevi nutritivne terapije su 1) promocija zdravih obrazaca ishrane, bogate raznovrsnim nutrijentima, adekvatne veličine porcije, čime se obezbeđuje postizanje ciljeva glikemijske kontrole, kontrole lipida, krvnog pritiska i telesne težine, a sprečavaju ili odlažu komplikacije dijabetesa, 2) obezbedenje individualnih nutritivnih potreba bazirano na ličnim i kulturološkim sklonostima, kao i veština za postizanje bihevioralnih promena i savladavanje prepreka za promenama, 3) održavanja zadovoljstva u ishrani i 4) obezbedenje praktičnih oruđa za formiranje zdravih navika u ishrani, pre nego fokusiranje na individualni sadržaj makro i mikronutrijenata (*American Diabetes Association, 2019e*). Preporuke za fizičku aktivnost dece i adolescenata sa DM kažu da je potrebno 60min/dnevno ili više umerene ili intenzivne aerobne fizičke aktivnosti, kao i intenzivne aktivnosti na jačanju mišića i kostiju bar 3 dana nedeljno. Kod odraslih se preporučuje 150 minuta ili više nedeljno umerene ili intenzivne aerobne fizičke aktivnosti, ponedeljene na najmanje 3 dana (*American Diabetes Association, 2019e*).

**Insulinska terapija-** S obzirom da je u tipu 1 dijabetesa odsutna ili skoro potpuno odsutna beta ćelijska funkcija lečenje insulinom je od ključnog značaja. Dokazi u poslednje tri decenije potvrđuju da su intenzivirana insulinska terapija multiplim dnevним injekcijama insulina (MDI, multiple daily injections) i kontinuirana supkutana insulinska infuzija (CSII, continuous subcutane insulin infusion) insulinskom pumpom najefikasniji i najbezbedniji terapijski režimi za T1DM.

Potreba za insulinom može se proceniti na osnovu telesne težine, a tipična dnevna doza je 0,4 j/kg do 1,0 j/kg, dok su veće doze potrebene tokom puberteta, trudnoće ili konkomitantne bolesti. Prosečna doza za otpočinjanje terapije kod metabolički stabilnog pacijenta je 0,5j/kg/dan, pri čemu 50% doze otpada na prandijalni insulin koji kontroliše glikemije nakon obroka, a drugih 50% na bazalni insulin koji kontroliše glikemiju tokom noći i između obroka (*Peters i Laffel, 2013*). Fiziološki, potreba za insulinom varira zavisno od glikemije, veličine obroka, tkivnih potreba itd. Da bi se u terapijskim režima odgovorilo na ovakve varijacije razvijene su tehnike određivanja doze prandijalnog insulina. Neophodna je edukacija pacijenata o određivanju doze insulina u odnosu na vrednost glikemije pre obroka, unos ugljenih hidrata i anticipiranu aktivnost, a novije informacije ukazuju da treba uzeti u obzir i sadržaj masti i proteina u obroku (*Bell i sar, 2015*). Takođe, treba voditi računa o optimalnom vremenu za administraciju prandijalnog insulina u odnosu na tip insulina (humani, analog). Potrebno je posvetiti dovoljno pažnje i samoj tehnici pravilnog davanja

insulina, što podrazumeva aplikaciju insulina u adekvatne delove tela, rotaciju mesta uboda, izbegavanje intramuskularnog davanja insulina, izbegavanje mesta lipodistrofije, jer nepoznavanje tehnike može voditi neobjašnjivim varijacijama glikemije (*Frid i sar, 2016*).

Studija DCCT (Diabetes Control and Complicatioons Trial) pokazala je da intenzivna terapija (MDI ili CSII) redukuje HbA1c i dugoročno popravlja ishode dijabetesa (*Cleary i sar, 2006*). Studija je sprovedena sa humanim brzodelujućim i srednjedugodelujućim insulinima. Intenzivna terapija je pokazala sniženje mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija i ukupne smrtnosti, ali i značajno više teških hipoglikemija u odnosu na konvencionalnu terapiju (61 prema 19 epizoda na 100 pacijent-godina). Nakon ove studije razvijeni su brzodelujući i dugodelujući insulinski analozi koji dovode do manje hipoglikemija, manje dodavanja u telesnoj težini i nižeg HbA1c u populaciji pacijenata sa T1DM (*Bartley i sar, 2008; Pešić i sar, 2007*). Analozi novije generacije i još dužeg dejstva (degludek, glargine-300) dodatno snižavaju rizik od hipoglikemija u odnosu na glargine-100 (*Lane i sar, 2017; Radojković, 2018*), a najnoviji brzodelujući insulini (faster insulin aspart, insulin lispro-aabc) bolje kontrolišu postprandijalne ekscurzije glikemije (*Russell-Jones i sar, 2017; Klaff i sar, 2020*).

**Insulinski špricevi i penovi-** predstavljaju način aplikacije insulina koji koristi najveći broj pacijenata. Izbor zavisi od odluke pacijenta, troškova, vrste insulina i terapijskog režima, sposobnosti pacijenta. Insulinski penovi pružaju dodatnu udobnost prilikom aplikacije insulina i mogu biti od koristi osobama sa oslabljenim vidom ili motoričkim problemima da precizno doziraju insulin. Penovi se međusobno razlikuju po minimalnoj jedinici doziranja insulina (0,5 do 2 j), mogu biti jednokratni ili višekratni, mogu imati dodatne funkcije (memoriju, kalkulator)- što ih čini tzv. pametnim penovima (smart pens). Igllice za penovi mogu biti različite debljine i dužine. Deblje iglice brže isporučuju insulin, tanje iglice uzrokuju manji bol. Dužina iglica može biti od 4mm do 12,7mm, pri čemu kraće iglice smanjuju rizik od intramuskularnog davanja insulina (*Lasalvia i sar, 2016*).

**Insulinske pumpe-** Insulinske pumpe su uređaji za kontinuiranu supkutanu insulinsku infuziju (CSII), prisutni duže od 40 godina na tržištu u SAD. Koriste isključivo brzodelujući insulin za kontrolu glikemije. Dele se na dve grupe- pumpe koje isporučuju insulin preko katetera i kanile i pumpe koje se direktno povezuju sa kožom, bez katetera (patch-pump).

Uvođenje terapije insulinskom pumpom uključuje procenu sposobnosti pacijenta i porodice, izbor tipa pumpe, inicijalna podešavanja pumpe, tranziciju sa IIT, upoznavanje sa

naprednim opcijama pumpe (privremeni bazal, produženi/dual bolus itd), upoznavanje sa potencijalnim komplikacijama (*Peters i sar, 2016*). Komplikacije kod upotrebe pumpe podrazumevaju probleme sa infuzionim setovima (pomeranje, okluzija) koji stavljaju pacijenta u rizik od ketoze i DKA i moraju se brzo otkloniti, zatim lipohipertrofija i ređe lipoatrofija, infekcija na mestu aplikacije kanile (*Wheeler i sar, 2014*). Diskontinuacija terapije pumpom je relativno retka, smanjuje se u odnosu na prethodne decenije, a razlozi se menjaju. Najznačajniji uzroci sada su pitanje cene, nosivosti (neudobnost, problemi sa setom, kožne reakcije, uticaj na sport i aktivnosti), suboptimalna glikemijska kontrola, promene raspoloženja u smislu anksioznosti ili depresivnosti (*Wong i sar, 2017*).

Primena insulinske pumpe u pedijatrijskoj populaciji je efikasna i bezbedna. Randomizovane kliničke studije su pokazale skromno poboljšanje HbA1c kod pacijenata na CSII (*Doyle i sar, 2004*), kao i opservacione studije i metanalize (*Jeitler i sar, 2008*). Terapija insulinskom pumpom može sniziti učestalost teških hipoglikemija i ketoacidoze (*Karges i sar, 2017*), ali i nekih hroničnih komplikacija, kao što su retinopatija i neuropatija (*Zabeen i sar, 2016*). Pacijenti na CSII mogu imati veći kvalitet života (*Opipari-Arrigan i sar, 2007*).

Studije koje upoređuju MDI i CSII su relativno male i kratkog trajanja. Nedavna meta analiza je zaključila da pumpa ima skromne prednosti u redukciji HbA1c (-0,3%, 95% CI -0,58 do -0,02) i redukciji teških hipoglikemija kod odraslih i dece (*Yeh i sar, 2012*). Ne postoji vodič koji bi usmerio koji oblik terapije izabrati za datog pacijenta, već se izbor zasniva na individualnim osobinama pacijenta. Dolazak kontinuiranog glikemijskog monitoringa (CGM) doneo je dodatne benefite, kao što je redukcija noćnih hipoglikemija kod pacijenata koji koriste insulinsku pumpu sa glukoznim senzorom, uz pomoć opcije automatskog zaustavljanja isporuke insulina (*Buckingham i sar, 2015*).

**Insulinska pumpa kombinovana sa senzorom (sensor augmented pump, SAP)**- suspenduje isporuku insulina kada je glikemija niska ili kada predvidi pad glikemije u narednih 30 minuta. SAP terapija redukuje noćne hipoglikemije bez porasta HbA1c (*O'Connell i sar, 2009*), redukuju vreme provedeno u hipoglikemiji (sa 3,6% na 2,6%)- (*Forlenza i sar, 2018*), dok benefite u glikoregulaciji potvrđuju i druge studije (*Beato-Vibora i sar, 2018*).

**Automatski sistemi za isporuku insulina-** Automatski sistemi za isporuku insulina (AID- automated insulin delivery) sastoje se iz tri komponente- insulinske pumpe,

kontinuiranog glukoznog senzora i algoritma koji odlučuje o isporuci insulina. Sa ovakvim sistemom moguća je ne samo suspenzija insulinske isporuke, već i povećanje i sniženje u zavisnosti od vrednosti glikemije na senzoru. Ovakvi sistemi snižavaju rizik od hipoglikemija povezanih sa fizičkom aktivnošću (*Sherr i sar, 2013*) i mogu imati psihosocijalne benefite (*Barnard i sar, 2015a*). Dok će na kraju ovakvi sistemi biti potpuno automatizovani, trenutno se moraju najaviti obroci ili u nekim slučajevima da unesu prebrojane ugljene hidrate. Ovakav pristup se naziva hibridni, a sistemi hibridni closed-loop sistemi (HCL). FDA je odobrila prvi ovakav sistem za pacijente starije od 7 godina, a ispitivanja su potvrdila bezbednost, efikasnost (sniženje HbA1c kod dece i odraslih) (*Garg i sar, 2017*). Razvijaju se i dualni sistemi, npr. kombinacija insulina i glukagona, sa ciljem da se obezbedi dodatna zaštita od hipoglikemija, ali i drugačije kombinacije, kao što je sistem sa insulinom Fiasp i pramlintidom, analogom amilina, koji usporava pražnjenje želuca, sa ciljem ublažavanja postprandijalnih skokova glikemije (*Haidar i sar, 2020*).

ADA/EASD konsenzus za lečenje T1DM odraslih (*Holt i sar, 2021*) ukazuje da se rana upotreba KSII ili AID može preporučiti odmah nakon T1DM kod odgovarajućih pacijenata. Takođe, stariji pacijenti mogu imati korist od KSII. Izvor uređaja treba da bude individualizovan, a hibridni closed loop sistemi su najefikasnije sredstvo za kontrolu glikemije u T1DM (tabela 10). Nivo C-peptida ili antitela nije prediktor uspeha terapije insulinskom pumpom. U hospitalnim uslovima edukovani pacijenti treba da nastave upotrebu svojih uređaja za KSII i uspešnije regulišu glikemiju u odnosu na medicinsko osoblje.

Tabela 10. Insulinski režimi u lečenju T1DM – ADA/EASD konsenzus za lečenje T1DM odraslih (*Holt i sar, 2021*)

MDI Insulinski režimi	Fleksibilnost	Niži rizik od hipoglikemija	Viši troškovi
LAA + RAA ili URAA	+++	+++	+++
Alternativni režimi			
NPH + RAA ili URAA	++	++	++
NPH + regularni insulin	++	+	+
NPH u dve doze + regularni insulin ili premiksi	+	+	+
CSII režimi	Fleksibilnost	Niži rizik od hipoglikemija	Viši troškovi
Hibridna closed-loop tehnologija	+++++	+++++	+++++
Insulinske pumpe sa pragom/prediktivnom suspenzijom	++++	++++	++++
Insulinske pumpe bez automatizacije	+++	+++	+++

**Neinsulinska terapija-** Različite injektibilni i oralni lekovi ispitivani su kao adjuvantna terapija uz insulin u T1DM. Pramlintid, baziran na peptidu amilinu koji sekretuju beta ćelije, odobren je za odrasle pacijente s T1DM, dovodi do redukcije HbA1c do 0,3% i telesne težine za 1-2kg (*Edelman i sar, 2006*). Dodavanje metformina u terapiju tipa 1 DM dovodi do male redukcije telesne težine i nivoa lipida, bez uticaja na HbA1c (*Petrie i sar, 2017*). Dodavanje GLP-1 receptor-agonista liraglutida i egzenatida dovodi do male redukcije u HbA1c (0,2%) i smanjenja telesne težine za ~3kg (*Wang i sar, 2017*).

SGLT-2 inhibitori, kao nova klasa antidijabetika, predstavljaju veoma atraktivnu terapijsku opciju u T1DM zbog svojih višestrukih korisnih efekata (poboljšanje glikemijske kontrole- redukcija HbA1c i produženje TIR, bez povećanja hipoglikemija, smanjenje doze insulina, redukcija telesne težine, pozitivni kardiovaskularni i renalni efekti), ali treba uzeti u obzir povećan rizik od DKA, posebno tzv. euglikemijske DKA (euDKA), kada su vrednosti glikemije samo lako povišene (*Patoulias i sar, 2018; Danne i sar, 2019*). Nekoliko mehanizama doprinosi ovom povećanom riziku- 1) redukcija ukupne dnevne doze insulina, a posebno bazalnog insulina, dovodi do nemogućnosti supresije lipolize i ketogeneze, 2) porast glukagona koji se vidi kod upotrebe SGLT2i (kao posledica gubitka glukoze preko urine ili

direktnog efekta SGLT2i na alfa ćelije pankreasa) povećava lipolizu i ketogenezu, 3) takođe je sugerisano da SGLT2i smanjuju renalni klirens ketonskih tela (*Taylor, Blau i Rother, 2015*). Kod osoba koje nemaju dijabetes može se javiti ketoza posredovana sniženim nivoom insulina i povišenim nivoom glukagona usled dugaćkih perioda gladovanja ili veoma niskog unosa ugljenih hidrata (tzv. ketogene dijeta), a pojačava se usled fizičke aktivnosti, fiziološkog stresa (infekcija, trudnoća), upotrebe alkohola (*Taylor, Blau i Rother, 2015*). Predloženi su određeni kriterijumi za selekciju pacijenata prilikom uvođenja SGLT2i u T1DM sa ciljem smanjenja rizika od DKA (tabela 11). Korist i neželjeni efekti adjuvantne terapije nastavljaju da se evaluiraju, pri čemu treba imati u vidu da je pramlintid jedini odobren za lečenje T1DM.

Tabela 11. Kriterijumi za uvođenje SGLT2i u T1DM (*Danne i sar, 2019*)

- Pacijenti stariji od 18 godina
- Pridržavaju se preporučenog terapijskog režima
- Žele i sposobni su da se pridržavaju se svih mera za kontrolu dijabetesa
- Sprovode SMBG ili CGM
- Žele i sposobni su da sprovedu preporučeno testiranje ketona
- Edukovani su za sprovođenje testiranja ketona i interpretaciju rezultata
- Imaju pristup materijalu za testiranje ketona
- Imaju trenutni pristup lekaru u slučaju povišenih ketona u krvi ili urinu
- Ne upotrebljavaju alkohol ili upotrebljavaju minimalne količine alkohola, ne upotrebljavaju nezakonite supstance
- Očuvane kognitivne funkcije
- Nisu trudni i ne spremaju se za trudnoću

**Hirurška terapija-** Transplantacija ostrvaca pankreasa vezana je sa doživotnom imunosupresijom radi očuvanja grafta. Zato se preporučuje samo kod pacijenata sa istovremenom transplantacijom bubrega ili kod pacijenata sa rekurentnim epizodama DKA ili teških hipoglikemija uprkos intenzivnom pristupu regulaciji glikemije (*Robertson i sar, 2006*).

**Telemedicina-** T1DM je naročito pogodan za telemedicinu, s obzirom da se konsultacije najčešće sastoje od analize podataka o glikemiji i razgovora o terapiji (*Farmer i sar, 2005*). Porast upotrebe CGM-a, pumpi, smart penova, uporedo i razvoj tehnologija za deljenje podataka, posebno olakšava upotrebu telemedicine. Udaljene konsultacije su ocenjene pozitivnim od strane pacijenata sa T1DM, pri čemu se velika većina pacijenata

izjašnjava da bi nastavi sa ovakvim konsultacijama i nakon Covid-19 epidemije, koja je dala poseban zalet telemedicini (*Scott i sar, 2020*).

Mnogobrojne terapijske opcije ne donose značajno poboljšanje glikemijske kontrole, a samo manjina obolelih od T1DM dostiže ciljne rezultate, prema podacima iz T1 Exchange registra u USA (*Foster i sar, 2019*).

### **1.9. Klinički značajni parametri za procenu T1DM**

Glikozilisani hemoglobin (HbA1c) je široko prihvaćeni klinički parametar za procenu efikasnosti primenjenih terapija i tehnologija u lečenju dijabetesa (*European Medicines Agency, 2012*). Sem toga, HbA1c je surogat marker za procenu rizika nastanka komplikacija dijabetesa. Međutim, HbA1c ima određene nedostatke. Kao mera prosečne glikemije tokom dva ili tri meseca, HbA1c ne može da uhvati kratkoročne varijacije u glikemiji, tj. izloženost pacijenta hipoglikemijama i hiperglikemijama, kao i njihov uticaj na kvalitet života pacijenta. Nedavni napredak u tehnologiji koja se koristi u T1DM omogućio je da se efikasnost primenjene terapije i tehnologije procenjuje uz pomoć dodatnih kliničkih parametara, kao što su npr. hipoglikemije (*Agiostatidou i sar, 2017*).

Da bi se posvetili standardizovanju ovog vitalnog područja, organizovan je Type 1 Diabetes Outcomes Program, sa ciljem da se postigne konsenzus oko definicije prioriternih parametara za procenu T1DM (*Agiostatidou i sar, 2017*). Komitet koji je donosio odluke sastojao se od predstavnika različitih asocijacija- AACE (American Association of Clinical Endocrinologists), AADE (American Association of Diabetes Educators), ADA (American Diabetes Association), Endocrine Society, JDRF International, Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, PES (Pediatric Endocrine Society), T1 Exchange. Cilj ovog programa je da se razvije set kliničkih parametara koji će obezbediti sveobuhvatnije razumevanje o tome kako različite intervencije utiču na osobe sa T1DM, kao i da se definisaniparametri koriste kao primarni i sekundarni ciljevi u istraživanjima dijabetesa. Za definisane parametre, zatraženo je da budu 1) klinički smisleni, 2) primenjivi na populaciju obolelih od T1DM (ne računajući trudnice), 3) merivi uz pomoć postojećih sredstava, 4) primenjivi nezavisno od doba dana. U tabeli 12 prikazan je sažetak predloženih definicija



Tabela 12. Sažetak predloženih definicija (*Agiostatidou i sar, 2017*)

Parametar	Definicija
Hipoglikemija	Nivo 1: glikemija < 3,9 mmol/l i $\geq 3,0$ mmol/l Nivo 2: glikemija < 3,0 mmol/l Nivo 3: teška hipoglikemija sa izmenjenim mentalnim i/ili fizičkim statusom koja zahteva pomoć druge osobe
Hiperglikemija	Nivo 1: glikemija < 10,0 mmol/l i $\leq 13,9$ mmol/l Nivo 2: glikemija > 13,9 mmol/l
Vreme u željenom opsegu Time in Range (TIR)	Procenat očitavanja u opsegu 3,9-10,0 mmol/l u jedinici vremena
DKA	Porast serumskih ili urinarnih ketona preko gornje granice uz serumske bikarbonate < 15 mmol/l ili pH krvi < 7,3
Ishodi koji prijavljuju pacijenti Patient reported outcomes (PRO)	Izveštaji o stanju zdravlja koji dolaze direktno od pacijenata, bez interpretacije od strane kliničara ili bilo kog drugog

Konsenzus ADA/EASD iz 2021. (*Holt i sar, 2021*) definisao je ključne ciljeve u terapiji T1DM (tabela 13). Manje strogi ciljevi mogu se postaviti kada postoji kratak očekivani životni vek ili su rizici od terapije veći od koristi.

Tabela 13. Ciljevi u lečenju T1DM (*Holt i sar, 2021*)

Parametar	Ciljna vrednost
HbA1c	< 7.0%
GMI	< 7.0%
Preprandijalna glikemija	4.4-7.2 mmol/l
Postprandijalna glikemija	< 10 mmol/l
TIR	< 70%
TBR < 3,9 mmol/l, < 3,0 mmol/l	< 4%, <1%
TAR > 10,0 mmol/l, > 13,9 mmol/l	< 25%, <5%
Glikemijska varijabilnost (CVI)	< 36%

Dugoročna prevencija hroničnih komplikacija, pre svega kardiovaskularnih, zahteva ne samo dobru kontrolu glikemije, već i optimalnu regulaciju krvnog pritiska i lipida (*Holt i sar, 2021*). Nema dovoljno randomizovanih kliničkih studija u vezi regulacije krvnog pritiska u T1DM, ali se može prihvatiti ciljna vrednost <140/90mmHg za većinu pacijenata, a <130/80mmHg kod jako visokog kardiovaskularnog rizika ili mikrovaskularnih komplikacija (posebno bubrežne bolesti). ACE inhibitori i AR blokatori su lekovi prvog izbora. Slično,

oskudne su studije koje se bave lipidnom terapijom u T1DM, ali ADA/EASD predlaže statinsku terapiju srednjeg intenziteta kod starijih od 40, dok se i u uzrastu 20-39 može primeniti kod jako visokog kardiovaskularnog rizika. Antitrombocitna terapija (aspirin) preporučuje se pre svega u sekundarnoj prevenciji KV bolesti. Kod ovako lečenih pacijenata ne saveuje se rutinski skrining na KV bolesti ukoliko su pacijenti asimptomatski, ali se preporučuje kod atipičnih KV simptoma, simptoma/znakova prateće vaskularne bolesti ili EKG abnormalnosti.

### **1.10. Kvalitet života osoba sa T1DM**

Svetska zdravstvena organizacija je definisala kvalitet života kao percepciju osobe o sopstvenoj poziciji u životu u kontekstu kulture i vrednosnih sistema u kome živi, kao i u kontekstu sopstvenih ciljeva, očekivanja, standarda i interesovanja. Reč je o širokom konceptu na koji na kompleksan način utiču fizičko zdravlje, psihološko stanje, lična verovanja, socijalne veze i životna sredina (*World Health Organisation, 1997*). U cilju boljeg sagledavanja kvalitet života se može podeliti na opšti kvalitet života (Quality of Life, QoL) i kvalitet života povezan sa zdravljem (Health Related Quality of Life, HRQoL), koji se može definisati kao percepcija bolesnika o uticaju bolesti i lečenja na fizičku i radnu sposobnost, socijalnu komunikaciju, psihičko i telesno zdravlje (*Armstrong i Caldwell, 2004*).

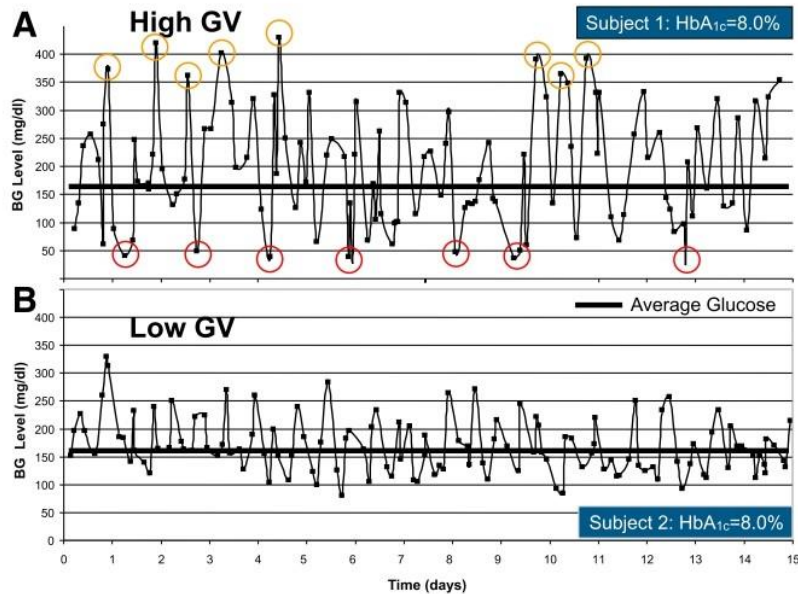
Kvalitet života je prepoznat kao značajan zdravstveni ishod u dijabetesu i drugim hroničnim bolestima i stanjima (*Wagner, Abbott i Lett, 2004*). Osobe sa T1DM imaju snižen kvalitet života u odnosu na nedijabetesnu populaciju, pa su stalna poboljšanja kvaliteta života jedan od ključnih ciljeva lečenja dijabetesa (*Speight, Reaney i Barnard, 2009*). Odrednice koje su povezane sa kvalitetom života u DM su dosta proučavane i uključuju niže prihode, stariju životnu dob, veći BMI, pušački status, komplikacije dijabetesa (*Imayama i sar, 2011*), dok su psihosocijalni faktori, kao što je depresija, posebno jaki prediktori negativnih ishoda (kao što su hospitalizacije ili smrt), jači u odnosu na metaboličku kontrolu, težinu ili komplikacije (*Rosenthal i sar, 1998*).

Optimalna glikemijska kontrola, kada nije praćena značajnim hipoglikemijama ili terapijskim opterećenjem, pozitivno je povezana sa kvalitetom života (*Hoey i sar, 2001*). Najduža prospektivna studija u T1DM je DCCT/EDIC gde su dobijeni rezultati praćenja kvaliteta života u periodu od preko 25 godina. Kod DCCT/EDIC učesnika loša metabolička

kontrola (visok HbA1c, visok BMI, česte hipoglikemije, ali ne i tip terapije), ozbiljne dijabetesne komplikacije i njihovi simptomi, kao i razvoj psihijatrijskih stanja negativno utiču na kvalitet života (*Jacobson i sar, 2013*). Dodatno na dobru metaboličku kontrolu, edukativne intervencije podižu kvalitet života u T1DM (*Cooke i sar, 2013*).

### **1.11. Varijabilnost glikemije**

Redukcija hiperglikemije i postizanje vrednosti HbA1c od 7% ili manje rezultuje smanjenjem mikro i makrovaskularnih komplikacija (*Diabetes Control and Complications Trial, 1993; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998*), istovremeno povećavajući rizik od hipoglikemija (*American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycaemia, 2005*), čineći hipoglikemiju glavnom preprekom za postizanje optimalne glikemijske kontrole (*Cryer, 2008*). Cilj u lečenju dijabetesa- redukovanje prosečne glikemije i postprandijalnih hiperglikemije uz izbegavanje hipoglikemija, moguć je samo redukovanjem glikemijske varijabilnosti (GV), jer će u suprotnom glikemijske fluktuacije neizbežno ući u zonu hipoglikemije (*McCall i Kovatchev, 2009*). HbA1c nije mera GV kod određenog pacijenta niti može da predstavi rizik od ekstremnih hipo- i hiperglikemija (slika 4), već je GV ta koja determiniše rizik od hipo- i hiperglikemija, kao i rizik od komplikacija koje prate ekstremne glikemijske fluktuacije (*Hirsch, 2015*). Različite metode glikemijskog monitoringa daju različit pogled na GV- dok HbA1c prati spore fluktuacije prosečne glikemije tokom više meseci, SMBG daje uvid u dnevne glikemijske fluktuacije, a CGM prikazuje GV na nivou minuta.



Slika 4. Krivulja glikemije kod dva pacijenta koji imaju isti HbA<sub>1c</sub>, ali različitu GV (Kovatchev i Cobelli, 2016)

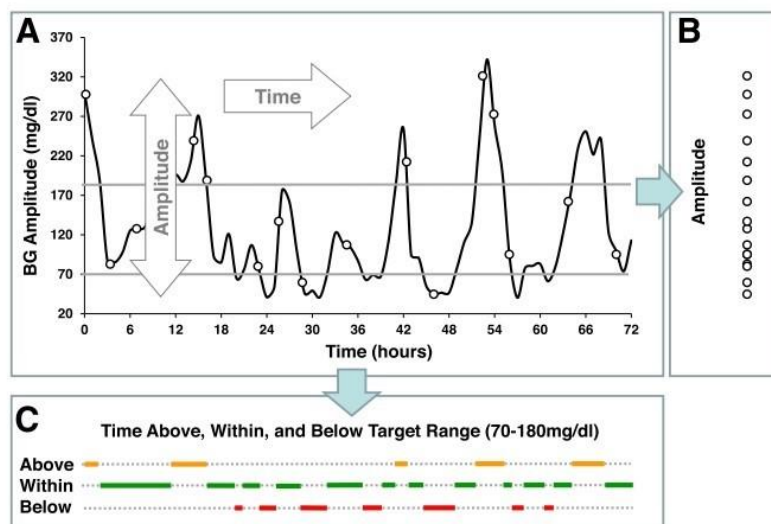
### Uzroci glikemijske varijabilnosti

Kod zdravih osoba metabolizam glukoze je strogo kontrolisan hormonskom mrežom koja uključuje pankreas, jetru, creva i mozak (Kovatchev i Cobelli, 2016). Kod pacijenata sa dijabetesom sistem je destabilizovan zavisno od individualnih parametara kinetike glukoze i insulina: apsorpcije glukoze iz hrane, insulinske sekrecije, insulinske senzitivnosti i kontraregulatornog odgovora (Kovatchev i Cobelli, 2016). Glavni uzrok GV je rapidna pojava hiperglikemije kod konzumiranja hrane sa visokim glikemijskim indeksom, a značajan izazov predstavlja i dugotrajna hiperglikemija kod upotrebe hrane sa prostim ugljenim hidratima i visokim sadržajem masti (npr. pica). Postoje dokazi da je ponašanje u vezi sa uzimanjem hrane abnormalno kako u nekontrolisanom dijabetesu tako i kod hipoglikemija i da su signali i hormoni u mozgu koji regulišu uzimanje hrane izmenjeni u dijabetesu (leptin, grelin) (German i sar, 2010; Gelling i sar, 2004). Insulinska sekrecija i dejstvo zavise od tipa i trajanja dijabetesa. U T1DM insulinska sekrecija je praktično odsutna, što uništava i povratnu spregu insulin- glukagon i umanjuje efekat glukagona u hipoglikemiji (Gerich i sar, 1973), a dokazan je narušen epinefrinski odgovor (Amiel i sar, 1988). Sem toga, supkutana aplikacija insulina usporava početak dejstva insulina i povećava glikemijske fluktuacije. Česte hipoglikemije spuštaju glikemijski prag pri kome dolazi do autonomne i kognitivne reakcije, dalje oštećujući hormonske odbrambene mehanizme i detekciju

hipoglikemije (*Cryer i Gerich, 1985*). Na taj način rekurentne hipoglikemije vode u začarani krug poznat kao HAAF (hypoglycemia-associated autonomic failure), tj. neprepoznavanja hipoglikemije (*Cryer, 1997*).

### Komponente glikemijske varijabilnosti- amplituda i trajanje

GV u dijabetesu je proces koji se odvija u vremenu. Tradicionalne mere GV uzimaju u obzir samo amplitudu, a ignorišu trajanje, tj. vremensku komponentu. Amplituda je projekcija vrednosti glikemije na y-osi, predstavlja obim glikemijske fluktuacije bez njenog postavljanja u vremenski okvir (slika 5). Trajanje je projekcija podataka na x-osi, tj. predstavlja koliko je određeni događaj trajao u vremenskom smislu (*Kovatchev i Cobelli, 2016*). Tradicionalno, merenje amplitude GV zasniva se na sporadičnom merenju glikemije (SMBG), dok se trajanje GV zasniva na savremenoj metodi CGM.



Slika 5. Glavne komponente GV. Glikemijske fluktuacije su process koji ima komponente- amplitudu i trajanje (A). Projektovano na osi amplitude, ovaj process se meri parametrima kao što su SD ili MAGE (B). Projektovano na osi vremena, proces se procenjuje parametrima kao što su vreme u opsegu, iznad ili ispod opsega (C) (*Kovatchev i Cobelli, 2016*)

Merenje amplitude glikemijske varijabilnosti- Mnoštvo parametara za procenu amplitude GV razvijeno je tokom godina, kao što su: standardna devijacija (SD), koeficijent varijacije (CV), srednja amplituda glikemijskih ekscurzija (MAGE, mean amplitude of glucose excursions), promena srednje apsolutne glikemije (MAG change, mean absolute glucose change) itd (*Kovatchev i Cobelli, 2016*). Na tabeli 14 predstavljeni su najčešće korišćeni parametri.

Tabela 14. Parametri za procenu amplitude glikemijske varijabilnosti (Kovatchev i Cobelli, 2016)

Parametar	Formula	Značenje
SD	$SD = \sqrt{\frac{\sum(R_i - \bar{R})^2}{n-1}}$	Varijacija fluktuacije glikemije oko srednje vrednosti
CV	$\frac{SD}{Mean}$	Veličina varijacije u odnosu na srednju vrednost
MAGE	$MAGE = \sum \frac{\lambda}{n}$ Gde je $\lambda$ svako povećanje ili smanjenje glikemije (apsolutna vrednost) koje prevazilazi SD	Srednja amplituda ekscurzije glikemije
MAG <sub>change</sub>	$MAG = \frac{\sum  x_i - x_{i+1} }{\Delta T}$	Zbrojene apsolutne razlike između sekvencijalnih čitanja podeljeno na vreme između prvo i poslednjeg merenja glikemije (uključuje i komponentu vremena, nije čist parametar amplitude)
LBGI	$LBGI = \frac{\sum r_l(x_i)}{n}$ gde je $r_l(x_i) = 22,7 * f(x_i)^2$ ako je $f(x_i) < 0$ , u suprotnom je 0 $f(x_i) = (\ln(x_i))^{1,084} - 5,381$ za više rezultata glikemije $x_1, \dots, x_n$	Merenje frekvence i stepena hipoglikemije, dizajniran da pojača hipoglikemijske ekscurzije i zanemari hiperglikemije
HBGI	$HBGI = \frac{\sum r_h(x_i)}{n}$ gde je $r_h(x_i) = 22,77 * f(x_i)$ ako je $f(x_i) > 0$ , u suprotnom je 0 $f(x_i) = (\ln(x_i))^{1,084} - 5,381$ za više rezultata glikemije $x_1, \dots, x_n$	Merenje frekvence i stepena hiperglikemije, dizajniran da pojača hiperglikemijske ekscurzije i zanemari hipoglikemije
ADRR	$ADRR = \frac{1}{M} \sum_{j=1}^M (LR^j + HR^j)$ gde je $LR^j = \max(r_l(x_1), \dots, r_l(x_k))$ $HR^j = \max(r_h(x_1), \dots, r_h(x_k))$ za više rezultata glikemije $x_1, \dots, x_n$ dobijenih tokom dana #j, $j=1, 2, \dots, M$	Prosek maksimalnih dnevnih ekscurzija glikemije tokom nekoliko dana, dizajniran da bude podjednako osetljiv na hipo i hiperglikemije

u svim formulama  $x =$  glikemija

Poslednja tri parametra- indeks niske glikemije (low blood glucose index, LBGI), indeks visoke glikemije (high blood glucose index, HBGI), i prosečan dnevni nivo rizika (average daily risk range, ADRR)- zasnivaju se na transformaciji merne skale glikemije ( $f_{(x)}$  u formulama u tabeli 10)sa ciljem da se koriguje suštinska asimetrija merne skale glikemije. Opseg hipoglikemije (<3,9 mmol/l) je značajno uži od opsega hiperglikemije (>10,0 mmol/l), što za posledicu ima da su SD, CV, MAGE, MAG inherentno pristrasni prema hiperglikemiji i imaju slabu povezanost sa hipoglikemijama. LBGI i HBGI su senzitivni samo prema niskom i visokom delu glikemijske skale, bez preklapanja (*Kovatchev i sar, 2003*), dok je ADRR mera GV podjednako senzitivna prema hipo i hiperglikemijskim ekscurzijama, prediktivna za ekstremne glikemijske fluktuacije (*Fabris, Patek i Breton, 2015*).

**J-indeks (J-index)** uključuje SD u merenje glikemijske varijabilnosti (*Wójcicki, 1995*). Originalno nastao kao parametar koji se izračunava iz pojedinačnih merenja glikemije, prilagođen je kontinuiranom monitoring glikemije. Predlagač ovog parametra preporučuje ga kao meru srednje vrednosti glikemije, ali i varijabilnosti glikemije. Ne koristi se široko.

$$J = 0,001 (\text{MBG} + \text{SD})^2 \text{ za glikemije u mg/dl ili}$$

$$J = 0,324 (\text{MBG} + \text{SD})^2 \text{ za glikemije u mmol/l, gde je}$$

MBG= srednja vrednost glikemije

**M vrednost (M-value)** je srednja vrednost logaritamske transformacije odstupanja od referentne vrednosti šest merenja glikemije (BS) urađenih tokom 24h plus korekcionni faktor amplitude. Korekcionni faktor je razlika između maksimalne i minimalne vrednosti glikemije u 24h period podeljena sa 20 (W/20). U sledećoj formuli, PG je vrednost glikemije:

$$\text{M-value} = \frac{\sum}{N} \left| M \frac{BS}{BS} \right| + W/20 \text{ where } M \frac{BS}{BS} = \left| 10 \log \frac{PG}{120} \right|^3$$

Formula daje veća naglasan na hipoglikemije nego na hiperglikemije. Izbor vrednosti glikemije 120 mg/dl kao referentne vrednosti je donekle zbunjujući jer je namera kreatora M-vrednosti bila određivanje razlike između izmerene glikemije i normalne glikemije. Moguće objašnjenje je da M-vrednost generisana iz podataka obolelih od dijabetesa i da je uračunata određena bezbednosna margina (*Service, 2013*). M- vrednost je modifikovana tako da je referentna vrednost 90 mg/dl koja reflektuje normalnu bazalnu vrednost glikemije, a kada imamo više od 25 merenja na dan korekcijski faktor W/20 se izostavlja (*Service, 2013*).

**GRADE score (the glycemic risk assessment diabetes equation)** je kreiran radi sumiranja rizika povezanog sa glikemijskim profilom (*Hill i sar, 2007*). Generisan je od strane komiteta profesionalaca u oblasti dijabetesa, predstavlja kvalitativno bodovanje rizika, obuhvata širok opseg glikemije, od izraženih hipoglikemija do hiperglikemija. Vrednosti glikemije se transformišu da se dobije krivolinijski odgovor čija je najniža tačka (nadir) glikemija 90 mg/dl, dok se kriva penje ka hipo i hiperglikemijskim vrednostima

$$\text{mmol/L GRADE value} = 425 \times [\log[\log(X)] + 0,16]^2$$

$$\text{mg/dL GRADE value} = 425 \times [\log[\log(X \times 18)] + 0,16]^2$$

gde je X = vrednost glikemije

S obzirom da visok GRADE rezultat mogu da generišu i hipoglikemije i hiperglikemije, opseg glikemije koja doprinosi rezultatu prikazuje se u procentima: 70 mg/dl (hipoglikemija), 70-140 mg/dl (euglikemija) i 140 mg/dl (hiperglikemija). GRADE, kao ni LBGI/HBGI ne mere direktno glikemijske fluktuacije. Obe kalkulacije koriste sve dostupne podatke o glikemiji, visoko derivatizovani rezultati su izraz kvazi srednje glikemije (LBGI/HBGI) ili frekvencije distribucije (GRADE). Termin rizik nije potpuno adekvatan, posebno u kontekstu predikcije budućih događaja, ali loš rezultat LBGI, HBGI ili GRADE treba da pokrene promene u terapiji radi umanjenja budućih neželjenih događaja (*Service, 2013*).

Merenje trajanja glikemijske varijabilnosti- Iako je na prvi pogled korisno, razmatranje vremena kao dodatne komponentne GV dodaje na složenosti što je do sada onemogućavalo širu primenu vremenski zavisnih parametara (*Kovatchev i Cobelli, 2016*). Jedan od parametara koji pripadaju ovoj kategoriji je MODD (the mean of daily differences)- srednja dnevna razlika, koji je dizajniran za procenu međudnevne varijacije glikemije, tj. cirkadijalne periodičnosti (*McDonnell i sar, 2005*). Preciznije merenje GV ovim pristupom dobija se uz pomoć parametra CONGA (the continuous overlapping net glycemic action)- kontinuirano glikemijsko mrežno delovanje, koji računa razliku između trenutnog merenja glikemije i vrednosti dobijene (n) sati ranije, a zatim uzima SD ovih razlika (*McDonnell i sar, 2005*). Ako su vrednosti očitavanja glikemije češće od (n) sati, CONGA će uzeti u proračun preklapanje vremenskih prozora. CONGA1 (za n=1) odgovara vremenskom



periodu od jednog sata, CONGA2 periodu od dva sata itd (McDonnell i sar, 2005). Na tabeli 15 predstavljeni su parametri iz ove grupe.

Tabela 15. Parametri za procenu vremenske komponente GV (Kovatchev i Cobelli, 2016)

Parametar	Formula	Značenje
SD brzine promene glikemije	$SD = \sqrt{\frac{\sum (R_i - \bar{R})^2}{n-1}}$ <p>gde <math>R_i = \frac{x(i) - x(i-1)}{\Delta t}</math> je brzina promene glikemije u vremenu (i), a <math>\bar{R}</math> je prosečna brzina promene glikemije</p>	Varijacija brzine fluktuacije glikemije, posebno primenjivo za merenja glikemije koja su jednako raspoređena u vremenu, kao što su CGM podaci
MODD	$\sum_{t=t_1}^{tk} \frac{ x(t) - x(t - 24h) }{k}$ <p>gde je k broj dostupnih parova podataka udaljenih 24h</p>	Međudnevna GV izračunata iz svih 24h intervala gde su uparena merenja dostupna na početku i kraju 24h
CONGA	$\sqrt{\sum_{t=t_1}^{tk} \frac{(D(t) - \bar{D})^2}{k-1}}$ <p>gde je D(t) razlika između glikemije u vremenu t i glikemije izmerene n sati ranije, a <math>\bar{D}</math> je prosek ovih razlika</p>	MAGE premašuje SD glikemijske varijabilnosti

u svim formulama x= glikemija

**AUC (area under curve, površina ispod krive)** je informacija koja se pojavljuje u izveštaju ipro-2 senzora i pruža dodatni uvid kako u trajanje perioda kada glikemija bila visoka ili niska, tako i u visinu amplitude glikemije van željenog opsega. Što je vrednost AUC bliža nuli, to je glikemija duže bila u zadatom opsegu. Vrednost AUC se izražava u mg/dl ili mmol/l po danu, saopštava se preko dve vrednosti- AUC iznad gornje granice i ACU ispod donje granice. AUC iznad gornje granice je relativna indikacija ukupnog obima i trajanja hiperglikemijskih ekscurzija tokom dana. Gornja granica željenog opsega glikemije se oduzima od svake pojedinačne vrednosti glikemije sa senzora koja prelazi granicu. Razlike se sabere i totalni zbir se podeli sa ukupnim brojem vrednosti glikemije sa senzora koje postoje

za taj dan. AUC ispod donje granice je relativna indikacija ukupnog obima i trajanja hipoglikemijskih ekurzija tokom dana. Svaka pojedinačna vrednosti glikemije sa senzora koja je ispod donje granice željene glikemije oduzima se od vrednosti donje granice. Razlike se sabere i totalni zbir se podeli sa ukupnim brojem vrednosti glikemije sa senzora koje postoje za taj dan (*Medtronic Minimed, 2017*).

**LI (lability index, indeks labilnosti)**-je skor koji se zasniva na promeni nivoa glikemije tokom vremena, računa se kao zbir svih kvadrata razlika u uzastopnim merenjima glikemija podeljen sa vremenom između uzastopnih merenja glikemije. Predstavlja jedan od pokušaj da se na koristan i praktičan način kvantifikuju fenomeni koji prate T1DM, tjčeste hipoglikemije i generalnu disregulaciju glikemije udruženu sa morbiditetom i mortalitetom u ovoj bolesti (*Ryan i sar, 2004*).

Međunarodni konsenzus o upotrebi CGM-a iz 2017. godine priznaje klinički značaj glikemijskoj varijabilnosti (*Danne i sar, 2017*). GV je povezana sa mortalitetom u intenzivnim negama, značaja je predictor hipoglikemija, mnoge studije je proučavaju u kontekstu hroničnih komplikacija dijabetesa, kognitivne disfunkcije i kvaliteta života obolelih od dijabetesa. Navodi se da je reč o dinamičnom procesu koga karakterišu amplituda, frekvencija i trajanje što ga čini složenim za merenje. SD, CV i MAGE se široko koriste za kvantifikaciju GV. CV (SD/ prosečna glikemija) ima prednost da je povezan sa srednjom vrednošću glikemije, što ga čini deskriptivnijim prema hipoglikemijama u odnosu na SD. Stabilna vrednosti glikemije imaju CV <36%, a nestabilne  $\geq 36\%$  (*Danne i sar, 2017*).

### **Serumski markeri glikemijske varijabilnosti**

Jednostavni serumski markeri glikemije, kao što su fruktozamin, glikozilisani albumin (GA), 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG), mogu imati klinički značaj u dijagnostici i evaluaciji GV, kao i u predikciji dijabetesnih komplikacija (*Koga, 2014*).

GA i 1,5-AG korelišu sa parametrima GV dobijenim metodom CGM (*Suh i sar, 2014*). Fruktozamin je ketoamin koji nastaje vezivanjem fruktoze za ukupne serumske proteine, pre svega albumine, procesom glikozilacije. Reflektuje promene glikemijske kontrole u prethodne 2-3 nedelje (*Lee, 2015*). GA nastaje vezivanjem glukoze i albumina neenzimskom oksidacionom reakcijom, za razliku od HbA1c ne zavisi od poremećaja metabolizma hemoglobina i reflektuje glikemijsku kontrolu u kraćem vremenskom periodu-dve do tri nedelje, s obzirom na poluživot albumina od 17 dana (*Ogawa i sar, 2012*). Slično

fruktozaminu, rezultati GA su izmenjeni kod poremećaja metabolizma albumina (Lee, 2015). 1,5-AG je metabolički neutralni monosaharid strukturno sličan glukozi, filtrira se u bubrezima i 99,9% se reapsorbuje u bubrežnim tubulima. U uslovima hiperglikemije koja prelazi bubrežni prag za glukozu, glukoza inhibira reapsorpciju 1,5-AG u tubulima i serumski nivo 1,5-AG pada. Nivo 1,5-AG je inverzan nivou glikemije i reflektuje glikemijske fluktuacije u kraćem vremenskom periodu- nekoliko dana do nekoliko nedelja (Seok i sar, 2015).

Za GA je pokazano da je korisniji glikemijski indeks od HbA1c za procenu kratkoročne glikemijske kontrole u T2DM, posebno kod loše regulisanih pacijenata (Lee i sar, 2011). Visok odnos GA/HbA1c ukazuje na veće glikemijske ekscurzije nezavisno od tipa DM (Ogawa i sar, 2012). Nivo 1,5-AG takođe ukazuje na kratkoročnu glikemijsku kontrolu, postprandijalne hiperglikemije i GV koja nije obuhvaćena rezultatom HbA1c (Seok i sar, 2015).

### **Glikemijska varijabilnost i komplikacije dijabetesa**

Nema sumnje da sniženje prosečne glikemije, izražene preko HbA1c, redukuje mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije u T1DM i T2DM. Ovi zaključci dolaze između ostalog iz podataka DCCT studije objavljenih 1993. godine pokazali su da intenzivna terapija dijabetesa snižava mikrovaskularne komplikacije za čak 50-60% (*Diabetes Control and Complications Trial, 1993*). Tokom godina analiza ovih podataka postaje složenija, pa je pokazano da totalna izloženost glikemiji (HbA1c i trajanje dijabetesa) objašnjava samo 11% varijacije u riziku za nastanak retinopatije (Lachin i sar, 2008). Jedno od objašnjenja može biti uključenost glikemijske varijabilnosti u patogenezu komplikacija, s obzirom da se sada zna da u T1DM, čak i kada je HbA1c u poželjnim granicama, postoji 2,92 veći rizik od kardiovaskularnog mortaliteta (Lind i sar, 2014), kao i da je GV nezavisni kardiovaskularni faktor rizika i kod osoba koje nemaju dijabetes (Levitan i sar, 2004). GV je sada priznata kao nezavisni faktor rizika za razvoj hroničnih komplikacija dijabetesa (Piona i sar, 2021).

Na ćelijskom nivou, rad Ceriella i saradnika pokazao je da humane endotelne ćelije umbilikalne vene izložene varijacijama glukoze u koncentraciji od 5 do 20 mmol/l pokazuju više apoptoze u odnosu na one koje su izložene samo visokim koncentracijama glukoze (Riso i sar, 2001). Kasnija studija je pokazala da u osnovi ove pojave leži povećana produkcija

reaktivnih kiseoničnih vrsta preko protein kinaze C zavisne aktivacije NADPH oksidaze (*Quagliaro i sar, 2003*). Drugi rad je pokazao da prolazna hiperglikemija od 16 sati rezultuje epigenetskim promenama u promoteru za nuklearni faktor  $\kappa$ B podjedinicu p65 u aortnim endotelnim ćelijama in vitro i u nedijabetesnim miševima, što dovodi do povećane ekspresije p65 gena. Ove promene perzistiraju barem još tokom narednih 6 dana normalne glikemije (*El-Osta i sar, 2008*).

Iako ove studije u potpunosti ne predstavljaju GV koja se sreće kod ljudi sa dijabetesom, pokazano je kod pacijenata sa T2DM da glikemijske fluktuacije utiču na urinarnu ekskreciju 8-iso-prostaglandina F2 $\alpha$ , koji je marker oksidativnog stresa (*Monnier, Mas i Ginet, 2006*). Sem toga, mnogobrojni procesi koji se dešavaju tokom skokova glikemije dešavaju se i za vreme eksperimentalne hipoglikemije, kao što je porast proinflatornih citokina, markera lipidne peroksidacije, reaktivnih kiseoničnih vrsta i leukocitoze (*Razavi Nematollahi i sar, 2009*). Hipoglikemije, kao značajan deo GV, povezane su sa lošim mikrovaskularnim i makrovaskularnim ishodima u T2DM (*Bedenis i sar, 2014; Zoungas i sar, 2010*), a u T1DM teške hipoglikemije su povezane se povećanim rizikom za mortalitet nakon kardiovaskularnog događaja (*Lung i sar, 2014*).

Nedavno prezentovana studija proučavala je vezu GV i hroničnih komplikacija u kontekstu podataka dobijenih sa CGM, analizirano je 515 pacijenata sa T1DM koji su u Belgiji dobili rtCGM preko osiguranja. Kraće vreme u opsegu (TIR) povezano je sa kompozitnim mikrovaskularnim komplikacijama, posebno sa retinopatijom. Viša standardna devijacija (SD) povezuje se sa perifernom i autonomnom neuropatijom. TIR je najznačajniji faktor koji je utiče na hospitalizacije zbog DKA ili hipoglikemija (*El Malahi i sar, 2020*).

Postoje zanimljivi indirektni dokazi o značaju GV. U australijskoj studiji koja je proučavala 1604 adolescenata u periodu 1990- 2009. godine, pokazan je pad retinopatije sa 53% na 12% ( $p<0,001$ ) i mikroalbuminurije sa 8% na 3% ( $p=0,006$ ). Istovremeno zabeležen je porast fiziološke supstitucije insulina (intenzivirana insulinska terapija i insulinska pumpa) sa 17% na 88%, pri čemu je prosečan HbA1c snižen samo sa 9,1% na 8,5% ( $p<0,001$ ) i zabeležena je samo minimalna promena u procentu pacijenata koji su dostigli HbA1c niži od 7,5% (*Downie i sar, 2011*). U randomizovanoj prospektivnoj studiji u T2DM, pacijenti su randomizovani na gliburid ili repaglinid, postignuta je ista redukcija HbA1c (0.9%), ali je postignuta bolja redukcija postprandijalne glikemije i inflamatornih biomarkera u grupi sa repaglinidom, a takođe i smanjenje intimo-medijalne debljine karotidne arterije (*Esposito i*

sar, 2004). U ARIC studiji (Atherosclerosis Risk in Communities) analizirano je 12308 osoba (958 sa dijabetesom). U grupi pacijenata sa dijabetesom oni sa najnižim 1,5-anhidroglucitolom ( $< 6\mu\text{g/ml}$ ), tj. sa najvećom GV, imali su 11 puta veću verovatnoću da imaju retinopatiju u odnosu na pacijente sa najvišim 1,5-AG ( $>10\mu\text{g/ml}$ ), tj. sa najnižom GV. Nizak 1,5-AG takođe je povezan sa dva puta većim rizikom za hroničnu bubrežnu insuficijenciju (*Selvin i sar, 2014*).

U studiji koja je proučavala GV kod žena sa T2DM pokazano je da je niža GV povezana sa boljim kvalitetom života, kao i da je izraženija anksioznost nađena kod pacijentkinja sa većim glikemijskim fluktuacijama (*Penckofer i sar, 2012*). Studija sa odraslim, relativno dobro regulisanim T1DM pacijentima pokazala je da je lečenje insulinskom pumpom asocirano sa nižom GV u odnosu na IIT, ali nije pokazala vezu niže GV sa boljim QoL (*Reddy i sar, 2016*).

## 2. NAUČNE HIPOTEZE I CILJEVI

Očekuje se da glikemijska varijabilnost bude niža u grupi pacijenata na terapiji kontinuiranom supkutanom insulinskom infuzijom u odnosu na grupu pacijenata na intenziviranoj insulinskoj terapiji. Ne očekuje se postojanje jasne povezanosti rezultata HbA1c i parametara glikemijske varijabilnosti, tj. očekuje se nekonzistentnost rezultata po pitanju ove veze. Očekuje se da registrovane hipoglikemijske epizode budu u pozitivnoj korelaciji sa parametrima koji opisuju glikemijske fluktuacije, a ne očekuje se postojanje jake veze sa rezultatima HbA1c. Očekuje se da se metodom kontinuiranog glukoznog monitoringa dokaže veći broj hipoglikemija kod ispitanika u odnosu na one koje su otkrivene samokontrolom glikemije od strane ispitanika. Očekuje se da niža glikemijska varijabilnost koreliše sa većim skorom u upitnicima koji procenjuju kvalitet života ispitanika i zadovoljstvo terapijom.

U skladu sa navedenim hipotezama postavljeni su sledeći ciljevi istraživanja:

1. Uporediti parametre glikemijske varijabilnosti između ispitivanih grupa
2. Ispitati postojanje korelacije između HbA1c i parametara glikemijske varijabilnosti
3. Ispitati postojanje korelacije između HbA1c i hipoglikemijskih epizoda
4. Ispitati postojanje korelacije između hipoglikemijskih epizoda i parametara glikemijske varijabilnosti
5. Ispitati postojanje hipoglikemijskih epizoda tokom CGM koje nisu otkrivene metodom SMBG
6. Ispitati postojanje korelacije između parametara glikemijske varijabilnosti i kvaliteta života
7. Ispitati postojanje korelacije između parametara glikemijske varijabilnosti i zadovoljstva terapijom

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

Studijom je obuhvaćeno 60 ispitanika koji su podeljeni u dve grupe: I grupa- pacijenti sa tipom 1 dijabetesa koji se leče konvencionalnom intenziviranom insulinskom terapijom insulinskim analozima (IIT) i II grupa-pacijenti sa tipom 1 dijabetesa koji se leče spoljnim portabilnom insulinskom pumpom, tj. kontinuiranom supkutanom insulinskom infuzijom (KSII).

U studiju su uključeni pacijenti oba pola, stariji od 18 godina, sa trajanjem dijabetesa duže od godinu dana, od početka bolesti lečeni insulinskom terapijom, nikada nisu koristili oralne antidijabetike, najmanje tri meseca unazad koriste aktuelnu terapiju. Isključujući kriterijumi su dijabetes tipa 2, trudnoća, akutne komplikacije dijabetesa, akutna oboljenja i stanja koja remete glikoregulaciju.

#### **3.1. Anamnestički i klinički podaci**

Svi pacijenti su detaljno sagledani na početku studije anamnestički i klinički. Anamnestička obrada podrazumevala je podatke o tipu dijabetesa, trajanju dijabetesa, aktuelnu antidijabetesnu terapiju, postojanju komplikacija dijabetesa i terapije, postojanju konkomitantnih bolesti i terapije, prethodnim ketoacidozama i teškim hipoglikemijama.

Antropometrijska merenja podrazumevaju telesnu težinu, telesnu visinu, indeks mase tela, obim struka, obim kukova, odnos struk/kuk. Telesna težina određena je u stojećem položaju, bez obuće, u lakoj odeći, digitalnom vagom, zaokruživana na najbližih 0,1 kg. Telesna visina je određena u stojećem položaju, bez obuće, standardnim visinomerom sa preciznošću 0,1 cm. Indeks mase tela (IMT, tj. engl. Body mass index, BMI), određen je kao količnik telesne težine u kilogramima i kvadrata telesne visine ( $\text{kg/m}^2$ ). Obim struka je meren u horizontalnoj ravni, na sredini linije između spine iliace superior anterior i donje ivice rebarnog luka. Obim kukova meren je u nivou velikog trohantera butne kosti. Odnos struk kuk je količnik obima struka i obima kukova.

#### **3.2. Biohemijska obrada**

Uzorci za laboratorijske analize uzimani su ujutru, nakon dvanaestočasovnog prekonocnog gladovanja, iz kubitalne vene, u sedećem položaju pacijanta. Centrifugiranje krvi je rađeno 30min nakon uzimanja uzorka, rutinske analize su rađene istog dana u Centru za medicinsku biohemiju Kliničkog centra Niš.

Urađeni su standardni biohemijski parametri:

- sedimentacija eritrocita, kompletna krvna slika (nivo hemoglobina i broj eritrocita, leukocita i trombocita). Na hematološkom analizatoru AL 816 (Graz, Austria) određivani su hematološki parametri, dok je sedimentacija rađena u vakuumskim epruvetama firme Terumo (Leuven, Belgium) po modifikovanoj metodi Westergreen-a;

- urea, kreatinin, urati, ukupni proteini, albumini, ukupni holesterol, HDL holesterol, LDL holesterol, trigliceridi, ukupni i direktni bilirubin. Od standardnih enzima određivani su enzimi intraćelijskog metabolizma: aminotransferaze (AST i ALT), laktat dehidrogenaza (LDH), kreatin kinaza (CK), kao i membranski enzimi: alkalna fosfataza (ALP), gama glutamil transpeptidaza (GGT). Sva navedena ispitivanja biohemijskih parametara obavljena su u serumu standardnim procedurama (preporučene metode od strane IFCC-a), na biohemijskom analizatoru Synchron CX-5, Beckman, Brea, USA.

- određivanje medijatora zapaljenja: C-reaktivni protein (CRP) imunoturbidimetrijskom metodom na višekanalnom analizatoru OLYMPUS AU 400; izraženog u mg/L (referentni opseg 0,0-5,0 mg/L) i fibrinogen - imunoturbidimetrijskom metodom uz korišćenje zasićenog rastvora Parfontier, na aparatu BECKMAN DU 650; izraženog u g/L (referentni opseg 2,0-4,0 g/L).

- HbA1c je određivan imunohehemijskom metodom reagensima firme Olympus na automatskom analajzeru Olympus AU 680.

- opšti pregled urina- određuje se boja, izgled i ostala fizičko-hemijska svojstva uz pomoć test traka na urin analizatorz tipa in sight U-500. Urin test trake sadrže 11 parametara: pH vrednost, specifična težina, proteini, šećer, mikroalbumini, ketoni, nitriti, leukociti, krv, bilirubin, urobilinogen. U sediment urina određuju se sveži eritrociti, bledi eritrociti, leukociti, kristali kalcijum oksalata, mokraćne kiseline, tripel fosfata, bakterije, sluz, epitelne ćelije, gljivice, cilindri, soli amorfnih urata

- odnos albumin/kreatinin u urinu- standardna biohemijska analiza koja se radi komercijalnim reagensima na biohemijskom analizatoru Beckman Coulter AU680.

Dodatne analize rađene su u Institutu za biohemiju Medicinskog fakulteta u Nišu:

- Fruktozamin-Assay Kit (ab228558), Abcam, fruktozamin test set je kolorimetrijski test u mikrotitar ploči za direktno utvrđivanje nivoa fruktozamina u serumu. Test se



zasniva na sposobnosti fruktozamina da redukuje nitroplavi tetrazolium (NBT), formirajući obojeni krajnji produkt (ljubičasto) u alkalnoj sredini. Step formiranja formazana je proporcionalan koncentraciji fruktozamina u uzorcima i povećanje absorbance (OD530nm) može biti praćeno uz pomoć spektrofotometra.

- 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG)- GLYCOMARK test je enzimska metoda koja se sastoji od testnog kompleta sa dva reagensa. Test je razvijen za upotrebu sa potpuno automatizovanim hemijskim analizatorom. Sistem testa takođe uključuje standardni rastvor za kalibraciju 1,5-AG (50 µg / ml) i kontrolni set na dva nivoa ("Niska" i "Visoka"). Metoda koristi enzim piranoza oksidazu (PROD) kao oksidazu 1,5-AG za oksidaciju hidroksilne grupe na drugoj poziciji 1,5-AG i za detekciju stvorenog vodonik peroksida kolorimetrijom uz pomoć peroksidaze (POD). Kako PROD takođe reaguje sa glukozom, uzorak se prethodno tretira u enzimskoj reakciji sa glukokinazom (GK). Glukoza se pretvara u glukoza-6-fosfat (G-6-P), jedinjenje koje ne reaguje sa PROD-om. Da bi se reakcija dovela do završetka, koristi se adenzin trifosfatni (ATP)-sistem za regeneraciju koji se sastoji od piruvat kinaze (PK) i fosfoenolpiruvata (PEP). Kako se ATP pretvara u adenzin difosfat (ADP), PK, u prisustvu PEP-a, katalizuje fosforilaciju ADP nazad u ATP. Nakon konverzije glukoze u G-6-P, test postaje specifičan za 1,5-AG.

### **3.3. Kontinuirani glukozni monitoring**

Pacijenti su sprovodili profesionalni (maskirani, blinded) kontinuirani glukozni monitoring uz pomoć uređaja iPro2 (Medtronic) u trajanju od šest dana, bez promene svog dotadašnjeg terapijskog režima. Pacijenti su reedukovani o higijensko-dijetetskom režimu, samokontroli glikemije, evidentiranju i tretmanu hipoglikemija, korektivnim bolusima, a imali su mogućnost dvadesetčetvoročasovnog kontakta sa lekarom i medicinskim sestrama edukatorima. Tokom trajanja CGM pacijenti spovode samokontrolu glikemije na glukometru FreeStyle Precision Neo (Abbott) najmanje četiri puta dnevno pre obroka i dodatno kod sumnje na hipoglikemiju, vode dnevnik aktivnosti (vreme i vrsta obroka, vreme i doza insulina, vreme i vrsta fizičke aktivnosti, eventualne tegobe i upotrebljeni lekovi). Tokom trajanja CGM pacijenti sa savetovani da se pridržavaju uobičajenog režima ishrane i fizičke aktivnosti, kao i da se uzdrže od ekscesa u ishrani, ekstremne fizičke aktivnosti i upotrebe alkohola.

iPro2 je sistem za skupljanje i retrospektivnu analizu podataka koji se sastoji iz vodootpornog rekordera, supkutanog glukoznog senzora (Enlite sensor), sertera za

aplikovanje senzora u potkožno tkivo (Enlite serter) i priključne jedinice za povezivanje sa računarom (radi preuzimanja podataka sa rekordera) i punjenja baterije rekordera. Korisnički interfejs i softverska obrada i prikaz podataka nalazi se na adresi <https://carelink.minimed.eu/ipro/hcp/login.jsf?bhcp=1>. Senzor se postavlja u potkožno tkivo abdomena uz pomoć sertera (udaljen barem 5cm od pupka, izbegavajući ožiljke, liniju kaiša itd), nakon čega se senzor konektuje sa rekorderom. iPro2 obezbeđuje do 288 merenja nivoa glukoze u intersticijskoj tečnosti dnevno (na 5min), pri čemu pacijent nema uvid u kretanje glikemije i nastavlja sa uobičajenim aktivnostima i terapijskim režimom. Nakon očitavanja podataka sa rekordera iPro2 sistem generiše četiri izveštaja- Sensor Summary Detail, Sensor Modal Day, Sensor Modal Time i Sensor Daily Detail. Peti izveštaj je Patient Log Sheet (dnevnik pacijenta) koji je od ključnog značaja za analizu podataka jer sadrži podatke o obrocima, aktivnostima i primenjenoj medicaciji koje unosi pacijent (*Medtronic MiniMed Inc, 2016*).

Osnovni parametri glikemijske kontrole dobijeni metodom CGM (izračunati od strane CareLink softvera): najviša glikemija, najniža glikemija, prosečna glikemija, standardna devijacija, vreme u opsegu 3,9-10mmol/l- Time in Range (TIR), vreme ispod opsega (<3,9 mmol/l)- Time Below Range (TBR), vreme iznad opsega (>10,0 mmol/l)- Time Above Range (TAR), procenjen HbA1c, površina ispod krive (area under curve, AUC) za hiperglikemije, površina ispod krive (area under curve, AUC) za hipoglikemije, broj hiperglikemija, broj hipoglikemija.

Koristeći dobijene podatke sa kontinuiranog glikemijskog monitoringa urađene su dodatne analize hipoglikemija: ukupan broj hipoglikemija, brojdnevnih/noćnih hipoglikemija, broj prepoznatih/neprepoznatih hipoglikemija, broj hipoglikemija 1. nivoa (<3,9 mmol/l), broj hipoglikemija 2.nivoa (<3,0 mmol/l), trajanje hipoglikemija u minutima, trajanje dnevnih/noćnih hipoglikemija, trajanje prepoznatih/neprepoznatih hipoglikemija, trajanje hipoglikemija 1. nivoa (<3,9 mmol/l), trajanje hipoglikemija 2. nivoa (<3,0 mmol/l); kao i dodatne analize hiperglikemija: ukupan broj hiperglikemija, broj hiperglikemija 1.nivoa (>10,0mmol/l), broj hiperglikemija 2.nivoa (>13,9 mmol/l), trajanje hiperglikemija u minutima, trajanje hiperglikemija 1.nivoa (>10,0 mmol/l), trajanje hiperglikemija 2. nivoa (>13,9 mmol/l). Neprepoznate hipoglikemije su one koje su otkrivene samo na CGM-u, bez simptoma ili merenja na glukometru koji bi pacijentu ukazali na postojanje hipoglikemije.

Podaci zabeleženi kontinuiranim glikemijskim monitoringom biće iskorišćeni za kalkulaciju najčešće korišćenih parametara glikemijske varijabilnosti uz pomoć softvera Easy GV (<https://www.phc.ox.ac.uk/research/technology-outputs/easygv>): CV, CONGA, LI, J-index, LBGI, HBGI, GRADE, MODD, MAGE, ADDR, M-value, MAG.

### **3.4. Ispitivanje kvaliteta života i zadovoljstva terapijom**

Kvalitet života vezan za zdravlje ispitan je pomoću upitnika o kvalitetu života SF-36v2 (Short Form 36 Health Survey version 2, SF-36v2), dobro poznatog i široko primenjivanog instrumenta za samoocenu stanja zdravlja. U istraživanju je korišćena originalna srpska verzija SF-36v2 upitnika, čije je korišćenje odobreno od strane QualityMetric Incorporated, licenca broj QM040291, koji se sastoji od 36 pitanja od kojih se 35 koristi u formiranju osam skala kvaliteta života (*Maruish, 2011*). Jedno pitanje ne ulazi u dalju analizu, a odnosi se na subjektivnu procenu pacijenta o promeni njegovog opšteg zdravstvenog stanja u protekle četiri nedelje. Po tipu odgovora pitanja su višestrukog izbora. Pitanja su svrstana u osam skala: fizičko funkcionisanje (PF, physical functioning)- deset pitanja, fizička sposobnost (RP, role limitation due to physical problems)- četiri pitanja, telesni bol (BP, bodily pain)- dva pitanja, opšte zdravlje (GH, general health perception)- pet pitanja, vitalnost (VT, vitality)- četiri pitanja, socijalno funkcionisanje (SF -social functioning)- dva pitanja, mentalna sposobnost (RE, role limitation due to emotional problems)- tri pitanja, mentalno zdravlje (MH, mental health)- pet pitanja.

Pojedine skale obuhvaćene su različitim brojem pitanja, a njihov broj je empirijski utvrđen u skladu sa psihometrijskim kriterijumima pouzdanosti i valjanosti. Stoga se broj bodova zabeležen na svakoj skali upitnika transformiše u standardne vrednosti i baždaren je na jedinstvenu skalu čiji teorijski minimum iznosi 0, a maksimum 100. Prema tome, skor u svakoj skali je izražen u opsegu od 0 –100 i to 0 predstavlja najlošiji skor, a 100 najbolji skor. Viši skor ukazuje na bolje zdravstveno stanje odnosno manja ograničenja u svakodnevnom životu, bolje funkcionisanje pacijenta ili manje telesne boli. Na taj način moguće je kvantitativno upoređivati različite manifestacije zdravlja koje upitnik meri.

Osam skala kvaliteta života su sumirane u dva aspekta kvaliteta života: aspekt fizičkog zdravlja (Physical Component Scale, PCS) i aspekt mentalnog zdravlja (Mental Component Scale –MCS). Fizičko zdravlje obuhvata pet skala: fizička funkcionalnost, fizička sposobnost, telesna bol, percepcija opšteg zdravlja i vitalnost. Skale fizička funkcionalnost, fizička sposobnost, telesna bol najviše koreliraju sa fizičkim zdravljem. Mentalno zdravlje

obuhvata pet skala: percepcija opšteg zdravlja, vitalnost, socijalna funkcionalnost, mentalne sposobnosti i mentalno zdravlje. Tri najbolja merila ove dimenzije su skale socijalna funkcionalnosti, mentalne sposobnosti i mentalnog zdravlja.

Kodiranje odgovora i proračun vrednosti osam skala i dveju dimenzija skorova vršena je prema QualityMetric Health Outcomes™ Scoring Software 4.0 baždarenih na jedinstvenu skalu čiji teorijski minimum iznosi 0, a maksimum 100 ([https://www.amihealthy.com/download/installationguide\\_scoringsoftwarev4.pdf](https://www.amihealthy.com/download/installationguide_scoringsoftwarev4.pdf)). Rezultati dobijeni analizom SF-36v2 upitnika prikazani su pomoću medijana i opsega za svih osam skala zdravlja zdravlja, kao i za dimenzije fizičkog i mentalnog zdravlja.

Podaci o zadovoljstvu terapijom prikupljeni su na osnovu standardizovanog i često korišćenog Upitnika o zadovoljstvu terapijom za dijabetes (Diabetes Therapy Satisfactory Questionnaire, DTSQs). Ovaj upitnik je ocenjen od strane Svetske zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO) i Međunarodne asocijacije za dijabetes (International Diabetes Federation, IDF) kao koristan u dobijanju podataka o ishodima u lečenju dijabetesa, uključujući i zadovoljstvo terapijom (*Bradley i Lewis, 1990*). Upitnik se sastoji od osam pitanja gradiranih na sedmocifrenoj Likert-ovoj skali. Šest od osam pitanja (1, 4-8) odnosi se na lične i subjektivne stavove i iskustva pacijenta. Svaki odgovor gradiran je na skali od 0 do 6, gde 0 predstavlja najniži nivo zadovoljstva, dok 6 označava apsolutno zadovoljstvo. Srednja vrednost zbira odgovora na ovih šest pitanja predstavlja ukupno zadovoljstvo terapijom (opseg od 0-6). Drugo pitanje ocenjuje utisak o učestalosti hiperglikemije, dok se treće bavi hipoglikemijom. Oba ova pitanja, kao i prethodna gradiraju se na sedmocifrenoj skali. Razlika se javlja u tumačenju rezultata. U oba slučaja vrednost 0 ukazuje na to da se neprihvatljivo visoke/niske vrednosti glikemije ne javljaju, dok 6 znači da su hiper/hipoglikemija prisutne konstantno. U konačnom tumačenju rezultata, dobijene vrednosti na drugo i treće pitanje tretiraju se nezavisno, kako od ukupnog skora, tako i nezavisno jedan od drugog.

### **3.5. Mesto ispitivanja**

Ispitivanje je obavljeno na Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Niš, biohemijska ispitivanja u Centru za biohemiju Kliničkog centra Niš i na Institutu za biohemiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu.

### **3.6. Statistička obrada podataka**

Statistička obrada podataka je sprovedena korišćenjem programa SPSS u verziji 18.0. Kao prag statističke značajnosti u zaključivanju korišćen je nivo greške procene manji od 5% ( $p < 0,05$ ). Rezultati statističke analize su prikazani tabelarno i grafički. Poređenje srednjih vrednosti numeričkih obeležja između dve grupe ispitanika vršeno je Studentovim t-testom ili Man-Vitni U-testom (Mann-Whitney U test) u slučajevima kada distribucija vrednosti nije ispunjavala zahteve normalnog rasporeda. Poređenje učestalosti pojedinih kategorija atributivnih obeležja između grupa vršeno se Mantel-Hincelovim hi kvadrat testom (Mantel-Haenszel Chi square test) ili Fišerovim testom egzaktne verovatnoće nulte hipoteze (Fisher exact test) u slučajevima kada je neka od očekivanih frekvencija obeležja bila niža od pet. Međuzavisnost između parametara glikemijske varijabilnosti i HbA1c, hipoglikemijskih epizoda, kvaliteta života, kao i zadovoljstva terapijom ispitivana je izračunavanjem Sprirmanovog koeficijenta korelacije rangova (Spearman's rank correlation coefficient). Povezanost CV kao parametra glikemijske varijabilnosti i trajanja hipoglikemija, uz kontrolu uticaja drugih karakteristika pacijenata (pol, starost, trajanje i terapija DM) ispitivana je multivarijantnom linearnom regresionom analizom.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Demografski i klinički podaci

Istraživanjem je obuhvaćeno 60 ispitanika koji su podeljeni u dve grupe po 30 ispitanika u zavisnosti od modaliteta insulinske terapije: I grupa- pacijenti sa tipom 1 dijabetesa koji se leče konvencionalnom intenziviranom insulinskom terapijom insulinskim analogima (IIT) i II grupa- pacijenti sa tipom 1 dijabetesa koji se leče spoljnim portabilnom insulinskom pumpom, tj. kontinuiranom supkutanom insulinskom infuzijom (KSII). Socijalno- demografske karakteristike pacijenata prikazane na tabeli 16.

Tabela 16. Socijalno- demografski podaci

Karakteristika	IIT	KSII	Ukupno	p
Muškarci	9 (30,00%)	6 (20,00%)	15 (25,00%)	0,371
Žene	21 (70,00%)	24 (80,00%)	45 (75,00%)	
Starost	32,70±8,81	29,73±8,17	31,22±8,55	0,181
Trajanje DM (godine)	16,83±10,46	16,30±7,08	16,57±8,86	0,818
Srednja škola	11 (36,67%)	13 (43,33%)	24 (40,00%)	0,598
Viša škola	4 (13,33%)	8 (26,67%)	12 (20,00%)	0,197
Studenti	4 (13,33%)	4 (13,33%)	8 (13,33%)	0,999
Fakultet	11 (36,67%)	5 (16,67%)	16 (26,67%)	0,079

Nije bilo statistički značajne razlike između grupa u odnosu na pol, starost, trajanje dijabetesa, kao i u odnosu na obrazovanje ispitanika.

Na tabeli 17 predstavljeni su ispitivani anamnestički i klinički podaci o akutnim i hroničnim komplikacijama dijabetesa kod ispitanika

Tabela 17. Akutne i hronične komplikacije dijabetesa

Karakteristika	IIT	KSII	Ukupno	p
Nefropatija	5 (16,67%)	2 (6,67%)	7 (11,67%)	0,227
Nefropatija inc	0 (0,00%)	4 (13,33%)	4 (6,67%)	0,038
Neuropatija	4 (13,33%)	7 (23,33%)	11 (18,33%)	0,316
Retinopatija	4 (13,33%)	6 (20,00%)	10 (16,67%)	0,488
Katarakta	1 (3,33%)	0 (0,00%)	1 (1,67%)	0,313
Glaukom	0 (0,00%)	1 (3,33%)	1 (1,67%)	0,313
DFSy	0 (0,00%)	1 (3,33%)	1 (1,67%)	0,313
CVI	0 (0,00%)	1 (3,33%)	1 (1,67%)	0,313
Ketoacidoze	7 (23,33%)	11 (36,67%)	18 (30,00%)	0,259
Teške hipoglikemije	8 (26,67%)	11 (36,67%)	19 (31,67%)	0,405

Mikroalbuminurija je bila zastupljena kod 4 (13,13%) ispitanika na terapiji KSII što je značajno veća učestalost nego kod ispitanika na terapiji IIT ( $p=0,038$ ) gde mikroalbuminurija nije evidentirana. Nije bilo statistički značajne razlike između grupa u odnosu na dijagnostikovane hronične komplikacije dijabetesa (nefropatija, neuropatija, retinopatija, katarakta, glaukom, CVI, sindrom dijabetesnog stopala), kao i u odnosu na prijavljene akutne komplikacije dijabetesa (ketoacidoze, teške hipoglikemijske epizode).

Na tabeli 18. predstavljene su antropometrijske karakteristike ispitanika

Tabela 18. Antropometrijske karakteristike ispitanika

Karakteristika	IIT	KSII	Ukupno	p
TT (kg)	65,42±16,81	64,58±17,38	65,00±16,96	0,849
TV (cm)	167,98±9,33	166,71±8,73	167,34±8,98	0,587
IMT ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	22,50±3,67	22,52±3,69	22,51±3,65	0,977
Obim struka (cm)	80,17±14,33	78,36±13,54	79,27±13,85	0,617
Obim kukova (cm)	97,10±9,14	96,37±8,39	96,74±8,71	0,747
Odnos struk/kuk	0,82±0,08	0,81±0,07	0,82±0,08	0,522

Nije bilo statistički značajne razlike između grupa u odnosu na ispitivane parametre- telesnu težinu, telesnu visinu, indeks mase tela, obim struka, obim kukova i odnos struk/kuk.

#### **4.2. Biohemijska obrada**

Na tabeli 19. prikazene su rutinske biohemijske analize ispitanika na početku istraživanja

Tabela 19. Rutinske biohemijske analize

Karakteristika	IIT	KSII	Ukupno	p
HbA1c (%)	8,23±1,34	7,62±1,03	7,85±1,28	0,052
Urea (mmol/l)	5,99±6,03	4,64±1,27	5,32±4,37	0,232
Kreatinin (mmol/l)	78,31±16,13	72,30±16,91	75,36±16,66	0,167
MDRD (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	90,00±18,10	100,41±25,08	95,21±22,3	0,075
Urati (micromol/l)	211,86±63,47	220,63±54,98	216,09±59,16	0,584
Ukupni bilirubin (micromol/l)	9,14±4,16	10,01±5,01	9,57±4,58	0,465
Direktni bilirubin (micromol/l)	1,94±0,74	2,10±1,01	2,02±0,88	0,468
Ukupni proteini (g/l)	70,81±5,46	70,64±4,00	70,73±4,75	0,887
Albumini (g/l)	45,7±3,42	45,67±3,13	45,69±3,25	0,968
Ukupni holesterol (mmol/l)	5,18±1,10	4,88±0,88	5,03±1,00	0,247
HDL- holesterol(mmol/l)	1,55±0,33	1,60±0,33	1,58±0,33	0,568
LDL- holesterol(mmol/l)	8,57±26,52	2,88±0,87	5,45±17,88	0,253
Trigliceridi (mmol/l)	1,31±0,80	0,96±0,62	1,13±0,73	0,063
AST (U/l)	19,10±5,42	20,10±5,44	19,6±5,41	0,478
ALT (U/l)	17,43±10,22	18,80±11,88	18,12±11,01	0,635
ALP (U/l)	68,93±27,47	68,57±32,35	68,75±29,75	0,962
CK (U/l)	105,60±85,91	152,07±280,31	128,83±206,88	0,389
LDH (U/l)	365,17±60,12	380,80±62,51	372,98±61,31	0,328
Amilaze (U/l)	64,48±26,60	62,44±27,44	63,46±26,76	0,791
GGT (U/l)	20,00±15,67	15,10±7,44	17,55±12,41	0,127
CRP (mg/l)	2,82±1,67	2,54±1,42	2,68±1,54	0,501
Fibrinogen (g/l)	3,11±0,45	2,99±0,59	3,05±0,52	0,377
Sedimentacija (mm/h)	8,00±5,95	7,86±5,39	7,93±5,64	0,926
Leukociti(10 <sup>9</sup> /l)	6,69±2,32	6,28±1,58	6,48±1,98	0,431
Eritrociti(10 <sup>12</sup> /l)	4,80±0,57	4,78±0,56	4,79±0,56	0,889
Hemoglobin (g/l)	137,93±18,02	138,21±17,30	138,07±17,51	0,950
Hematokrit(%)	0,43±0,05	0,42±0,05	0,42±0,05	0,842
Trombociti (10 <sup>9</sup> /l)	259,17±72,05	249,9±53,8	254,53±63,21	0,575
TSH (mIU/l)	2,71±1,62	2,66±1,29	2,69±1,46	0,900
FT4 (pmol/l)	13,15±2,46	11,83±2,86	12,51±2,69	0,210
Urinarni albumin (mg/l)	72,73±309,09	50,43±174,33	61,58±248,97	0,736
Urinarni kreatinin (mmol/l)	8,41±6,28	8,68±4,45	8,54±5,38	0,850
Odnos albumin/kreatinin u urinu (albumin to creatinine ratio, ACR) mg/ mmol	19,33±89,4	5,9±17,97	12,38±63,15	0,431



Nije bilo statistički značajne razlike između grupa u odnosu na ispitivane rutinske biohemijske i hematološke parametre: HbA1c, ureu, kreatinin, izračunati nivo glomerulske filtracije uz pomoć formule MDRD, urate, ukupne proteine, albumine, ukupni holesterol, HDL holesterol, LDL holesterol, trigliceride, ukupne i direktne bilirubine, enzime intraćelijskog metabolizma: aminotranferaze (AST, ALT), laktat dehidrogenazu (LDH), keratin kinazu (CK), membranske enzime: alkalnu fosfatazu (ALP), gama glutamil transferazu (GGT), zapaljenske parametre: C-reaktivni protein (CRP), fibrinogen, sedimentaciju eritrocita i komponente krvne slike (broj eritrocita, leukocita, trombocita, hemoglobin, hematokrit).

Na tabeli 20 prikazani su rezultati ispitivanih serumskih markera glikemijske varijabilnosti.

Tabela 20. Serumski markeri glikemijske varijabilnosti

Karakteristika	IIT	KSII	Ukupno	p
1.5-AG (mcg/ml)	3,53±1,93	3,91±1,34	3,72±1,88	0.041
Fruktozamin (mmol/l)	133,86±65,48	131,72±43,86	132,79±55,23	0.688

Vrednost 1,5-AG je značajno viša u grupi KSII u odnosu na IIT, vrednost fruktozamina je niža u grupi KSII, bez značajnosti.

#### **4.3 Parametri ispitivani CGM metodom**

Pacijenti su sprovodili profesionalni (maskirani, blinded) kontinuirani glukozni monitoring uz pomoć uređaja iPro2 (Medtronic) u trajanju od šest dana, bez promene svog dotadašnjeg terapijskog režima. Tokom trajanja CGM pacijenti su spvodili samokontrolu glikemije na glukometru FreeStyle Precision Neo (Abbott) najmanje četiri puta dnevno pre obroka i dodatno kod sumnje na hipoglikemiju, vode dnevnik aktivnosti (vreme i vrsta obroka, vreme i doza insulina, vreme i vrsta fizičke aktivnosti, eventualne tegobe i upotrebljeni lekovi). Tokom trajanja CGM pacijenti sa savetovani da se pridržavaju uobičajenog režima ishrane i fizičke aktivnosti, kao i da se uzdrže od ekscesa u ishrani, ekstremne fizičke aktivnosti i upotrebe alkohola. Na tabeli 21 predstavljeni su osnovni parametri glikoregulacije dobijeni metodom kontinuiranog glikemijskog monitoringa, izračunati od strane CareLink softvera.

Tabela 21. Osnovni parametri glikemijske kontrole

Karakteristika	IIT	KSII	Ukupno	p
Najviša glikemija (mmol/l)	20,12±2,82	17,91±3,02	19,02±3,10	0,005
Najniža glikemija (mmol/l)	2,54±0,68	2,70±0,67	2,62±0,67	0,382
Prosečna glikemija (mmol/l)	9,35±2,02	8,17±1,15	8,76±1,74	0,007
Standardna devijacija	4,05±0,88	3,13±0,62	3,59±0,89	<0,001
Broj hiperglikemija	12,40±4,21	10,73±4,27	11,57±4,29	0,134
Broj hipoglikemija	8,50±5,85	6,80±3,99	7,65±5,03	0,193
AUC za hiperglikemije	1,60±1,04	0,71±0,46	1,15±0,92	<0,001
AUC za hipoglikemije	0,09±0,09	0,05±0,06	0,07±0,08	0,072
Time in Range (%)	48,90±14,91	66,83±9,98	57,87±15,49	<0,001
Time above Range (%)	40,33±18,73	26,10±11,62	33,22±17,04	0,001
Time below Range(%)	10,73±9,89	7,10±5,74	8,92±8,22	0,087
Procenjen HbA1c (%)	7,49±1,28	6,76±0,73	7,13±1,10	0,009

Najviša izmerena glikemija je statistički značajno niža u grupi pacijenata na insulinskoj pumpi u odnosu na pacijente na intenziviranoj insulinskoj terapiji (17,91±3,02:20,12±2,82; p=0,005). Prosečna glikemija je značajno niža u grupi pacijenata na insulinskoj pumpi (8,17±1,15 : 9,35±2,02; p<0,001), kao i standardna devijacija (3,13±0,62 : 4,05±0,88;p<0,05). Površina ispod krive (AUC) za hiperglikemije je značajno niža u u grupi pacijenata na insulinskoj pumpi (0,71±0,46 : 1,60±1,04;p<0,001). Vreme u opsegu (3,9-10,0 mmol/l) je značajno duže (66,83±9,98 : 48,9±14,91; p<0,001), a vreme iznad opsega (>10,0 mmol/l) je značajno kraće (26,1±11,62 : 40,33±19,73; p<0,05) kod pacijenata na terapiji insulinskom pumpom. Konačno, HbA1c procenjen od strane softvera CareLink je značajno niži kod pacijenata na terapiji insulinskom pumpom (6,76±0,73 : 7,49±1,28; p<0,05). Ostali parametri nisu pokazali statistički značajnu razliku između grupa (najniža izmerena glikemija, broj epizoda hiperglikemija, broj epizoda hipoglikemija, površina ispod krive za hipoglikemije, vreme ispod opsega).

Retrospektivnom analizom podataka sa CGM uređaja učinjena je detaljna analiza hipoglikemija: ukupan broj hipoglikemija, broj dnevnih/noćnih hipoglikemija, broj prepoznatih/neprepoznatih hipoglikemija, broj hipoglikemija 1. nivoa (<3,9 mmol/l), broj hipoglikemija 2. nivoa (<3,0 mmol/l), ukupno trajanje hipoglikemija u minutima, trajanje dnevnih/noćnih hipoglikemija, trajanje prepoznatih/neprepoznatih hipoglikemija, trajanje hipoglikemija 1.nivoa (<3,9 mmol/l), trajanje hipoglikemija 2. nivoa (<3,0 mmol/l). Analiza hipoglikemija predstavljena je na tabeli 22.

Tabela 22. Analiza hipoglikemija

Karakteristika	IIT	KSII	Ukupno	p
Hipoglikemije-broj epizoda	8,5±5,85	6,83±3,96	7,67±5,02	0,201
Hipoglikemije- trajanje (min)	845,33±748,81	567,67±452,27	706,5±629,08	0,087
Hipoglikemije dnevne- broj epizoda	6,40±4,81	5,30±3,52	5,85±4,22	0,317
Hipoglikemije dnevne trajanje (min)	527±507,69	382,17±321,68	454,58±427,65	0,192
Hipoglikemije dnevne neprepoznate- broj epizoda	2,23±2,86	1,8±1,54	2,02±2,29	0,468
Hipoglikemije dnevne neprepoznate trajanje (min)	139±222,99	121,5±131,49	130,25±181,71	0,713
Hipoglikemije noćne- broj epizoda	2,10±2,19	1,53±1,74	1,82±1,98	0,271
Hipoglikemije noćne- trajanje (min)	325,83±403,05	189,17±261,47	257,5±343,8	0,125
Hipoglikemije noćne neprepoznate- broj epizoda	1,40±1,40	1,10±1,54	1,25±1,47	0,434
Hipoglikemije noćne neprepoznate- trajanje (min)	259±360,19	134,67±241,27	196,83±310,34	0,122
Hipoglikemije ispod 3,9 mmol/l- broj epizoda	3,97±3,19	4,13±2,76	4,05±2,96	0,829
Hipoglikemije ispod 3,9 mmol/l- trajanje (min)	214,83±229,1	207,5±167,23	211,17±198,89	0,888
Hipoglikemije ispod 3,9 mmol/l neprepoznate- broj epizoda	1,93±2,23	1,87±1,61	1,9±1,93	0,895
Hipoglikemije ispod 3,9 mmol/l neprepoznate- trajanje (min)	108,67±151,59	86,00±106,95	97,33±130,57	0,506
Hipoglikemije ispod 3,0 mmol/l- broj epizoda	4,53±4,03	2,70±2,72	3,62±3,53	0,043
Hipoglikemije ispod 3,0 mmol/l- trajanje (min)	632,33±624,91	355,17±425,54	493,75±548,16	0,049
Hipoglikemije ispod 3,0 mmol/l neprepoznate- broj epizoda	1,67±1,92	0,97±1,35	1,32±1,69	0,111
Hipoglikemije ispod 3,0 mmol/l neprepoznate- trajanje (min)	287,83±368,21	171,72±309,04	230,76±342,52	0,196
Hipoglikemije neprepoznate- broj epizoda	4±3,78	2,86±2,36	3,43±3,17	0,174
Hipoglikemije neprepoznate- trajanje (min)	395,45±463,01	236,55±274,2	316±385,57	0,117

Ispitanici na terapiji KSII imaju statistički značajno manji broj epizoda hipoglikemija nivoa 2 ( $2,7 \pm 2,72$  :  $4,53 \pm 4,03$ ;  $p=0,043$ ), kraće trajanje hipoglikemija nivoa 2 ( $355,17 \pm 425,54$  :  $632,33 \pm 624,91$ ;  $p=0,049$ ). Kod ostalih analiziranih kategorija hipoglikemija nema značajne razlike između ispitivanih grupa. Nije registrovana nijedna hipoglikemija koja ispunjava kriterijum za dijagnozu teške hipoglikemije (nivo 3).

Retrospektivnom analizom podataka sa CGM-a analizirane su neprepoznate (asimptomatske) hipoglikemije (tabela 23)- procenat pacijenata kod kojih su zabeležene neprepoznate hipoglikemije, kao i procenat pacijenata sa dnevnim/noćnim neprepoznatim hipoglikemijama i procenat pacijenata sa neprepoznatim hipoglikemijama 1. nivoa / 2. nivoa.

Tabela 23. Analiza neprepoznatih hipoglikemija

Karakteristika	IIT	KSII	Ukupno	p
Broj pacijenata sa neprepoznatim hipoglikemijama	27 (90.00%)	25 (83.33%)	52 (86.67%)	0.447
Broj pacijenata sa dnevnim neprepoznatim hipoglikemijama	20 (66.67%)	24 (80.00%)	44 (73.33%)	0.243
Broj pacijenata sa noćnim neprepoznatim hipoglikemijama	21 (70.00%)	14 (46.67%)	35 (58.33%)	0.067
Broj pacijenata sa neprepoznatim hipoglikemijama ispod 3,9mol/L	21 (70.00%)	22 (73.33%)	43 (71.67%)	0.774
Broj pacijenata sa neprepoznatim hipoglikemijama ispod 3,0mol/L	22 (73.33%)	15 (50.00%)	37 (61.67%)	0.063

Nema statistički značajne razlike između pacijenata na IIT i KSII što se tiče neprepoznatih hipoglikemija. Pacijenti na KSII imaju nešto manje noćnih neprepoznatih hipoglikemija i neprepoznatih hipoglikemija ispod 3,0 mmol/l, ali bez dostizanja praga značajnosti.

Retrospektivnom analizom podataka sa CGM uređaja učinjena je detaljna analiza hiperglikemija: ukupan broj hiperglikemija, broj hiperglikemija 1. nivoa ( $>10,0$  mmol/l), broj hiperglikemija 2. nivoa ( $>13,9$  mmol/l), ukupno trajanje hiperglikemija u minutima, prosečno trajanje hiperglikemija 1. nivoa ( $>10,0$  mmol/l), trajanje hiperglikemija 2. nivoa ( $>13,9$  mmol/l). Analiza hipoglikemija predstavljena je na tabeli 24.

Tabela 24. Analiza hiperglikemija

Karakteristika	IIT	KSII	Ukupno	P
Hiperglikemije- brojepizoda	12,28±4,22	10,68±4,46	11,49±4,37	0,170
Hiperglikemije- trajanje (min)	3094,29±1594,29	1959,86±905,69	2527,07±1406,43	0,002
Hiperglikemije veće od 10,0 mmol/l- brojepizoda	6,17±3,26	7,61±3,14	6,88±3,26	0,097
Hiperglikemije veće od 10,0 mmol/l-trajanje (min)	716,59±506,16	1048,82±512,66	879,79±531,88	0,017
Hiperglikemije veće od 13,9 mol/l-brojepizoda	6,03±3,01	3,21±2,47	4,65±3,08	<0,001
Hiperglikemije veće od 13,9 mmol/l-trajanje (min)	2570,48±1944,08	913±703,58	1756,28±1681,44	<0,001

Ispitanici na terapiji KSII imaju statistički značajno kraće trajanje hiperglikemija (1595,86±905,69 : 3094,29±1594,29; p=0,002), duže trajanje hiperglikemija nivoa 1 (1048,82±512,66 : 716,59±596,16; p<0,017), manji broj epizoda (3,21±2,47 : 6,03±3,01; p<0,001) i kraće trajanje hiperglikemija nivoa 2 (913±703,58 : 2570,48±1944,08; p<0,001). Nema značajne razlike između ispitivanih grupa što se tiče broja registrovanih epizoda hiperglikemija i broja hiperglikemija nivoa 1. Nije registrovana nijedna epizoda ketoacidoze.

Na tabeli 25 prikazani su rezultati parametara glikemijske varijabilnosti koji su izračunati iz podataka dobijenih kontinuiranim glikemijskim monitoringom.

Tabela 25. Parametri glikemijske varijabilnosti

Karakteristika	IIT	KSII	Ukupno	P
Stdev	4,05±0,88	3,12±0,63	3,59±0,89	<0,001
CONGA	8,55±1,88	7,37±1,11	7,96±1,64	0,005
LI	6,71±2,82	4,69±2,47	5,7±2,82	0,005
JINDEX	60,15±21,5	42,23±11,67	51,19±19,39	<0,001
LBGI	7,10±4,18	5,02±2,99	6,06±3,75	0,031
HBGI	13,57±5,12	8,13±2,96	10,85±4,97	<0,001
GRADE	9,39±4,09	5,73±2,43	7,56±3,81	<0,001
MODD	4,28±1,11	3,29±0,77	3,78±1,07	<0,001
MAGE	8,98±2,34	6,77±1,68	7,87±2,31	<0,001
ADDR	34,56±10,74	24,33±9,14	29,45±11,15	<0,001
MVALUE	21,64±9,70	10,95±4,63	16,29±9,26	<0,001
MAG	2,29±0,49	1,89±0,46	2,09±0,51	0,002
CV	43,03±9,45	39,5±8,06	41,27±8,89	0,024

Ispitanici na terapiji KSII imaju statistički značajno niže sve parametre glikemijske varijabilnosti.

#### 4.4. Kvalitet života i zadovoljstvo terapijom

Kvalitet života vezan za zdravlje ispitan je pomoću upitnika o kvalitetu života SF-36v2 (Short Form 36 Health Survey version 2, SF-36v2), koji se sastoji od 36 pitanja od kojih se 35 koristi u formiranju osam skala kvaliteta života. Jedno pitanje ne ulazi u dalju analizu, a odnosi se na subjektivnu procenu pacijenta o promeni njegovog opšteg zdravstvenog stanja u protekle četiri nedelje. Osam skala kvaliteta života su sumirane u dva aspekta kvaliteta života: aspekt fizičkog zdravlja i aspekt mentalnog zdravlja. Rezultati su predstavljeni u tabeli 26.

Tabela 26. Upitnik o kvalitetu života SF-36v2

Karakteristika	IIT	KSII	Ukupno	P
Fizičko funkcionisanje	83,83±22,69	91,67±12,27	87,75±18,51	0,102
Telesna ograničenja	82,5±17,71	90,21±9,8	86,35±14,71	0,041
Emocionalna ograničenja	84,17±19,12	87,5±14,64	85,83±16,97	0,451
Vitalnost	63,67±17,22	68,33±13,48	66±15,51	0,247
Duševno zdravlje	69,6±18,75	74,93±11,01	72,27±15,48	0,184
Socijalno funkcionisanje	81,67±23,15	82,92±19,55	82,29±21,25	0,822
Telesni bol	86,58±18,51	83,17±20,31	84,88±19,34	0,499
Opšte zdravlje	61,17±17,94	68,5±17,08	64,83±17,75	0,110
Promena zdravlja	55,83±21,46	75,00±24,57	65,42±24,83	0,002
Aspekt fizičkog zdravlja	80,19±10,13	83,24±9,7	81,71±9,95	0,239
Aspekt mentalnog zdravlja	72,75±16,44	76,88±10,89	74,82±13,98	0,256

Nije bilo statistički značajne razlike između grupa u ispitivanim skalama kvaliteta života, osim u skali- ograničenje usled fizičkog zdravlja gde je značajno veći skor u grupi pacijenata na terapiji insulinskom pumpom (90,21±9,8 : 82,5±17,71 p=0,041), kao i u pitanju koje se tiče promene zdravlja (75,00±24,57 : 55,83±21,46; p=0,002).

Podaci o zadovoljstvu terapijom prikupljeni su na osnovu Upitnika o zadovoljstvu terapijom za dijabetes (Diabetes Therapy Satisfactory Questionnaire, DTSQs). Upitnik se sastoji od osam pitanja gradiranih na sedmocifrenoj Likert-ovoj skali. Šest od osam pitanja (1, 4-8) odnosi se na lične i subjektivne stavove i iskustva pacijenta. Drugo pitanje ocenjuje utisak o učestalosti hiperglikemije, dok se treće bavi hipoglikemijom. Oba ova pitanja, kao i prethodna gradiraju se na sedmocifrenoj skali. U konačnom tumačenju rezultata, dobijene vrednosti na drugo i treće pitanje tretiraju se nezavisno, kako od ukupnog skora, tako i nezavisno jedan od drugog. Rezultati su prikazani na tabeli 27.

Tabela 27. Upitnik o zadovoljstvu terapijom za dijabetes DTSQs

Karakteristika	IIT	KSII	Ukupno	P
DTSQ upitnik, samoprocena hiperglikemije	3,10±1,77	2,00±0,95	2,55±1,51	0,004
DTSQ upitnik, samoprocena hipoglikemije	2,17±1,46	2,03±1,38	2,10±1,41	0,718
DTSQ upitnik, zadovoljstvo terapijom	4,47±0,94	5,27±0,54	4,87±0,86	<0,001

Pacijenti na terapiji insulinskom pumpom imaju značajno veće zadovoljstvo terapijom ( $5,27 \pm 0,54$  :  $4,47 \pm 0,94$ ;  $p < 0,001$ ), kao i nižu samoprocenu hiperglikemija ( $2,00 \pm 0,95$  :  $3,1 \pm 1,77$ ;  $p = 0,004$ ), dok nema značajne razlike u samoproceni hipoglikemija.

#### **4.5. Korelacija između HbA1c i hipoglikemija**

Na tabeli 28 predstavljene su korelacije HbA1c i hipoglikemijskih epizoda.

Tabela 28. Korelacija između HbA1c i hipoglikemija

Karakteristika	Parametar	IIT	KSII	Ukupno
Hipoglikemije- broj epizoda	r	0,243	-0,117	0,156
	p	0,196	0,538	0,234
Hipoglikemije- trajanje (min)	r	0,188	-0,332	0,077
	p	0,320	0,073	0,558
Hipoglikemije dnevne- broj epizoda	r	0,255	-0,055	0,170
	p	0,174	0,771	0,193
Hipoglikemije dnevne- trajanje (min)	r	0,240	-0,235	0,123
	p	0,201	0,211	0,350
Hipoglikemije dnevne neprepoznate- broj epizoda	r	0,037	0,021	0,055
	p	0,847	0,911	0,678
Hipoglikemije dnevne neprepoznate- trajanje (min)	r	-0,031	-0,223	-0,075
	p	0,870	0,236	0,567
Hipoglikemije noćne- broj epizoda	r	0,089	-0,154	0,033
	p	0,641	0,415	0,803
Hipoglikemije noćne- trajanje (min)	r	0,053	-0,282	-0,005
	p	0,779	0,132	0,972
Hipoglikemije noćne neprepoznate- broj epizoda	r	-0,126	-0,233	-0,14
	p	0,506	0,215	0,285
Hipoglikemije noćne neprepoznate- trajanje (min)	r	0,014	-0,319	-0,043
	p	0,942	0,086	0,743
Hipoglikemije ispod 3,9 mmol/l- broj epizoda	r	-0,393	-0,220	-0,313
	p	0,026	0,243	0,016
Hipoglikemije ispod 3,9 mmol/l- trajanje (min)	r	-0,332	-0,259	-0,285
	p	0,066	0,166	0,042
Hipoglikemije ispod 3,9 mmol/l neprepoznate- broj epizoda	r	-0,016	-0,089	-0,026
	p	0,935	0,640	0,847
Hipoglikemije ispod 3,9 mmol/l neprepoznate- trajanje (min)	r	-0,316	-0,289	-0,302
	p	0,034	0,114	0,028
Hipoglikemije ispod 3,0 mmol/l- broj epizoda	r	0,279	-0,394	0,111



	p	0,135	0,031	0,397
Hipoglikemije ispod 3,0 mmol/l-trajanje (min)	r	0,203	-0,455	0,042
	p	0,281	0,012	0,748
Hipoglikemije ispod 3,0 mmol/l neprepoznate- broj epizoda	r	-0,012	-0,254	-0,029
	p	0,949	0,184	0,826
Hipoglikemije ispod 3,0 mmol/l neprepoznate- trajanje (min)	r	0,003	-0,355	-0,077
	p	0,989	0,059	0,564
Hipoglikemije neprepoznate- broj epizoda	r	0,032	-0,180	0,018
	p	0,870	0,350	0,895
Hipoglikemije neprepoznate- trajanje (min)	r	0,041	-0,252	0,013
	p	0,834	0,187	0,922

U grupi kao celini značajna korelacija postoji između vrednosti HbA1c i broja hipoglikemija nivoa 1 ( $r=-0,313$ ,  $p=0,016$ ) i trajanja hipoglikemija nivoa 1 ( $r=-0,285$ ,  $p=0,042$ ), takođe sa trajanjem neprepoznatih hipoglikemija nivoa 1 ( $r=-0,302$ ,  $p=0,028$ ). U grupi pacijenata na terapiji KSII postoji značajna korelacija Hb sa brojem hipoglikemija nivoa 2 ( $r=-0,394$ ,  $p=0,031$ ) i trajanjem hipoglikemija nivoa 2 ( $r=-0,455$ ,  $p=0,012$ ). U grupi pacijenata na IIT značajna korelacija postoji između vrednosti HbA1c i broja hipoglikemija nivoa 1 ( $r=-0,393$ ,  $p=0,026$ ) i trajanja hipoglikemija nivoa 1 ( $r=-0,316$ ,  $p=0,066$ ), takođe sa trajanjem neprepoznatih hipoglikemija nivoa 1 ( $r=-0,302$ ,  $p=0,034$ ).

#### **4.6. Korelacija između HbA1c i parametara glikemijske varijabilnosti**

Na tabeli 29 predstavljene su korelacije HbA1c i parametara glikemijske varijabilnosti.

Tabela 29. Korelacija HbA1c i parametara glikemijske varijabilnosti

Karakteristika	Parametar	IIT	KSII	Ukupno
SD	r	0,278	0,188	0,235
	p	0,137	0,320	0,119
CONGA	r	-0,147	0,345	0,097
	p	0,439	0,062	0,460
LI	r	0,299	-0,009	0,249
	p	0,108	0,964	0,055
JINDEX	r	-0,054	0,323	0,166
	p	0,775	0,082	0,206
LBGI	r	0,301	-0,317	0,145
	p	0,107	0,087	0,267
HBGI	r	0,315	0,330	0,311
	p	0,085	0,075	0,016
GRADE	r	-0,114	0,234	0,118
	p	0,550	0,213	0,368
GRADE procenat Hypo	r	0,213	-0,309	0,177
	p	0,287	0,263	0,263
GRADE procenat Eugly	r	0,155	-0,480	-0,127
	p	0,442	0,070	0,422
GRADE procenat Hyper	r	0,225	0,399	0,212
	p	0,360	0,141	0,296
MODD	r	0,330	0,260	0,294
	p	0,118	0,166	0,061
MAGE	r	0,323	0,129	0,237
	p	0,082	0,495	0,089
ADDR	r	0,141	0,151	0,241
	p	0,457	0,426	0,064
MVALUE	r	0,016	-0,067	0,142
	p	0,934	0,727	0,280
MAG	r	0,215	-0,104	0,172
	p	0,253	0,584	0,190
CV	r	0,020	-0,069	0,036
	p	0,915	0,716	0,784
AUC za hiperglikemije	r	0,229	0,319	0,293
	p	0,196	0,086	0,023
AUC za hipoglikemije	r	-0,245	-0,425	-0,480
	p	0,191	0,019	0,010

Značajna korelacija postoji između vrednosti HbA1c i parametara HBGI za ceo uzorak ( $r=0,311$ ,  $p=0,016$ ), grupu sa IIT ( $r=0,315$ ,  $p=0,085$ ) i grupu sa KSII ( $r=0,330$ ,  $p=0,075$ ) i AUC za hiperglikemije za ceo uzorak ( $r=0,293$ ,  $p=0,023$ ) i grupu sa KSII ( $r=0,319$ ,  $p=0,086$ ). Takođe, postoji značajna korelacija sa parametrom AUC za hipoglikemije za ceo uzorak ( $r=-0,480$ ,  $p=0,01$ ) u za grupu sa KSII ( $r=-0,425$ ,  $p=0,019$ ).

#### **4.7. Korelacija između hipoglikemija i parametara glikemijske varijabilnosti**

Na tabelama 30, 31 i 32 predstavljene su korelacije hipoglikemijskih epizoda i parametara glikemijske varijabilnosti kod svih ispitanika, kod pacijenata na IIT i kod pacijenata sa KSII.

Tabela 30. Korelacije između hipoglikemijskih epizoda i parametara glikemijske varijabilnosti kod svih ispitanika

		Stdev	CONGA	LI	JINDEX	LBGI	HBGI	GRADE	GRADE % Hypo	GRADE % Eugly	GRADE % Hyper	MODD	MAGE	ADDR	MVALUE	MAG	CV	AUC za hiperglikemije	AUC iza hipoglikemije
Hipoglikemije broj epizoda	r	0,178	0,561	0,200	0,377	0,722	-0,183	-0,380	0,824	0,084	-0,830	0,123	0,219	0,162	0,059	0,226	0,401	-0,364	0,756
	p	0,173	0,000	0,125	0,003	0,000	0,163	0,003	0,000	0,599	0,000	0,350	0,092	0,217	0,653	0,083	0,000	0,004	0,000
Hipoglikemije trajanje minuta	r	0,214	0,501	0,169	0,324	0,853	-0,112	-0,264	0,951	0,011	-0,945	0,152	0,206	0,122	0,214	0,174	0,378	-0,295	0,937
	p	0,101	0,000	0,195	0,012	0,000	0,392	0,041	0,000	0,947	0,000	0,247	0,115	0,354	0,101	0,182	0,003	0,022	0,000
Hipoglikemije dnevne broj epizoda	r	0,169	0,467	0,181	0,309	0,621	-0,143	-0,310	0,757	0,084	-0,764	0,118	0,204	0,160	0,054	0,170	0,394	-0,302	0,641
	p	0,196	0,000	0,167	0,016	0,000	0,276	0,016	0,000	0,596	0,000	0,369	0,119	0,223	0,683	0,193	0,002	0,019	0,000
Hipoglikemije dnevne trajanje minuta	r	0,253	0,393	0,195	0,228	0,788	-0,042	-0,185	0,861	-0,068	-0,844	0,186	0,240	0,077	0,234	0,175	0,495	-0,210	0,819
	p	0,051	0,002	0,136	0,080	0,000	0,749	0,156	0,000	0,667	0,000	0,154	0,065	0,561	0,072	0,182	0,000	0,107	0,000
Hipoglikemije nocne broj epizoda	r	0,092	0,428	0,123	0,299	0,509	-0,159	-0,304	0,558	0,040	-0,560	0,060	0,123	0,070	0,036	0,209	0,498	-0,279	0,551
	p	0,486	0,001	0,350	0,020	0,000	0,226	0,018	0,000	0,802	0,000	0,650	0,349	0,596	0,786	0,108	0,000	0,031	0,000
Hipoglikemije nocne trajanje minuta	r	0,072	0,442	0,060	0,321	0,596	-0,159	-0,256	0,727	0,106	-0,738	0,048	0,074	0,138	0,104	0,094	0,338	-0,288	0,720
	p	0,583	0,000	0,649	0,012	0,000	0,225	0,048	0,000	0,504	0,000	0,715	0,573	0,295	0,428	0,476	0,008	0,025	0,000
Hipoglikemije ispod 3,9 broj epizoda	r	-0,247	0,638	-0,227	0,582	0,192	-0,462	-0,614	0,571	0,318	-0,615	0,274	0,177	0,499	-0,341	0,226	0,453	-0,543	0,323
	p	0,057	0,000	0,082	0,000	0,142	0,000	0,000	0,000	0,040	0,000	0,034	0,176	0,000	0,008	0,082	0,000	0,000	0,012
Hipoglikemije ispod 3,9 trajanje minuta	r	-0,163	0,538	-0,190	0,491	0,215	-0,371	-0,533	0,579	0,233	-0,610	0,194	0,132	0,393	-0,276	0,199	0,437	-0,460	0,306
	p	0,212	0,000	0,146	0,000	0,098	0,004	0,000	0,000	0,137	0,000	0,137	0,314	0,002	0,033	0,127	0,000	0,000	0,017
Hipoglikemije ispod 3,0 broj epizoda	r	0,460	0,262	0,474	0,048	0,866	0,128	-0,025	0,746	-0,113	-0,723	0,404	0,460	0,188	0,370	0,511	0,374	-0,062	0,804
	p	0,000	0,043	0,000	0,714	0,000	0,331	0,848	0,000	0,477	0,000	0,001	0,000	0,149	0,004	0,000	0,008	0,639	0,000
Hipoglikemije ispod 3,0 trajanje minuta	r	0,311	0,376	0,268	0,189	0,902	0,010	-0,108	0,948	-0,053	-0,932	0,248	0,291	0,009	0,347	0,276	0,371	-0,168	0,960
	p	0,016	0,003	0,039	0,147	0,000	0,940	0,411	0,000	0,739	0,000	0,056	0,024	0,945	0,007	0,033	0,004	0,198	0,000
Hipoglikemije neprepoznate broj epizoda	r	-0,018	0,535	-0,009	0,403	0,581	-0,245	-0,356	0,797	-0,017	-0,784	0,058	0,022	0,320	0,032	0,012	0,289	-0,354	0,709
	p	0,891	0,000	0,947	0,002	0,000	0,064	0,006	0,000	0,915	0,000	0,667	0,870	0,014	0,813	0,931	0,031	0,006	0,000
Hipoglikemije neprepoznate trajanje minuta	r	0,071	0,464	0,060	0,322	0,698	-0,155	-0,250	0,876	0,031	-0,869	0,064	0,099	0,229	0,159	0,061	0,390	-0,279	0,820
	p	0,594	0,000	0,656	0,014	0,000	0,247	0,058	0,000	0,849	0,000	0,635	0,460	0,084	0,233	0,648	0,001	0,034	0,000

Tabela 31. Korelacije između hipoglikemijskih epizoda i parametara glikemijske varijabilnosti kod ispitanika sa IIT

		Stdev	CONGA	LI	JINDEX	LBI	HBGI	GRADE	GRADE % Hypo	GRADE % Eugly	GRADE % Hyper	MODD	MAGE	ADDR	MVALUE	MAG	CV	AUC za hiperglikemije	AUC iza hipoglikemije
Hipoglikemije broj epizoda	r	0,120	0,676	0,153	0,545	0,767	-0,346	-0,518	0,851	0,350	-0,868	0,046	0,180	0,286	-0,081	0,136	0,147	-0,552	0,830
	p	0,529	0,000	0,418	0,002	0,000	0,061	0,003	0,000	0,073	0,000	0,808	0,342	0,126	0,672	0,475	0,438	0,002	0,000
Hipoglikemije trajanje minuta	r	0,101	0,650	0,106	0,523	0,826	-0,302	-0,445	0,951	0,287	-0,957	0,034	0,120	0,302	0,029	0,057	0,094	-0,503	0,939
	p	0,597	0,000	0,578	0,003	0,000	0,105	0,014	0,000	0,146	0,000	0,859	0,527	0,104	0,881	0,763	0,620	0,005	0,000
Hipoglikemije dnevne broj epizoda	r	0,128	0,588	0,125	0,467	0,687	-0,284	-0,440	0,779	0,279	-0,790	0,034	0,190	0,286	-0,041	0,066	0,119	-0,473	0,761
	p	0,499	0,001	0,510	0,009	0,000	0,129	0,015	0,000	0,159	0,000	0,858	0,314	0,125	0,828	0,730	0,532	0,008	0,000
Hipoglikemije dnevne trajanje minuta	r	0,215	0,501	0,183	0,365	0,790	-0,153	-0,307	0,844	0,092	-0,832	0,111	0,247	0,183	0,139	0,117	0,100	-0,357	0,860
	p	0,255	0,005	0,334	0,048	0,000	0,419	0,099	0,000	0,647	0,000	0,559	0,188	0,333	0,463	0,537	0,600	0,053	0,000
Hipoglikemije noćne broj epizoda	r	0,038	0,514	0,135	0,430	0,540	-0,301	-0,417	0,545	0,314	-0,566	0,048	0,062	0,134	-0,125	0,218	0,132	-0,436	0,545
	p	0,843	0,004	0,478	0,018	0,002	0,106	0,022	0,003	0,111	0,002	0,799	0,745	0,479	0,512	0,248	0,486	0,016	0,002
Hipoglikemije noćne trajanje minuta	r	-0,100	0,601	-0,054	0,536	0,559	-0,386	-0,455	0,730	0,415	-0,757	0,085	0,104	0,358	-0,123	0,067	0,061	-0,507	0,696
	p	0,600	0,000	0,778	0,002	0,001	0,035	0,012	0,000	0,031	0,000	0,656	0,583	0,052	0,517	0,723	0,750	0,004	0,000
Hipoglikemije ispod 3,9 Broj epizoda	r	-0,314	0,735	-0,335	0,727	0,296	-0,605	-0,708	0,676	0,543	-0,719	0,395	0,248	0,626	-0,423	0,399	0,088	-0,692	0,512
	p	0,091	0,000	0,070	0,000	0,112	0,000	0,000	0,000	0,003	0,000	0,031	0,187	0,000	0,020	0,029	0,644	0,000	0,004
Hipoglikemije ispod 3,9 trajanje minuta	r	-0,223	0,624	-0,284	0,620	0,275	-0,496	-0,631	0,624	0,473	-0,661	0,319	0,193	0,480	-0,372	0,338	0,111	-0,592	0,421
	p	0,235	0,000	0,128	0,000	0,141	0,005	0,000	0,001	0,013	0,000	0,085	0,307	0,007	0,043	0,068	0,560	0,001	0,020
Hipoglikemije ispod 3,0 Broj epizoda	r	0,422	0,399	0,488	0,216	0,879	-0,024	-0,191	0,726	0,099	-0,718	0,380	0,456	0,081	0,218	0,512	0,144	-0,253	0,799
	p	0,020	0,029	0,006	0,252	0,000	0,901	0,313	0,000	0,622	0,000	0,039	0,011	0,671	0,248	0,004	0,449	0,177	0,000
Hipoglikemije ispod 3,0 trajanje minuta	r	0,208	0,547	0,236	0,396	0,886	-0,177	-0,301	0,944	0,205	-0,941	0,163	0,224	0,179	0,165	0,199	0,084	-0,385	0,961
	p	0,270	0,002	0,209	0,030	0,000	0,350	0,106	0,000	0,305	0,000	0,390	0,233	0,344	0,382	0,291	0,659	0,035	0,000
Hipoglikemije neprepoznate broj epizoda	r	-0,120	0,625	-0,073	0,542	0,616	-0,393	-0,448	0,811	0,282	-0,820	0,122	0,035	0,501	-0,094	0,118	0,176	-0,510	0,776
	p	0,534	0,000	0,707	0,002	0,000	0,035	0,015	0,000	0,162	0,000	0,527	0,857	0,006	0,627	0,543	0,362	0,005	0,000
Hipoglikemije neprepoznate trajanje minuta	r	-0,044	0,589	-0,019	0,489	0,689	-0,318	-0,393	0,868	0,311	-0,878	0,060	0,004	0,432	0,012	0,087	0,115	-0,452	0,846
	p	0,819	0,001	0,921	0,007	0,000	0,093	0,035	0,000	0,122	0,000	0,757	0,983	0,019	0,951	0,655	0,552	0,014	0,000

Tabela 32. Korelacije između hipoglikemijskih epizoda i parametara glikemijske varijabilnosti kod ispitanika sa KSII

		Stdev	CONGA	LI	JINDEX	LBI	HBGI	GRADE	GRADE % Hypo	GRADE % Eugly	GRADE % Hyper	MODD	MAGE	ADDR	MVALUE	MAG	CV	AUC za hiperglikemije	AUC iza hipoglikemije
Hipoglikemije broj epizoda	r	0,084	0,679	0,152	0,468	0,603	-0,307	-0,578	0,604	0,170	-0,621	0,062	0,122	0,257	0,053	0,245	0,223	-0,446	0,559
	p	0,660	0,000	0,422	0,009	0,000	0,099	0,001	0,017	0,546	0,013	0,744	0,522	0,170	0,780	0,192	0,236	0,014	0,001
Hipoglikemije trajanje minuta	r	0,157	0,611	0,088	0,417	0,897	-0,253	-0,412	0,932	0,042	-0,913	0,108	0,104	0,188	0,380	0,170	-0,079	-0,393	0,921
	p	0,406	0,000	0,646	0,022	0,000	0,177	0,024	0,000	0,882	0,000	0,571	0,583	0,320	0,038	0,370	0,679	0,032	0,000
Hipoglikemije dnevne broj epizoda	r	0,101	0,493	0,175	0,321	0,473	-0,211	-0,414	0,602	0,155	-0,616	0,125	0,107	0,196	0,008	0,225	0,259	-0,317	0,366
	p	0,596	0,006	0,356	0,084	0,008	0,263	0,023	0,018	0,581	0,014	0,510	0,575	0,298	0,966	0,232	0,167	0,088	0,047
Hipoglikemije dnevne trajanje minuta	r	0,152	0,477	0,082	0,321	0,770	-0,200	-0,322	0,902	0,011	-0,879	0,149	0,042	0,174	0,268	0,126	-0,003	-0,309	0,700
	p	0,424	0,008	0,665	0,084	0,000	0,289	0,083	0,000	0,968	0,000	0,432	0,827	0,358	0,152	0,508	0,986	0,096	0,000
Hipoglikemije nocne broj epizoda	r	-0,014	0,547	-0,007	0,414	0,414	-0,271	-0,476	0,273	0,138	-0,294	0,112	0,061	0,187	0,105	0,102	-0,018	-0,372	0,531
	p	0,942	0,002	0,969	0,023	0,023	0,148	0,008	0,325	0,623	0,288	0,555	0,751	0,321	0,581	0,591	0,925	0,043	0,003
Hipoglikemije nocne trajanje minuta	r	0,093	0,466	0,057	0,318	0,607	-0,181	-0,303	0,511	0,044	-0,505	0,019	0,141	0,104	0,331	0,152	-0,117	-0,293	0,731
	p	0,626	0,010	0,766	0,086	0,000	0,339	0,104	0,052	0,876	0,055	0,919	0,456	0,586	0,074	0,424	0,539	0,116	0,000
Hipoglikemije ispod 3,9 broj epizoda	r	-0,208	0,587	-0,096	0,514	0,068	-0,426	-0,677	0,052	0,333	-0,119	0,133	0,091	0,443	-0,391	0,034	0,503	-0,488	0,039
	p	0,271	0,001	0,613	0,004	0,720	0,019	0,000	0,855	0,226	0,674	0,482	0,634	0,014	0,033	0,857	0,005	0,006	0,836
Hipoglikemije ispod 3,9 trajanje minuta	r	-0,164	0,502	-0,099	0,445	0,111	-0,374	-0,600	0,201	0,187	-0,233	0,053	0,101	0,412	-0,321	0,067	0,444	-0,424	0,077
	p	0,386	0,005	0,604	0,014	0,560	0,042	0,000	0,474	0,506	0,403	0,782	0,596	0,024	0,084	0,725	0,014	0,020	0,685
Hipoglikemije ispod 3,0 broj epizoda	r	0,333	0,392	0,319	0,158	0,809	-0,013	-0,154	0,733	-0,035	-0,705	0,226	0,269	0,076	0,475	0,392	-0,187	-0,152	0,773
	p	0,072	0,032	0,085	0,403	0,000	0,944	0,417	0,002	0,902	0,003	0,230	0,151	0,689	0,008	0,032	0,324	0,422	0,000
Hipoglikemije ispod 3,0 trajanje minuta	r	0,230	0,454	0,129	0,271	0,912	-0,126	-0,207	0,952	0,010	-0,926	0,127	0,144	0,039	0,532	0,200	-0,267	-0,253	0,953
	p	0,221	0,012	0,496	0,148	0,000	0,507	0,271	0,000	0,971	0,000	0,503	0,447	0,836	0,002	0,288	0,154	0,178	0,000
Hipoglikemije neprepoznate broj epizoda	r	-0,157	0,737	-0,093	0,614	0,451	-0,482	-0,696	0,674	0,014	-0,656	0,250	0,176	0,402	-0,069	0,019	0,117	-0,557	0,514
	p	0,415	0,000	0,630	0,000	0,014	0,008	0,000	0,008	0,961	0,011	0,190	0,361	0,031	0,722	0,920	0,544	0,002	0,004
Hipoglikemije neprepoznate trajanje minuta	r	-0,036	0,597	-0,007	0,464	0,678	-0,351	-0,455	0,882	0,041	-0,864	0,020	0,001	0,275	0,189	0,091	-0,098	-0,436	0,732
	p	0,854	0,001	0,972	0,011	0,000	0,062	0,013	0,000	0,890	0,000	0,916	0,994	0,148	0,326	0,640	0,614	0,018	0,000

Posmatrajući uzorak kao celinu, SD značajno koreliše sa brojem epizoda hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,46$ ,  $p<0,001$ ) i trajanjem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,311$ ,  $p=0,016$ ). U grupi IIT postoji korelacija sa brojem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,422$ ,  $p=0,02$ ), u grupi KSII nema statistički značajnih korelacija.

Parametar CONGA značajno koreliše sa svim ispitivanim kategorijama hipoglikemija, posmatrajući uzorak kao celinu: brojem epizoda hipoglikemija ( $r=0,561$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija ( $r=0,501$ ,  $p<0,001$ ), brojem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,467$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,393$ ,  $p=0,002$ ), brojem noćnih hipoglikemija ( $r=0,428$ ,  $p=0,001$ ), trajanjem noćnih hipoglikemija ( $r=0,442$ ,  $p<0,001$ ), brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,638$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,538$ ,  $p<0,001$ ), brojem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,262$ ,  $p=0,043$ ), trajanjem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,376$ ,  $p=0,003$ ), brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,535$ ,  $p<0,001$ ) i trajanjem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,464$ ,  $p<0,001$ ). Isto je nađeno u grupi ispitanika na terapiji IIT- značajna korelacija sa: brojem epizoda hipoglikemija ( $r=0,676$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija ( $r=0,65$ ,  $p<0,001$ ), brojem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,588$ ,  $p=0,001$ ), trajanjem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,501$ ,  $p=0,005$ ), brojem noćnih hipoglikemija ( $r=0,514$ ,  $p=0,004$ ), trajanjem noćnih hipoglikemija ( $r=0,601$ ,  $p<0,001$ ), brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,735$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,624$ ,  $p<0,001$ ), brojem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,399$ ,  $p=0,029$ ), trajanjem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,547$ ,  $p=0,002$ ), brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,625$ ,  $p<0,001$ ) i trajanjem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,589$ ,  $p=0,001$ ). Slična značajna korelacija postoji i u grupi KSII: sa brojem epizoda hipoglikemija ( $r=0,679$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija ( $r=0,611$ ,  $p<0,001$ ), brojem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,493$ ,  $p=0,006$ ), trajanjem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,477$ ,  $p=0,008$ ), brojem noćnih hipoglikemija ( $r=0,547$ ,  $p=0,002$ ), trajanjem noćnih hipoglikemija ( $r=0,466$ ,  $p=0,01$ ), brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,587$ ,  $p=0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,502$ ,  $p=0,005$ ), brojem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,392$ ,  $p=0,032$ ), trajanjem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,454$ ,  $p=0,012$ ), brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,737$ ,  $p=0,001$ ) i trajanjem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,597$ ,  $p=0,001$ ), izuzev sa brojem prepoznatih hipoglikemija.

Parametar LI značajno koreliše sa brojem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,474$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,268$ ,  $p=0,039$ ) u uzorku kao celini. U grupi IIT značajno

koreliše sa brojem hipoglikemija 2.nivoa ( $r=0,488$ ,  $p=0,006$ ), nema značajnih korelacija u grupi KSII.

Parametar J-index značajno koreliše sa brojem epizoda hipoglikemija ( $r=0,377$ ,  $p=0,003$ ), trajanjem hipoglikemija ( $r=0,324$ ,  $p=0,012$ ), brojem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,309$ ,  $p=0,016$ ), brojem noćnih hipoglikemija ( $r=0,299$ ,  $p=0,02$ ), trajanjem noćnih hipoglikemija ( $r=0,321$ ,  $p=0,012$ ), brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,582$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,491$ ,  $p<0,001$ ), brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,403$ ,  $p=0,002$ ) i trajanjem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,322$ ,  $p=0,014$ ). U grupi IIT postoji korelacija sa brojem epizoda hipoglikemija ( $r=0,545$ ,  $p=0,002$ ), trajanjem hipoglikemija ( $r=0,523$ ,  $p<0,003$ ), brojem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,467$ ,  $p=0,009$ ), trajanjem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,365$ ,  $p=0,048$ ), brojem noćnih hipoglikemija ( $r=0,43$ ,  $p=0,018$ ), trajanjem noćnih hipoglikemija ( $r=0,536$ ,  $p=0,002$ ), brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,727$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,62$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,396$ ,  $p=0,003$ ), brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,542$ ,  $p=0,002$ ) i trajanjem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,489$ ,  $p=0,007$ ). U grupi KSII značajno koreliše sa brojem epizoda hipoglikemija ( $r=0,468$ ,  $p=0,009$ ), trajanjem hipoglikemija ( $r=0,417$ ,  $p=0,022$ ), brojem noćnih hipoglikemija ( $r=0,414$ ,  $p=0,023$ ), brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,514$ ,  $p=0,004$ ), trajanjem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,445$ ,  $p<0,014$ ), brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,614$ ,  $p<0,001$ ) i trajanjem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,464$ ,  $p=0,011$ ).

Parametar LBG1 značajno koreliše sa skoro svim ispitivanim kategorijama hipoglikemija, posmatrajući uzorak kao celinu: brojem epizoda hipoglikemija ( $r=0,722$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija ( $r=0,853$ ,  $p<0,001$ ), brojem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,621$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,788$ ,  $p<0,001$ ), brojem noćnih hipoglikemija ( $r=0,509$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem noćnih hipoglikemija ( $r=0,596$ ,  $p<0,001$ ), brojem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,866$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,902$ ,  $p<0,001$ ), brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,581$ ,  $p<0,001$ ) i trajanjem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,698$ ,  $p<0,001$ ), sem sa brojem i trajanjem hipoglikemija 1. nivoa. Isto je nađeno u grupi ispitanika na terapiji IIT- postoji značajna korelacija sa: brojem epizoda hipoglikemija ( $r=0,767$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija ( $r=0,826$ ,  $p<0,001$ ), brojem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,687$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,79$ ,  $p<0,001$ ), brojem noćnih hipoglikemija ( $r=0,54$ ,  $p=0,002$ ),



trajanjem noćnih hipoglikemija ( $r=0,559$ ,  $p=0,001$ ), brojem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,879$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,886$ ,  $p<0,001$ ), brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,616$ ,  $p<0,001$ ) i trajanjem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,689$ ,  $p<0,001$ ), kao i u grupi KSII: brojem epizoda hipoglikemija ( $r=0,603$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija ( $r=0,897$ ,  $p<0,001$ ), brojem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,473$ ,  $p=0,008$ ), trajanjem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,77$ ,  $p<0,001$ ), brojem noćnih hipoglikemija ( $r=0,414$ ,  $p=0,023$ ), trajanjem noćnih hipoglikemija ( $r=0,607$ ,  $p <0,001$ ), brojem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,809$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,912$ ,  $p<0,001$ ), brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,451$ ,  $p=0,014$ ) i trajanjem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,678$ ,  $p<0,001$ ).

Parametar HBGI značajno koreliše sasldećim kategorijama, posmatrajući uzorak kao celinu: brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=-0,462$ ,  $p<0,001$ ) i trajanjem hipoglikemija 1.nivoa ( $r=-0,371$ ,  $p=0,004$ ). U grupi ITT postoji značajna korelacija sa trajanjem noćnih hipoglikemija ( $r=-0,386$ ,  $p=0,035$ ), brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=-0,605$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 1.nivoa ( $r=-0,496$ ,  $p=0,005$ ) i brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=-0,393$ ,  $p=0,035$ ). U grupi KSII postoji značajna korelacija sa brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=-0,426$ ,  $p=0,019$ ), trajanjem hipoglikemija 1.nivoa ( $r=-0,374$ ,  $p=0,042$ ) i brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=-0,482$ ,  $p=0,008$ ).

Parametar GRADE značajno koreliše sa sledećim kategorijama analize hipoglikemija (u uzorku kao celini): brojem epizoda hipoglikemija ( $r=-0,38$ ,  $p=0,003$ ), trajanjem hipoglikemija ( $r=-0,264$ ,  $p=0,041$ ), brojem dnevnih hipoglikemija ( $r=-0,31$ ,  $p=0,016$ ), brojem noćnih hipoglikemija ( $r=-0,304$ ,  $p=0,018$ ), trajanjem noćnih hipoglikemija ( $r=-0,256$ ,  $p=0,048$ ), brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=-0,614$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=-0,533$ ,  $p<0,001$ ), brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=-0,356$ ,  $p=0,006$ ). U grupi ispitanika na terapiji IIT postoji značajna korelacija sa: brojem epizoda hipoglikemija ( $r=-0,518$ ,  $p=0,003$ ), trajanjem hipoglikemija ( $r=-0,445$ ,  $p=0,014$ ), brojem dnevnih hipoglikemija ( $r=-0,44$ ,  $p=0,015$ ), brojem noćnih hipoglikemija ( $r=-0,417$ ,  $p=0,022$ ), trajanjem noćnih hipoglikemija ( $r=-0,455$ ,  $p <0,012$ ), brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=-0,708$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 1. nivoa( $r=-0,631$ ,  $p<0,001$ ), brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=-0,448$ ,  $p=0,015$ ) i trajanjem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=-0,393$ ,  $p=0,035$ ). U grupi KSII postoje značajne korelacije sa: brojem epizoda hipoglikemija ( $r=-0,578$ ,  $p=0,001$ ), trajanjem hipoglikemija ( $r=-0,412$ ,  $p<0,024$ ), brojem dnevnih

hipoglikemija ( $r=-0,414$ ,  $p=0,023$ ), brojem noćnih hipoglikemija ( $r=-0,476$ ,  $p=0,008$ ), brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=-0,677$ ,  $p<0,001$ ), brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=-0,696$ ,  $p<0,001$ ) i trajanjem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=-0,455$ ,  $p=0,013$ ).

Parametar GRADE-Hypo koreliše sa svim ispitivanim parametrima hipoglikemija (u uzorku kao celini): brojem epizoda hipoglikemija ( $r=0,824$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija ( $r=0,951$ ,  $p<0,001$ ), brojem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,757$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,861$ ,  $p<0,001$ ), brojem noćnih hipoglikemija ( $r=0,558$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem noćnih hipoglikemija ( $r=0,727$ ,  $p <0,001$ ), brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,571$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,579$ ,  $p<0,001$ ), brojem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,746$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,948$ ,  $p<0,001$ ), brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,797$ ,  $p<0,001$ ) i trajanjem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,876$ ,  $p<0,001$ ). U grupi IIT takođe postoji značajna korelacija sa svim parametrima: brojem epizoda hipoglikemija ( $r=0,851$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija ( $r=0,951$ ,  $p<0,001$ ), brojem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,779$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,844$ ,  $p<0,001$ ), brojem noćnih hipoglikemija ( $r=0,545$ ,  $p=0,003$ ), trajanjem noćnih hipoglikemija ( $r=0,73$ ,  $p <0,001$ ), brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,676$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,624$ ,  $p<0,001$ ), brojem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,726$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,944$ ,  $p<0,001$ ), brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,811$ ,  $p<0,001$ ) i trajanjem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,868$ ,  $p<0,001$ ). U grupi KSII postoje sledeće značajne korelacije sa: brojem epizoda hipoglikemija ( $r=0,604$ ,  $p=0,017$ ), trajanjem hipoglikemija ( $r=0,932$ ,  $p<0,001$ ), brojem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,602$ ,  $p=0,018$ ), trajanjem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,902$ ,  $p<0,001$ ), brojem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,733$ ,  $p=0,002$ ), trajanjem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,952$ ,  $p<0,001$ ), brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,674$ ,  $p=0,008$ ) i trajanjem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,882$ ,  $p<0,001$ ).

Parametar GRADE- Eugly pokazuje statistički značajnu korelaciju u grupi svih ispitanika samo sa brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,318$ ,  $p=0,04$ ). U grupi pacijenata na IIT postoje značajne korelacije sa trajanjem noćnih hipoglikemija ( $r=0,415$ ,  $p=0,031$ ), brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,543$ ,  $p=0,003$ ) i trajanjem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,473$ ,  $p=0,013$ ), dok u grupi pacijenata na KSII nema značajnih korelacija.

Parametar GRADE- Hyper značajno koreliše sa svim ispitanim kategorijama hipoglikemija u uzorku kao celini: brojem epizoda hipoglikemija ( $r=-0,83$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija ( $r=-0,945$ ,  $p<0,001$ ), brojem dnevnih hipoglikemija ( $r=-0,764$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem dnevnih hipoglikemija ( $r=-0,844$ ,  $p<0,001$ ), brojem noćnih hipoglikemija ( $r=-0,56$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem noćnih hipoglikemija ( $r=-0,738$ ,  $p <0,001$ ), brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=-0,615$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=-0,61$ ,  $p<0,001$ ), brojem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=-0,723$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=-0,932$ ,  $p<0,001$ ), brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=-0,784$ ,  $p<0,001$ ) i trajanjem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=-0,869$ ,  $p<0,001$ ). U grupi IIT takođe postoji značajna korelacija sa svim parametrima: brojem epizoda hipoglikemija ( $r=-0,868$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija ( $r=-0,957$ ,  $p<0,001$ ), brojem dnevnih hipoglikemija ( $r=-0,79$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem dnevnih hipoglikemija ( $r=-0,832$ ,  $p<0,001$ ), brojem noćnih hipoglikemija ( $r=-0,566$ ,  $p=0,002$ ), trajanjem noćnih hipoglikemija ( $r=-0,757$ ,  $p <0,001$ ), brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=-0,719$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=-0,661$ ,  $p<0,001$ ), brojem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=-0,718$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=-0,941$ ,  $p<0,001$ ), brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=-0,82$ ,  $p<0,001$ ) i trajanjem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=-0,878$ ,  $p<0,001$ ). U grupi KSII postoje sledeće značajne korelacije: sabrojem epizoda hipoglikemija ( $r=-0,621$ ,  $p=0,013$ ), trajanjem hipoglikemija ( $r=-0,913$ ,  $p<0,001$ ), brojem dnevnih hipoglikemija ( $r=-0,616$ ,  $p=0,014$ ), trajanjem dnevnih hipoglikemija ( $r=-0,879$ ,  $p<0,001$ ), brojem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=-0,705$ ,  $p=0,003$ ), trajanjem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=-0,926$ ,  $p<0,001$ ), brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=-0,656$ ,  $p=0,011$ ) i trajanjem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=-0,864$ ,  $p<0,001$ ).

Parametar MODD pokazuje statistički značajnu korelaciju sa brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,274$ ,  $p=0,034$ ) i brojem hipoglikemija drugog nivoa ( $r=0,404$ ,  $p=0,001$ ) posmatrajući sve ispitanike kao celinu. U grupi pacijenata na IIT takođe postoji korelacija sa brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,395$ ,  $p=0,031$ ) i brojem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,38$ ,  $p=0,039$ ), dok u grupi pacijenata na KSII nema značajnih korelacija.

Parametar MAGE značajno koreliše sa brojem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,46$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,291$ ,  $p=0,024$ ) u uzorku kao celini. U grupi IIT postoji korelacija samo sa brojem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,456$ ,  $p=0,011$ ), u grupi KSII nema značajnih korelacija.

Parametar ADDR u uzorku kao celini značajno koreliše sa brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,499$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,393$ ,  $p=0,02$ ) i brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,32$ ,  $p=0,014$ ). Slično, u grupi pacijenata na IIT postoje značajne korelacije sa brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,626$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,48$ ,  $p=0,007$ ), brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,501$ ,  $p=0,006$ ) i trajanjem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,432$ ,  $p=0,019$ ), a u grupi pacijenata na KSII sa brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,443$ ,  $p=0,014$ ), trajanjem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,412$ ,  $p=0,024$ ) i brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,402$ ,  $p=0,031$ ).

Parametar M-vrednost u uzorku kao celini značajno koreliše sa brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,341$ ,  $p=0,008$ ), trajanjem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,276$ ,  $p=0,033$ ), brojem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,37$ ,  $p=0,004$ ) i trajanjem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,347$ ,  $p=0,007$ ). U grupi IIT postoje značajne korelacije sa brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=-0,626$ ,  $p<0,001$ ) i trajanjem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=-0,48$ ,  $p=0,007$ ). U grupi KSII postoje korelacije sa trajanjem hipoglikemija ( $r=0,38$ ,  $p=0,038$ ), brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=-0,391$ ,  $p=0,033$ ), brojem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,475$ ,  $p=0,008$ ), trajanjem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,532$ ,  $p=0,002$ ).

Parametar MAG u uzorku kao celini značajno koreliše sa brojem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,511$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,276$ ,  $p=0,033$ ). U grupi IIT značajno koreliše sa brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,399$ ,  $p=0,029$ ) i brojem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,512$ ,  $p=0,004$ ), a u grupi KSII samo sa brojem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,392$ ,  $p=0,032$ ).

Parametar AUC za hiperglikemije u uzorku kao celini značajno koreliše sa brojem hipoglikemija ( $r=-0,364$ ,  $p=0,004$ ), trajanjem hipoglikemija ( $r=-0,295$ ,  $p=0,022$ ), brojem dnevnih hipoglikemija ( $r=-0,302$ ,  $p=0,019$ ), brojem noćnih hipoglikemija ( $r=-0,279$ ,  $p=0,031$ ), trajanjem noćnih hipoglikemija ( $r=-0,288$ ,  $p=0,025$ ), brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=-0,543$ ,  $p=p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=-0,46$ ,  $p<0,001$ ), brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=-0,354$ ,  $p=0,006$ ) i trajanjem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=-0,279$ ,  $p=0,034$ ). U grupi IIT postoje značajne korelacije sa brojem hipoglikemija ( $r=-0,552$ ,  $p=0,002$ ), trajanjem hipoglikemija ( $r=-0,503$ ,  $p=0,005$ ), brojem dnevnih hipoglikemija ( $r=-0,473$ ,  $p=0,008$ ), brojem noćnih hipoglikemija ( $r=-0,436$ ,  $p=0,016$ ), trajanjem noćnih hipoglikemija ( $r=-0,507$ ,  $p=0,004$ ), brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=-0,692$ ,  $p=p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=-0,592$ ,  $p=0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=-0,385$ ,  $p=0,035$ ), brojem neprepoznatih

hipoglikemija ( $r=-0,51$ ,  $p=0,005$ ) i trajanjem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=-0,452$ ,  $p=0,014$ ). U grupi KSII postoje značajne korelacije sa brojem hipoglikemija ( $r=-0,446$ ,  $p=0,014$ ), trajanjem hipoglikemija ( $r=-0,393$ ,  $p=0,032$ ), brojem noćnih hipoglikemija ( $r=-0,372$ ,  $p=0,043$ ), brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=-0,488$ ,  $p=0,006$ ), trajanjem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=-0,424$ ,  $p=0,02$ ), brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=-0,557$ ,  $p=0,002$ ) i trajanjem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=-0,436$ ,  $p=0,018$ ).

Parametar AUC za hipoglikemije koreliše sa svim ispitivanim parametrima hipoglikemija (u uzorku kao celini): brojem epizoda hipoglikemija ( $r=0,756$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija ( $r=0,937$ ,  $p<0,001$ ), brojem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,641$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,819$ ,  $p<0,001$ ), brojem noćnih hipoglikemija ( $r=0,551$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem noćnih hipoglikemija ( $r=0,72$ ,  $p <0,001$ ), brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,323$ ,  $p=0,012$ ), trajanjem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,306$ ,  $p=0,017$ ), brojem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,804$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,96$ ,  $p<0,001$ ), brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,709$ ,  $p<0,001$ ) i trajanjem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,82$ ,  $p<0,001$ ). U grupi IIT takođe postoji značajna korelacija sa svim parametrima: brojem epizoda hipoglikemija ( $r=0,83$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija ( $r=0,939$ ,  $p<0,001$ ), brojem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,761$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,86$ ,  $p<0,001$ ), brojem noćnih hipoglikemija ( $r=0,545$ ,  $p=0,002$ ), trajanjem noćnih hipoglikemija ( $r=0,696$ ,  $p <0,001$ ), brojem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,512$ ,  $p=0,004$ ), trajanjem hipoglikemija 1. nivoa ( $r=0,421$ ,  $p=0,02$ ), brojem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,799$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,961$ ,  $p<0,001$ ), brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,776$ ,  $p<0,001$ ) i trajanjem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,846$ ,  $p<0,001$ ). U grupi KSII postoje sledeće značajne korelacije: sabrojem epizoda hipoglikemija ( $r=0,559$ ,  $p=0,001$ ), trajanjem hipoglikemija ( $r=0,921$ ,  $p<0,001$ ), brojem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,366$ ,  $p=0,047$ ), trajanjem dnevnih hipoglikemija ( $r=0,7$ ,  $p<0,001$ ), brojem noćnih hipoglikemija ( $r=0,531$ ,  $p=0,003$ ), trajanjem noćnih hipoglikemija ( $r=0,731$ ,  $p<0,001$ ), brojem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,773$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija 2. nivoa ( $r=0,953$ ,  $p<0,001$ ), brojem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,514$ ,  $p=0,004$ ) i trajanjem neprepoznatih hipoglikemija ( $r=0,732$ ,  $p<0,001$ ).

Parametar CV značajno koreliše sa svim kategorijama hipoglikemija posmatrajući uzorak kao celinu: brojem epizoda hipoglikemija ( $r=0,401$ ,  $p<0,001$ ), trajanjem hipoglikemija ( $r=0,378$ ,

p=0,003), brojem dnevnih hipoglikemija (r=0,394, p=0,002), trajanjem dnevnih hipoglikemija (r=0,495, p<0,001), brojem noćnih hipoglikemija (r=-0,498, p<0,001), trajanjem noćnih hipoglikemija (r=0,338, p=0,008), brojem hipoglikemija 1. nivoa (r=-0,453, p<0,001), trajanjem hipoglikemija 1. nivoa (r=0,437, p<0,001), brojem hipoglikemija 2. nivoa (r=0,374, p=0,008), trajanjem hipoglikemija 2. nivoa (r=0,371, p=0,004), brojem neprepoznatih hipoglikemija (r=0,289, p=0,031) i trajanjem neprepoznatih hipoglikemija (r=0,390, p=0,001). U grupi sa IIT nema značajnih korelacija, dok u grupi sa KSII postoji značajna korelacija sa brojem hipoglikemija 1. nivoa (r=0,503, p=0,005) i trajanjem hipoglikemija 1. nivoa (r=0,444, p=0,014).

Tabela 33. Povezanost CV kao parametra glikemijske varijabilnosti i trajanja hipoglikemija, uz kontrolu uticaja osnovnih karakteristika pacijenata, rezultati multivarijantne regresione analize

Parametar	B	Granice 95% IP		p
		Donja	Gornja	
Hipoglikemije trajanje (minuta)	-0,038	-0,140	0,064	0,456
Hipoglikemije ispod 3,9 mmol/L trajanje (minuta)	0,016	0,008	0,024	0,018
Hipoglikemije ispod 3,0 mmol/L trajanje (minuta)	0,036	-0,066	0,138	0,484
Starost (godine)	-0,151	-0,471	0,170	0,351
Ženski pol	0,292	-5,157	5,741	0,915
Trajanje DM (godine)	0,230	-0,079	0,540	0,141
Trenutna th pumpom	-4,155	-9,067	0,758	0,096

Multivarijantna regresiona analiza je kao jedini značajan prediktor povezan sa povećanom vrednošću CV potvrdio trajanje hipoglikemija ispod 3,9 mmol/L (B=0,016; 0,008 do 0,024; p=0,018).

#### **4.8. Korelacija između parametara glikemijske varijabilnosti i kvaliteta života i zadovoljstva terapijom**

Na tabelama 34, 35 i 36 predstavljene su korelacije parametara glikemijske varijabilnosti i kvaliteta života, kao i zadovoljstva terapijom kod svih ispitanika, kod pacijenata na IIT i kod pacijenata sa KSII.

Tabela 34. Korelacije između parametara glikemijske varijabilnosti i kvaliteta života, kao i zadovoljstva terapijom kod svih ispitanika

Karakteristika	Parametar	Stdev	CONGA	LI	JINDEX	LBGI	HBGI	GRADE	GRADE % Hypo	GRADE % Eugly	GRADE % Hyper	MODD	MAGE	ADDR	MVALUE	MAG	CV	AUC za hiperglikemije	AUC iza hipoglikemije
DTSQ upitnik samoprocena hiper	r	0,379	0,352	0,296	0,408	0,047	0,422	0,343	-0,003	-0,124	0,022	0,289	0,262	0,438	0,385	0,267	0,188	0,400	-0,016
	p	0,003	0,006	0,022	0,001	0,723	0,001	0,007	0,983	0,435	0,890	0,025	0,043	0,000	0,002	0,039	0,150	0,002	0,904
DTSQ upitnik samoprocena hipo	r	0,072	-0,272	0,201	-0,182	0,391	-0,115	-0,166	0,437	0,143	-0,455	0,085	0,096	-0,079	-0,001	0,159	0,144	-0,200	0,360
	p	0,585	0,035	0,124	0,165	0,002	0,382	0,205	0,004	0,367	0,002	0,518	0,465	0,550	0,995	0,224	0,272	0,126	0,005
DTSQ upitnik zadovoljstvo terapijom	r	-0,340	-0,261	-0,199	-0,298	-0,062	-0,321	-0,254	-0,024	0,095	0,009	-0,362	-0,223	-0,363	-0,260	-0,196	-0,036	-0,271	-0,015
	p	0,008	0,044	0,128	0,021	0,640	0,012	0,050	0,880	0,548	0,953	0,004	0,087	0,004	0,045	0,133	0,782	0,036	0,908
Fizičko funkcionisanje	r	-0,280	-0,067	-0,263	-0,169	-0,244	-0,220	-0,139	-0,233	0,177	0,204	-0,233	-0,174	-0,117	-0,282	-0,186	0,048	-0,162	-0,201
	p	0,031	0,612	0,042	0,196	0,060	0,091	0,291	0,137	0,261	0,194	0,073	0,185	0,374	0,029	0,155	0,714	0,215	0,123
Telesna ograničenja	r	-0,240	0,038	-0,343	-0,073	-0,300	-0,098	-0,058	-0,211	-0,011	0,211	-0,222	-0,210	-0,169	-0,155	-0,271	0,047	-0,031	-0,215
	p	0,064	0,776	0,007	0,582	0,020	0,458	0,658	0,179	0,943	0,179	0,089	0,108	0,195	0,236	0,036	0,721	0,813	0,100
Emocionalna ograničenja	r	-0,170	0,020	-0,261	-0,061	-0,141	-0,097	-0,045	-0,197	-0,071	0,207	-0,184	-0,164	-0,134	-0,123	-0,172	-0,171	-0,044	-0,154
	p	0,195	0,881	0,044	0,643	0,282	0,459	0,732	0,210	0,656	0,189	0,160	0,212	0,307	0,348	0,190	0,192	0,739	0,241
Vitalnost	r	-0,147	0,003	-0,186	-0,070	-0,259	-0,110	-0,069	-0,203	0,134	0,181	-0,157	-0,105	-0,161	-0,218	-0,076	0,018	-0,093	-0,228
	p	0,262	0,979	0,155	0,597	0,045	0,403	0,601	0,198	0,398	0,252	0,232	0,426	0,220	0,094	0,562	0,894	0,480	0,080
Duševno zdravlje	r	-0,167	-0,026	-0,083	-0,074	-0,239	-0,127	-0,097	-0,240	0,152	0,215	-0,165	-0,076	-0,135	-0,224	-0,054	-0,005	-0,076	-0,268
	p	0,203	0,846	0,530	0,576	0,066	0,334	0,462	0,126	0,336	0,171	0,209	0,563	0,303	0,085	0,680	0,972	0,562	0,038
Socijalno funkcionisanje	r	-0,071	0,109	-0,153	0,029	-0,285	-0,005	0,020	-0,254	0,051	0,245	-0,036	-0,057	-0,028	-0,115	-0,014	0,109	0,018	-0,225
	p	0,590	0,406	0,244	0,826	0,028	0,970	0,878	0,104	0,747	0,119	0,786	0,667	0,834	0,382	0,914	0,409	0,891	0,084
Telesni bol	r	0,311	0,274	0,274	0,307	0,069	0,300	0,281	-0,195	-0,349	0,246	0,322	0,269	0,322	0,262	0,284	-0,011	0,280	-0,025
	p	0,015	0,034	0,034	0,017	0,603	0,020	0,030	0,217	0,023	0,116	0,012	0,038	0,012	0,043	0,028	0,932	0,030	0,847
Opšte zdravlje	r	0,085	0,007	0,253	0,057	0,056	0,056	0,040	-0,067	-0,012	0,068	0,123	0,212	0,142	0,050	0,322	-0,073	0,033	0,015
	p	0,518	0,957	0,051	0,665	0,668	0,670	0,761	0,673	0,938	0,667	0,350	0,104	0,279	0,707	0,012	0,58	0,800	0,912
Promena zdravlja	r	-0,342	-0,249	-0,141	-0,266	-0,158	-0,284	-0,249	-0,156	0,109	0,138	-0,296	-0,271	-0,297	-0,263	-0,088	0,148	-0,239	-0,086
	p	0,008	0,055	0,284	0,040	0,228	0,028	0,055	0,325	0,491	0,384	0,021	0,036	0,021	0,042	0,502	0,260	0,065	0,515
Aspekt fizičkog zdravlja	r	0,097	-0,014	0,119	0,042	0,062	0,063	-0,031	0,025	-0,151	-0,001	0,131	0,147	0,126	0,117	0,122	-0,109	0,072	0,065
	p	0,462	0,917	0,366	0,753	0,636	0,635	0,813	0,877	0,338	0,993	0,319	0,264	0,337	0,375	0,352	0,405	0,585	0,621
Aspekt mentalnog zdravlja	r	-0,172	0,020	-0,193	-0,061	-0,275	-0,111	-0,067	-0,261	0,096	0,245	-0,170	-0,118	-0,145	-0,215	-0,093	-0,017	-0,067	-0,267
	p	0,189	0,881	0,140	0,645	0,033	0,397	0,609	0,095	0,546	0,118	0,193	0,368	0,268	0,100	0,477	0,897	0,610	0,039

Tabela 35. Korelacije između parametara glikemijske varijabilnosti i kvaliteta života, kao i zadovoljstva terapijom kod ispitanika na IIT

Karakteristika	Parametar	Stdev	CONGA	LI	JINDEX	LBG1	HBG1	GRADE	GRADE % Hypo	GRADE % Eugly	GRADE % Hyper	MODD	MAGE	ADDR	MVALUE	MAG	CV	AUC za hiperglikemije	AUC iza hipoglikemije
DTSQ upitnik samoprocena hiper	r	0,170	0,170	0,126	0,204	0,035	0,203	0,136	-0,027	-0,001	0,026	0,131	-0,050	0,215	0,219	0,083	0,243	0,199	-0,034
	p	0,369	0,370	0,506	0,281	0,856	0,281	0,475	0,895	0,996	0,897	0,491	0,793	0,253	0,245	0,664	0,196	0,292	0,857
DTSQ upitnik samoprocena hipo	r	-0,009	-0,491	0,347	-0,370	0,598	-0,294	-0,288	0,549	0,178	-0,554	0,062	0,035	-0,192	-0,069	0,311	0,178	-0,383	0,547
	p	0,964	0,006	0,060	0,044	0,000	0,114	0,123	0,003	0,375	0,003	0,746	0,853	0,310	0,717	0,094	0,347	0,037	0,002
DTSQ upitnik zadovoljstvo terapijom	r	-0,078	-0,014	0,048	-0,011	0,090	0,004	0,098	0,100	-0,212	-0,073	-0,200	0,066	-0,122	0,075	0,097	0,086	0,020	0,101
	p	0,681	0,941	0,801	0,953	0,636	0,985	0,605	0,620	0,288	0,718	0,290	0,728	0,520	0,694	0,611	0,652	0,918	0,596
Fizičko funkcionisanje	r	-0,307	-0,005	-0,338	-0,133	-0,273	-0,196	-0,090	-0,185	0,083	0,170	-0,201	-0,196	-0,120	-0,292	-0,253	0,063	-0,110	-0,236
	p	0,098	0,979	0,067	0,483	0,145	0,299	0,638	0,355	0,680	0,395	0,287	0,298	0,528	0,117	0,177	0,739	0,564	0,209
Telesna ograničenja	r	-0,172	0,174	-0,354	0,060	-0,331	0,055	0,085	-0,182	-0,075	0,186	-0,158	-0,129	-0,058	-0,041	-0,282	0,185	0,122	-0,236
	p	0,363	0,358	0,055	0,753	0,074	0,772	0,656	0,363	0,711	0,354	0,404	0,499	0,761	0,829	0,132	0,327	0,522	0,209
Emocionalna ograničenja	r	-0,040	0,084	-0,044	0,038	-0,183	0,014	-0,019	-0,220	-0,017	0,216	-0,068	0,051	0,034	-0,095	0,069	-0,064	0,051	-0,235
	p	0,835	0,658	0,819	0,843	0,332	0,942	0,921	0,270	0,933	0,279	0,721	0,790	0,857	0,618	0,716	0,737	0,788	0,211
Vitalnost	r	-0,060	-0,024	-0,086	-0,059	-0,205	-0,076	-0,103	-0,135	0,174	0,111	-0,025	0,004	-0,143	-0,154	0,044	0,134	-0,057	-0,139
	p	0,755	0,898	0,650	0,759	0,276	0,688	0,586	0,503	0,386	0,581	0,896	0,982	0,452	0,417	0,817	0,480	0,766	0,462
Duševno zdravlje	r	-0,090	0,022	0,061	-0,004	-0,246	-0,042	-0,052	-0,248	0,204	0,218	-0,069	0,030	-0,077	-0,167	0,090	0,038	0,003	-0,265
	p	0,636	0,908	0,748	0,983	0,190	0,824	0,784	0,211	0,307	0,274	0,715	0,873	0,685	0,377	0,635	0,843	0,987	0,158
Socijalno funkcionisanje	r	-0,119	0,052	-0,138	-0,017	-0,328	-0,042	-0,058	-0,219	0,124	0,199	-0,065	-0,073	-0,036	-0,168	0,069	0,207	0,000	-0,257
	p	0,530	0,786	0,467	0,931	0,077	0,827	0,762	0,273	0,539	0,321	0,731	0,702	0,852	0,376	0,715	0,273	0,999	0,171
Telesni bol	r	0,391	0,400	0,289	0,417	-0,131	0,424	0,339	-0,358	-0,083	0,358	0,446	0,410	0,495	0,260	0,331	0,086	0,379	-0,238
	p	0,033	0,029	0,121	0,022	0,492	0,020	0,067	0,067	0,679	0,067	0,014	0,024	0,005	0,165	0,074	0,650	0,039	0,206
Opste zdravlje	r	0,187	0,069	0,457	0,144	0,127	0,167	0,120	-0,037	-0,069	0,043	0,301	0,367	0,238	0,166	0,509	0,016	0,130	0,032
	p	0,323	0,718	0,011	0,447	0,503	0,379	0,527	0,856	0,734	0,830	0,106	0,046	0,204	0,382	0,004	0,934	0,495	0,866
Promena zdravlja	r	-0,293	-0,107	-0,119	-0,124	-0,116	-0,141	-0,070	0,023	0,103	-0,034	-0,237	-0,184	-0,262	-0,087	-0,014	0,144	-0,067	-0,027
	p	0,116	0,573	0,529	0,514	0,541	0,456	0,714	0,910	0,610	0,866	0,207	0,330	0,162	0,647	0,940	0,447	0,724	0,886
Aspekt fizičkog zdravlja	r	0,136	0,110	0,158	0,149	-0,032	0,187	0,063	0,003	-0,060	0,004	0,152	0,167	0,261	0,204	0,132	-0,054	0,185	-0,003
	p	0,473	0,563	0,404	0,432	0,868	0,323	0,740	0,987	0,765	0,985	0,422	0,377	0,163	0,279	0,487	0,778	0,329	0,986
Aspekt mentalnog zdravlja	r	-0,088	0,033	-0,040	-0,013	-0,273	-0,045	-0,069	-0,239	0,156	0,215	-0,066	0,012	-0,073	-0,172	0,081	0,081	-0,003	-0,260
	p	0,642	0,862	0,835	0,946	0,144	0,813	0,719	0,229	0,438	0,281	0,729	0,951	0,703	0,365	0,669	0,670	0,988	0,166



Tabela 36. Korelacije između parametara glikemijske varijabilnosti i kvaliteta života, kao i zadovoljstva terapijom kod ispitanika na terapiji KSII

Karakteristika	Parametar	Stdev	CONGA	LI	JINDEX	LBGI	HBGI	GRADE	GRADE % Hypo	GRADE % Eugly	GRADE % Hyper	MODD	MAGE	ADDR	MVALUE	MAG	CV	AUC za hiperglikemije	AUC iza hipoglikemije
DTSQ upitnik samoprocena hiper	r	0,418	0,521	0,337	0,581	-0,318	0,540	0,417	-0,366	0,006	0,354	0,181	0,507	0,590	0,261	0,275	-0,122	0,580	-0,340
	p	0,021	0,003	0,068	0,001	0,087	0,002	0,022	0,180	0,982	0,195	0,339	0,004	0,001	0,164	0,142	0,522	0,001	0,066
DTSQ upitnik samoprocena hipo	r	0,152	-0,007	0,015	0,018	0,100	0,048	-0,103	0,201	0,156	-0,227	0,087	0,157	-0,017	0,035	-0,024	0,088	-0,005	0,068
	p	0,423	0,969	0,936	0,925	0,599	0,802	0,588	0,472	0,578	0,415	0,647	0,408	0,931	0,854	0,898	0,645	0,980	0,721
DTSQ upitnik zadovoljstvo terapijom	r	-0,236	-0,396	-0,200	-0,381	0,068	-0,339	-0,418	-0,079	0,281	0,018	-0,136	-0,136	-0,322	-0,174	-0,207	0,034	-0,324	0,142
	p	0,208	0,030	0,289	0,038	0,719	0,066	0,021	0,780	0,309	0,948	0,474	0,472	0,083	0,357	0,272	0,857	0,081	0,455
Fizičko funkcionisanje	r	0,068	0,061	0,062	0,098	-0,007	0,098	0,108	-0,101	-0,066	0,111	-0,033	0,208	0,192	0,164	0,150	0,171	0,107	0,059
	p	0,719	0,748	0,743	0,608	0,972	0,606	0,569	0,721	0,814	0,693	0,862	0,270	0,309	0,387	0,429	0,367	0,574	0,756
Telesna ograničenja	r	-0,005	0,067	-0,132	0,057	-0,030	0,074	0,076	0,030	-0,517	0,077	-0,006	-0,021	-0,053	0,147	-0,024	-0,055	0,103	0,041
	p	0,980	0,726	0,486	0,766	0,876	0,698	0,692	0,914	0,048	0,785	0,976	0,914	0,780	0,439	0,899	0,771	0,590	0,830
Emocionalna ograničenja	r	-0,322	0,007	-0,541	-0,149	-0,001	-0,201	0,052	-0,023	-0,423	0,109	-0,323	-0,467	-0,306	-0,050	-0,442	-0,295	-0,128	0,066
	p	0,083	0,972	0,002	0,432	0,995	0,288	0,785	0,936	0,116	0,699	0,082	0,009	0,100	0,793	0,014	0,114	0,501	0,729
Vitalnost	r	-0,118	0,254	-0,224	0,142	-0,271	0,066	0,239	-0,217	-0,297	0,272	-0,233	-0,109	-0,044	-0,196	-0,101	-0,077	0,078	-0,322
	p	0,534	0,175	0,234	0,454	0,148	0,730	0,204	0,437	0,282	0,327	0,216	0,567	0,816	0,299	0,594	0,687	0,683	0,082
Duševno zdravlje	r	-0,092	0,093	-0,184	0,047	-0,096	-0,025	0,093	0,071	-0,350	0,003	-0,162	-0,042	-0,037	-0,107	-0,116	0,020	0,039	-0,167
	p	0,629	0,625	0,330	0,803	0,613	0,897	0,627	0,801	0,201	0,991	0,393	0,826	0,845	0,575	0,541	0,918	0,839	0,377
Socijalno funkcionisanje	r	0,025	0,289	-0,172	0,193	-0,224	0,128	0,235	-0,371	-0,227	0,407	0,044	-0,009	0,012	-0,016	-0,093	-0,008	0,143	-0,171
	p	0,896	0,122	0,363	0,307	0,234	0,502	0,212	0,174	0,415	0,132	0,818	0,964	0,950	0,934	0,625	0,968	0,449	0,367
Telesni bol	r	0,227	0,077	0,233	0,155	0,273	0,149	0,204	-0,028	-0,667	0,166	0,171	0,080	0,133	0,319	0,216	-0,154	0,131	0,216
	p	0,227	0,687	0,215	0,415	0,145	0,432	0,280	0,920	0,007	0,555	0,367	0,673	0,485	0,085	0,251	0,415	0,491	0,251
Opšte zdravlje	r	0,306	0,134	0,244	0,262	0,117	0,305	0,254	0,136	-0,367	-0,056	0,191	0,370	0,321	0,358	0,387	-0,092	0,263	0,126
	p	0,100	0,479	0,194	0,161	0,537	0,102	0,175	0,629	0,178	0,842	0,311	0,044	0,084	0,052	0,035	0,628	0,161	0,508
Promena zdravlja	r	-0,043	-0,171	0,119	-0,089	0,015	-0,027	-0,093	-0,333	-0,406	0,407	-0,030	-0,010	-0,025	0,008	0,166	0,364	-0,064	0,052
	p	0,821	0,367	0,530	0,641	0,938	0,888	0,625	0,225	0,133	0,132	0,875	0,959	0,897	0,966	0,381	0,048	0,738	0,786
Aspekt fizičkog zdravlja	r	0,327	-0,065	0,227	0,107	0,323	0,180	0,032	0,170	-0,467	-0,069	0,360	0,390	0,183	0,415	0,281	-0,115	0,178	0,286
	p	0,078	0,733	0,227	0,573	0,082	0,341	0,868	0,544	0,079	0,807	0,051	0,033	0,333	0,023	0,133	0,546	0,346	0,125
Aspekt mentalnog zdravlja	r	-0,161	0,200	-0,346	0,074	-0,188	-0,011	0,193	-0,152	-0,407	0,231	-0,223	-0,190	-0,114	-0,126	-0,229	-0,107	0,041	-0,199
	p	0,395	0,291	0,061	0,698	0,319	0,955	0,307	0,589	0,133	0,407	0,237	0,314	0,547	0,506	0,223	0,574	0,828	0,291

Posmatrajući uzorak kao celinu, SD statistički značajno koreliše sa samoprocenom hiperglikemije u upitniku DTSQ ( $r=0,379$ ,  $p=0,003$ ) i sa zadovoljstvom terapijom po DTSQ upitniku ( $r=-0,34$ ,  $p=0,008$ ), dok u upitniku SF-36 postoji korelacija sa skalom fizičkog funkcionisanja ( $r=-0,28$ ,  $p=0,031$ ), telesnog bola ( $r=0,311$ ,  $p=0,015$ ) i promenom zdravlja ( $r=-0,342$ ,  $p=0,008$ ). U grupi pacijenata na IIT nema značajnih korelacija sa upitnikom DTSQ, a kod upitnika SF-36 postoji korelacija sa skalom telesnog bola ( $r=0,391$ ,  $p=0,033$ ). U grupi pacijenata sa terapiji KSII postoji korelacija sa samoprocenom hiperglikemije u DTSQ upitniku, nema značajnih korelacija sa rezultatima upitnika SF-36.

Parametar CONGA u celom uzorku značajno koreliše sa samoprocenom hiperglikemije ( $r=0,352$ ,  $p=0,006$ ), samoprocenom hipoglikemije ( $r=-0,272$ ,  $p=0,035$ ) i zadovoljstvom terapijom ( $r=-0,261$ ,  $p=0,044$ ) u DTSQ upitniku, dok u SF-36 upitniku postoji značajna korelacija sa skalom telesnog bola ( $r=0,274$ ,  $p=0,034$ ). U grupi IIT postoji značajna korelacija sa samoprocenom hipoglikemije ( $r=-0,491$ ,  $p=0,006$ ) i skalom telesnog bola ( $r=0,4$ ,  $p=0,029$ ), a u grupi KSII sa samoprocenom hiperglikemije ( $r=0,521$ ,  $p=0,021$ ) i zadovoljstvom terapijom ( $r=-0,396$ ,  $p=0,03$ ), bez značajnih korelacija sa rezultatima upitnika SF-36.

Parametar LI značajno koreliše u uzorku kao celini sa samoprocenom hiperglikemije iz upitnika DTSQ ( $r=0,296$ ,  $p=0,006$ ), kao i sa sledećim rezultatima SF-36: skalom fizičkog funkcionisanja ( $r=-0,263$ ,  $p=0,042$ ), skalom telesnih ograničenja ( $r=-0,343$ ,  $p=0,007$ ), skalom emocionalnih ograničenja ( $r=-0,261$ ,  $p=0,044$ ) i skalom telesnog bola ( $r=0,274$ ,  $p=0,034$ ). U grupi IIT nađena je značajna korelacija sa skalom opšteg zdravlja ( $r=0,457$ ,  $p=0,011$ ), u grupi KSII sa skalom emocionalnih ograničenja ( $r=-0,541$ ,  $p=0,002$ ).

Parametar J-indeks pokazuje značajne korelacije u grupi svih ispitanika sa pojedinim rezultatima DTSQ upitnika- samoprocenom hiperglikemije ( $r=0,408$ ,  $p=0,001$ ) i zadovoljstvom terapijom ( $r=-0,298$ ,  $p=0,021$ ) i pojedinim rezultatima SF-36 upitnika- skalom telesnog bola ( $r=0,274$ ,  $p=0,034$ ) i promenom zdravlja ( $r=-0,266$ ,  $p=0,04$ ). U grupi pacijenata sa IIT značajna korelacija postoji sa samoprocenom hipoglikemije ( $r=-0,37$ ,  $p=0,044$ ) i skalom telesnog bola ( $r=0,417$ ,  $p=0,022$ ), a u grupi KSII sa samoprocenom hiperglikemije ( $r=0,581$ ,  $p=0,001$ ) i zadovoljstvom terapijom ( $r=-0,381$ ,  $p=0,038$ ), bez značajnih korelacija sa rezultatima upitnika SF-36.

Parametar LBG1 značajno koreliše u uzorku kao celini sa samoprocenom hipoglikemije iz upitnika DTSQ ( $r=0,391$ ,  $p=0,002$ ) i sa rezultatima upitnika SF-36: skalom telesnih ograničenja ( $r=-0,3$ ,  $p=0,02$ ), skalom vitalnosti ( $r=-0,259$ ,  $p=0,045$ ), skalom socijalnog funkcionisanja ( $r=-0,259$ ,  $p=0,045$ ) i skalom mentalnog zdravlja ( $r=-0,275$ ,  $p=0,033$ ). U grupi IIT postoji značajna korelacija sa samoprocenom hipoglikemija ( $r=0,598$ ,  $p<0,001$ ), u grupi KSII nema značajnih korelacija.

Parametar HBGI značajno koreliše u uzorku kao celini sa samoprocenom hiperglikemije ( $r=0,422$ ,  $p=0,001$ ) i zadovoljstvom terapijom ( $r=-0,321$ ,  $p=0,002$ ) iz upitnika DTSQ, kao i sa rezultatima upitnika SF-36: skalom telesnog bola ( $r=0,3$ ,  $p=0,02$ ) i promenom zdravlja ( $r=-0,284$ ,  $p=0,028$ ). U grupi IIT postoji značajna korelacija sa skalom telesnog bola SF-36 upitnika ( $r=0,424$ ,  $p=0,002$ ), u grupi KSII sa samoprocenom hiperglikemije DTSQ upitnika ( $r=0,54$ ,  $p=0,002$ ).

Parametar GRADE značajno koreliše u uzorku kao celini sa samoprocenom hiperglikemije ( $r=0,343$ ,  $p=0,007$ ) i zadovoljstvom terapijom ( $r=-0,254$ ,  $p=0,05$ ) iz upitnika DTSQ, kao i sa jednim rezultatom upitnika SF-36- skalom telesnog bola ( $r=0,281$ ,  $p=0,03$ ). U grupi IIT nisu nađene značajne korelacije, u grupi KSII sa samoprocenom hiperglikemije DTSQ upitnika ( $r=0,417$ ,  $p=0,022$ ) i zadovoljstvom terapijom DTSQ upitnika ( $r=-0,418$ ,  $p=0,021$ ).

Parametar GRADE-Hypo značajno koreliše u uzorku kao celini sa samoprocenom hipoglikemije iz upitnika DTSQ ( $r=0,437$ ,  $p=0,004$ ), nema značajnih korelacija sa rezultatima upitnika SF-36. Slično je nađeno u grupi pacijenata sa IIT ( $r=0,549$ ,  $p=0,003$ ), dok u grupi pacijenata na terapiji KSII nema značajnih korelacija.

Parametar GRADE- Eugly u uzorku kao celini nema značajne korelacije sa rezultatima upitnika DTSQ, a kod upitnika SF-36 nađena je značajna korelacija sa rezultatom skale telesnog bola ( $r=-0,349$ ,  $p=0,023$ ). U grupi IIT nisu nađene značajne korelacije ni sa jednim upitnikom, u grupi KSII nisu nađene korelacije sa upitnikom DTSQ, a kod rezultata upitnika SF-36 postoje korelacije sa skalom telesnih ograničenja ( $r=-0,517$ ,  $p=0,048$ ) i skalom telesnog bola ( $r=-0,667$ ,  $p=0,007$ ).

Parametar GRADE- Hyper značajno koreliše u uzorku kao celini sa samoprocenom hipoglikemije iz upitnika DTSQ ( $r=-0,455$ ,  $p=0,002$ ), nema značajnih korelacija sa rezultatima

upitnika SF-36. Slično je nađeno u grupi pacijenata sa IIT ( $r=-0,5549$ ,  $p=0,003$ ), dok u grupi pacijenata na terapiji KSII nema značajnih korelacija.

Parametar MODD u uzorku kao celini pokazuje značajne korelacije sa rezultatima DTSQ upitnika: samoprocenom hiperglikemija ( $r=0,289$ ,  $p=0,025$ ) i zadovoljstvom terapijom ( $r=-0,362$ ,  $p=0,004$ ), kao i sa rezultatima SF-36 upitnika: skalom telesnog bola ( $r=0,322$ ,  $p=0,012$ ) i promenom zdravlja ( $r=-0,297$ ,  $p=0,021$ ). U grupi ITT nema značajnih korelacija sa DTSQ upitnikom, a sa SF-36 postoji sa rezultatom skale telesnog bola ( $r=0,446$ ,  $p=0,014$ ). U grupi KSII nema statistički značajnih korelacija.

Parametar MAGE u uzorku kao celini pokazuje značajne korelacije sa rezultatom DTSQ upitnika- samoprocenom hiperglikemija ( $r=0,262$ ,  $p=0,043$ ), kao i sa rezultatima SF-36 upitnika: skalom telesnog bola ( $r=0,269$ ,  $p=0,038$ ) i promenom zdravlja ( $r=-0,271$ ,  $p=0,036$ ). U grupi ITT nema značajnih korelacija sa DTSQ upitnikom, a sa SF-36 postoji sa rezultatom skale telesnog bola ( $r=0,410$ ,  $p=0,024$ ) i skalom opšteg zdravlja ( $r=0,367$ ,  $p=0,046$ ). U grupi KSII ima statistički značajnih korelacija: sa samoprocenom hiperglikemije iz DTSQ upitnika ( $r=0,507$ ,  $p=0,004$ ), kao i sa skalom emocionalnih ograničenja ( $r=-0,468$ ,  $p=0,009$ ), skalom opšteg zdravlja ( $r=0,37$ ,  $p=0,044$ ), i skalom fizičkog zdravlja ( $r=0,39$ ,  $p=0,033$ ) iz SF-36 upitnika.

Parametar ADRR u uzorku kao celini pokazuje značajne korelacije sa rezultatima DTSQ upitnika: samoprocenom hiperglikemija ( $r=0,438$ ,  $p<0,001$ ) i zadovoljstvom terapijom ( $r=-0,363$ ,  $p=0,004$ ), kao i sa rezultatima SF-36 upitnika: skalom telesnog bola ( $r=0,322$ ,  $p=0,012$ ) i promenom zdravlja ( $r=-0,297$ ,  $p=0,021$ ). U grupi ITT nema značajnih korelacija sa DTSQ upitnikom, a sa SF-36 postoji sa rezultatom skale telesnog bola ( $r=0,495$ ,  $p=0,005$ ). U grupi KSII je značajna korelacija sa samoprocenom hiperglikemija ( $r=0,59$ ,  $p=0,001$ ) u DTSQ upitniku.

Parametar M-vrednost u uzorku kao celini pokazuje značajne korelacije sa rezultatima DTSQ upitnika: samoprocenom hiperglikemija ( $r=0,385$ ,  $p=0,002$ ) i zadovoljstvom terapijom ( $r=-0,260$ ,  $p=0,045$ ), kao i sa rezultatima SF-36 upitnika: skalom fizičkog funkcionisanja ( $r=-0,282$ ,  $p=0,029$ ), skalom telesnog bola ( $r=0,262$ ,  $p=0,043$ ) i promenom zdravlja ( $r=-0,263$ ,  $p=0,042$ ). U grupi ITT nema značajnih korelacija sa DTSQ upitnikom, niti sa SF-36 upitnikom. U grupi KSII značajna je korelacija sa skalom fizičkog zdravlja ( $r=0,415$ ,  $p=0,023$ ) u SF-36 upitniku.

Parametar MAG u uzorku kao celini pokazuje značajne korelacije sa samoprocenom hiperglikemije iz DTSQ upitnika ( $r=0,267$ ,  $p=0,039$ ), kao i sa rezultatima SF-36 upitnika: skalom telesnih ograničenja ( $r=-0,271$ ,  $p=0,036$ ), skalom telesnog bola ( $r=0,284$ ,  $p=0,028$ ) i skalom opšteg zdravlja ( $r=0,322$ ,  $p=0,012$ ). U grupi ITT postoji značajna korelacija sa skalom opšteg zdravlja SF-36 upitnika ( $r=0,509$ ,  $p=0,004$ ). U grupi KSII značajna je korelacija saskalom emocionalnih ograničenja ( $r=-0,442$ ,  $p=0,014$ ) i skalom opšteg zdravlja ( $r=0,387$ ,  $p=0,035$ ) u SF-36 upitniku.

Parametar CV ne pokazuje značajne korelacije sa rezultatima oba upitnika u uzorku kao celini, kao ni u grupi pacijenata na ITT. U grupi KSII značajna je korelacija sa pitanjem o promeni zdravlja ( $r=0,364$ ,  $p=0,048$ ) u SF-36 upitniku.

Parametar AUC za hiperglikemiju u uzorku kao celini pokazuje značajne korelacije sa rezultatima DTSQ upitnika: samoprocenom hiperglikemija ( $r=0,4$ ,  $p=0,002$ ) i zadovoljstvom terapijom ( $r=-0,271$ ,  $p=0,036$ ), kao i sa skalom telesnog bola ( $r=0,322$ ,  $p=0,012$ ) iz SF-36 upitnika. U grupi ITT postoji značajna korelacija sa samoprocenom hipoglikemije DTSQ upitnikom ( $r=-0,383$ ,  $p=0,037$ ), a kod SF-36 postoji sa rezultatom skale telesnog bola ( $r=0,379$ ,  $p=0,039$ ). U grupi KSII je značajna korelacija sa samoprocenom hiperglikemija ( $r=0,58$ ,  $p=0,001$ ) u DTSQ upitniku.

Parametar AUC za hipoglikemije u uzorku kao celini pokazuje značajnu korelaciju sa samoprocenom hipoglikemije iz DTSQ upitnika ( $r=0,36$ ,  $p=0,005$ ), kao i sa rezultatima SF-36 upitnika: skalom duševnog zdravlja ( $r=-0,268$ ,  $p=0,038$ ), skalom mentalnog zdravlja ( $r=0,267$ ,  $p=0,039$ ). U grupi ITT postoji značajna korelacija sasamoprocenom hipoglikemije iz DTSQ upitnika ( $r=0,547$ ,  $p=0,002$ ), bez značajnih korelacija sa upitnikom SF-36. U grupi KSII značajna je korelacija sa skalom emocionalnih ograničenja ( $r=-0,442$ ,  $p=0,014$ ) i skalom opšteg zdravlja ( $r=0,387$ ,  $p=0,035$ ) u SF-36 upitniku. U grupi KSII nema statistički značajnih korelacija.

## 5. DISKUSIJA

Iako više od 90% slučajeva dijabetesa pripada tipu 2, uočen je blag, ali stabilan porast broja slučajeva tipa 1 dijabetesa za 3-5% godišnje (*International Diabetes Federation, 2017*). Na svetu ima više od milion osoba obolelih od T1DM mlađih od 20 godina, sa porastom oko 100000 slučajeva godišnje (*International Diabetes Federation, 2017*). Značaj bolesti ogleda se u činjenici da se javlja u ranoj životnoj dobi, mnogobrojnim akutnim i hroničnim komplikacijama, skraćenom životnom veku i narušenom kvalitetu života.

Ako posmatramo Ajzenbartov model patogeneze T1DM koji se sastoji iz više stadijuma (*Eisenbarth, 2010*), onda je terapijska intervencija u tipu 1 dijabetesa moguća na više nivoa: primarna prevencija pre nastanka autoimunog procesa, sekundarna terapija nakon autoimune destrukcije beta ćelija pankreasa i tercijarna terapija nakon kliničke pojave dijabetesa. Postoje mnogobrojna istraživanja i pomaci u prevenciji i lečenju dijabetesa u različitim fazama; npr. biološka terapija- teplizumab kao prva odobrena bolest modifikujuća terapija koja odlaže stadijum 3 u razvoju T1DM (*Hirsch, 2022*); ali upotreba egzogenog insulina ostaje trenutno nezamenjiva osnova lečenja kod svih pacijenata.

Upotrebu egzogenog insulina u T1DM prvi su opisali Banting i Best 1921. godine, koji su koristili sirovi ekstrakt životinjskog pankreasa, dok su 1922. ovi preparati komercijalizovani i krenuli sa kliničkom upotrebom. Postojali su problemi sa farmakokinetikom ovog insulina, pre svega zbog varijabilne apsorpcije, dovodeći do nekonzistentnih efekata na regulaciju glikemije. Od tada su mnogobrojni humanizovani molekuli insulina i analoga pronađeni sa značajno boljim farmakokinetičkim profilom (*Evans i sar, 2011*). Široka primena aparata za samokontrolu glikemije i aparata za analizu HbA1c poboljšala je terapijsku upotrebu komercijalnih insulinskih preparata. Ipak, klinički uvid u stanje insulinske terapije poslednjih decenija otkriva da još uvek postoje značajna ograničenja, pre svega nemogućnost insulinskih preparata da u potpunosti replikuju biološke efekte endogenog insulina (*Cohen i sar, 2016*).

### **5.1. Kontinuirana supkutana infuzija insulina**

Održavanje normoglikemije bez čestih epizoda hipoglikemije ostaje značajan izazov za lekare koji je bave dijabetesom. Kao rezultat te činjenice, klinička praksa se poslednjih godina

polako usmerava ka sistemima za kontinuiranu supkutanu infuziju insulina. NICE (National Institute of Health and Care Excellence) preporučuje upotrebu kontinuirane supkutane infuzije insulina pre nego bolus injekcija insulina radi postizanja boljeg HbA1c i niže incidence hipoglikemija (NICE, 2008), poslednja revizija vodiča 2016. godine. ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) preporučuje pumpu kao način aplikacije insulina za decu mlađu od 7 godina (Sundberg i sar, 2017). Američko Endokrinološko društvo (Endocrine Society) u vodiču iz 2016. godine preporučuje upotrebu insulinske pumpe (bez integrisanog senzora) pre nego intenzivirane insulinske terapije analogima kod odraslih pacijenata sa T1DM koji nisu postigli željeni nivo HbA1c, kod pacijenata koji imaju odgovarajući nivo HbA1c, ali i česte hipoglikemije i visoku glikemijsku varijabilnost, kao i kod pacijenata kojima je neophodna veća fleksibilnost u aplikaciji insulina ili veće zadovoljstvo lečenjem (Peters i sar, 2016). Preporučuje se upotreba bolus wizarada nakon adekvatne edukacije, kao i upotreba real-time CGM. Pre propisivanje pumpe preporučuje se strukturisana provera mentalnog statusa pacijenta, prethodne adherentnosti prema terapijskim postupcima, želje i spremnosti za upotrebu uređaja, mogućnosti dolaska na kontrolne posete. Prema ADA/EASD konsenzusu za lečenje T1DM odraslih izbor terapijskog modaliteta treba da bude individualizovan, a hibridni closed-loop sistemi su najefikasnija opcija za regulaciju glikemije (Holt i sar, 2021).

Upotreba insulinskih pumpi je suštinski porasla u mnogim zemljama- od 0,6-1,3% pacijenata 1995. godine do čak 44-47% u periodu 2012-16. (Karges i sar, 2014; Szypowska i sar, 2016). U populacionoj studiji (Van Den Boom i sar, 2019) analizirano je 96746 pacijenata sa T1DM identifikovanih iz baze Diabetes Perspective Follow-up u Austriji i Nemačkoj, 53% pacijenata koristi pumpe (92% predškolske dece, 74% dece, 56% adolescenata mlađih od 15 godina, 46% adolescenata starijih od 15 godina, 37% odraslih). Registar klinika za dijabetes u SAD (The T1D Exchange) saopštio je 2012. da je 56% odraslih pacijenata sa T1DM na terapiji KSII i da imaju niži HbA1c u odnosu na korisnike IIT (Beck i sar, 2012). Mnogobrojne opservacione i randomizovane studije ukazuju na niži HbA1c kod pacijenata na terapiji KSII (Szypowska i sar, 2016; Blackman i sar, 2014), kao i na redukciju hroničnih komplikacija (Zabeen i sar, 2016).

Mnogo istraživanja su poredila terapijske režime KSII i IIT, pre svega u domenu **efikasnosti (sniženja HbA1c)**. Mnoge studije koje su poredile terapijske režime KSII vs. IIT realizovane su u periodu pre dostupnosti savremenih insulinskih analoga (koji se povezuju sa manje hipoglikemija). S druge strane, postoji i stalni napredak u dizajnu pumpi ili upotrebi CGM-a što dodatno komplikuje analizu i poređenje studija. Na kraju, nije moguć duplo-slepi dizajn ovakvih studija (*Peters i sar, 2016*). Većina studija koje upoređuju IIT i terapiju insulinskim pumpama su relativno male i kratkog trajanja. Međutim, postoje i metaanalize sprovedenih studija koje potvrđuju određene prednosti terapije insulinskim pumpama. Metaanaliza iz 2010. godine, koja je uključila 23 studije i 976 pacijenata, sugerise da pacijenti naterapiji insulinskom pumpom imaju signifikantno niži HbA1c (-0,3%), nižu stopu teških hipoglikemija i bolji kvalitet života (*Misso i sar, 2010*). Slično, relativno skromno sniženje HbA1c (-0,30% [95% CI 0.58 to 0.02]) i smanjenje nivoa teških hipoglikemija kod dece i odraslih postoji u drugoj metaanalizi (*Yeh i sar, 2012*). U ovu metaanalizu uključene su 33 randomizovane studije sa decom i odraslim pacijentima, sa T1DM i T2DM (19 studija koje porede IIT sa KSII, 10 studija koje porede SMBG sa CGM, 4 studije koje porede SAP sa IIT+SMBG), u zaključku stoji da su glikemijska kontrola i hipoglikemije slične u režimima IIT i KSII, izuzev u grupi odraslih pacijenata sa T1DM gde je prednost na strani KSII. KSII je povezana sa većim zadovoljstvom terapijom kod dece sa T1DM i kvalitetom života kod odraslih sa T1DM. Što se tiče monitoringa glikemije, CGM ima prednost u odnosu na SMBG, a SAP u odnosu na IIT + SMBG.

Procena Instituta NICE (*Cummins i sar, 2010*) uključila je 74 studija (8 randomizovanih studija KSII vs. IIT analozima u T1DM ili T2DM, 8 randomizovanih studija KSII vs. IIT humanism insulinima u T1DM, 48 opservacionih studija KSII, 6 studija KSII u trudnoći, 4 sistematske revije). Naglašavaju se sledeći benefiti KSII: bolja kontrola glikemije (praćeno preko nivoa HbA1c)- pri čemu stepen poboljšanja zavisi od početnog HbA1c, smanjenje varijacija glikemije, smanjenje fenomena zore, manje hipoglikemijskih epizoda, smanjenje dnevne doze insulina, poboljšanje kvaliteta života, uključujući smanjenje hroničnog straha od hipoglikemije, fleksibilniji životni stil, lakše učešće u socijalnim i fizičkim aktivnostima. Posebno je upadljiva diskrepanca u poboljšanju socijalnog aspekta kvaliteta života kod uspešnih korisnika pumpe u odnosu na aspekte kvaliteta života povezanih sa zdravljem. Najveći troškovi kod terapije KSII vezani su sa potrošnim materijalom, a većina studija ih smatra isplativim (cost-effective).



Posmatrajući opservacione studije sa odraslim T1DM pacijentima navodi se da je benefit sniženja HbA1c oko 0,5%, ali se navodi da je reč o malim studijama, kratkog trajanja, a da je najduža od njih pokazala da početni pozitivni efekat možda nije održiv. U navedenoj metaanalizi se zaključuje da KSII ima benefite kod dece i odraslih pacijenata sa T1DM, bez jakih dokaza za T2DM i trudnoću i poziva se na sprovođenje studija sa više učesnika, dužim trajanjem i istom, strukturisanom edukacijom za obe grane studije. Pojedine studije ističu korist od terapije KSII u trudnoći- niži HbA1c, manje hipoglikemija, manja GV (*Jotić i sar, 2020*).

Opservaciona studija sa 200 odraslih pacijenata sa T1DM koji su zbog loše glikemijske kontrole prevedeni sa IIT na terapiju KSII (*Orr i sar, 2015*), pokazala je da KSII snižava HbA1c za više od 1% kod ovih pacijenata i efekat je održiv u periodu od 6 godina.

Veoma značajna randomizovana studija publikovana 2017. godine bavi se procenom efektivnosti terapije insulinskom pumpom u odnosu na intenziviranu terapiju insulinskim analogima (*REPOSE Study Group, 2017*). Namera autora je da prevaziđu nedostatke postojećih studija koje su poredile ova dva vida terapije, jer je reč o studijama koje su kratkog trajanja i sa malim brojem učesnika, sem toga potrebno je razlikovati efekat same insulinske pumpe od efekta dodatne edukacije koju dobiju pacijenti sa pumpom. Ukupno 317 odraslih učesnika sa T1DM randomizovano je u dve grupe- 156 na terapiju insulinskom pumpom (Medtronic Minimed Veo, insulin aspart) i 161 na IIT (insulin aspart + insulin detemir). Pacijenti su dobili edukaciju iz fleksibilne insulinske terapije (DAFNE, dose adjustments for normal eating). Praćenje je trajalo dve godine. Glikemijska kontrola i učestalost hipoglikemija popravile su se u obe grupe. Prosečan pad HbA1c je bio -0,85% na terapiji pumpom i -0,42% na intenziviranoj insulinskoj terapiji. Kada se koriguje u odnosu na pol, starost, edukaciju, razlika je -0,24% ( $p=0,10$ ) u korist pacijenata koji koriste KSII. Nivo teških hipoglikemija je prepolovljen u obe grupe (uprkos sniženju HbA1c), bez statističke razlike između grupa, što se odnosi i na druge kategorije hipoglikemija. Korisnici pumpe pokazali su veće poboljšanje u zadovoljstvu terapijom, kao i u nekim ispitivanim aspektima kvaliteta života (u dva subdomena korišćene skale za kvalitet života obolelih od dijabetesa). S obzirom da obe grupe pokazuju relevantno i dugotrajno sniženje HbA1c, a relativno mali procenat učesnika dostiže preporučene vrednosti HbA1c, autori zaključuju da nema osnova za preporuku insulinske pumpe odraslim pacijentima sa T1DM pre

nego što se ustanovi uspešnost treninga za angažovanje kandidata u intenzivnom menadžmentu glikemije.

Široka upotreba senzora za kontinuirano merenje glikemije i insulinskih pumpi omogućila je napredak ka integraciji ovih sistema, tj. ka nastanku pumpi udruženih sa senzorom-SAPs (sensor augmented pumps) i automatskih sistema za isporuku insulina ili veštačkog pankreasa (closed loop systems) (*Kambe i sar, 2015*).

Novije opservacione studije saopštavaju poboljšanu glikemijsku kontrolu, snižen rizik od hipoglikemija i bolji kvalitet života kod korisnika pumpi integrisanih sa senzorom (SAP), ali i značajno veće troškove terapije kod ovih pacijenata (*Riemsma i sar, 2016*). Posebno se ističe da Veo sistem ima značajnu prednost u redukciji hipoglikemija u odnosu na druge ispitivane terapije. Studija iz realnog života koja je poredila KSII i SAP navodi da pacijenti koji koriste SAP imaju HbA1c niži za 0,3%, manje vrše SMBG, imaju više korekcionih bolusa i više segmenata bazala u toku dana (*Vinals i sar, 2019*). SAP terapija je povezana sa brzim i održivim poboljšanjem vrednosti HbA1c. U jednogodišnjoj STAR-3 studiji (*Buse i sar, 2012*), početni HbA1c 8,3% pao je u IIT grupi na 8,1%, a u grupi SAP na 7,5% ( $p < 0,001$ ), što se održalo u šestomesečnom nastavku. Pacijenti na SAP terapiji ima manje hipoglikemija i nešto niži HbA1c (*Battelino i sar, 2015*), pokazuju rezultati baze podataka u koju su pacijenti unosili podatke (CareLink, Medtronic, 21196 pacijenata u zapadnoj Evropi, Kanadi i Izraelu).

AHCL (Advanced Hybrid Closed Loop) sistemi podrazumevaju integrisan CGM sa pumpom koja automatizuje isporuku insulina uz pomoć specifičnog algoritma. Upotreba AHCL posle 3 meseca značajno snižava HbA1c, povećava TIR, snižava TBR, poboljšava kvalitet života kod dece, mladih odraslih i staratelja (*Ng i sar, 2022*). Studija iz realnog života koja je uključila 4120 učesnika sa AHCL pumpama pokazuje da je 77,3% pacijenata dostiglo TIR preko 70%, a 78% pacijenata GMI ispod 7%. Pacijenti (kod kojih su postojali dostupni podaci za poređenje) pokazali su redukciju GMI za  $0,4\% \pm 0,4\%$  nakon uvođenja AHCL i produženje TIR za  $12,1 \pm 10,5\%$  (*Da Silva i sar, 2022*). Idealna glikemijska regulacija nije u potpunosti postignuta ni na ovaj način, što se delimično može objasniti farmakokinetikom postojećih insulinskih analoga. Ovo je vodilo nastanku dualnih closed loop sistema, koji simultano administriraju i glukagon, bolje imitirajući fiziološku funkciju endokrinog pankreasa (*Jacobs i sar, 2016*). Sprovedena je meta analiza randomizovanih studija koje su poredile sisteme veštačkog pankreasa (insulin ili

insulin plus glukagon) sa tradicionalnim insulinskim pumpama kod dece i odraslih sa T1DM, rezultati potvrđuju značajno bolju glikemijsku kontrolu kod pacijenata koji koriste sisteme veštačkog pankreasa, a dodatno bolje rezultate kod dualnih sistema (*Weisman i sar, 2017*).

U navedenoj literaturi postoje različiti podaci o **učestalosti hipoglikemija** kod korisnika insulinskih pumpi. Dodatan problem su različite definicije hipoglikemija, kao i različite metode detekcije hipoglikemija. Postoje podaci o padu učestalosti teških hipoglikemija poslednjih godina u skladu sa porastom upotrebe insulinskih pumpi (*Szypowska i sar, 2016; Karges i sar, 2014*), ali kauzalni odnos insulinskog režima i nivoa hipoglikemije ostaje kontroverzan (*Cameron i Wherrett, 2015*). Metaanaliza iz 2010. godine, koja je uključila 23 studije i 976 pacijenata, sugerise da pacijenti na terapiji insulinskom pumpom imaju signifikantno niži HbA1c (-0,3%), nižu stopu teških hipoglikemija i bolji kvalitet života (*Misso i sar, 2010*).

Ispitivanje retkih događaja kao što su teške hipoglikemije ili ketoacidoze zahteva adekvatno velike skupove podataka. S tim u vezi preduzeta je veoma značajna studija čiji je cilj bio da odgovori na pitanje učestalosti hipoglikemija, dijabetesne ketoacidoze i stanju glikemijske kontrole kod dece, adolescenata i mlađih odraslih sa T1DM (*Karges i sar, 2017*). Reč je o populacionom kohortnom istraživanju, sprovedenom od 2011. do 2015. godine u 446 centara u Nemačkoj, Austriji, Luksemburgu (koji učestvuju u Diabetes Initiative Prospective Follow-up). Učesnici su mlađi od 20 godina, sa trajanjem dijabetesa najmanje godinu dana. Urađen je propensity score matching u odnosu na starost, pol, trajanje dijabetesa, poreklo, BMI, HbA1c. Ukupno je analizirano 30579 pacijenata, 14119 koriste pumpu i 16460 koriste injekcije insulina, od čega je 9814 korisnika pumpe mečovano sa 9184 pacijenata na injekcionoj terapiji. Primarni ishodi su nivo teških hipoglikemija i dijabetesne ketoacidoze, sekundarni su HbA1c, doza insulina, BMI. Terapija insulinskom pumpom je povezana sa nižim nivoom teških hipoglikemija (9,55 vs 13,97 na 100 pacijent-godina,  $p < 0,001$ ) i manjom učestalošću dijabetesne ketoacidoze (3,64 vs 4,26 na 100 pacijent godina,  $p = 0,04$ ). HbA1c je bio niži na terapiji insulinskom pumpom (8,04% vs 8,22%,  $p < 0,001$ ). Ukupna dnevna doza insulina je niža na terapiji insulinskom pumpom (0,84 j/kg vs 0,98 j/kg,  $p < 0,001$ ), dok nije bilo statistički značajne razlike u vrednosti BMI. Ovi rezultati obezbeđuju dokaze za poboljšanje kliničkih ishoda upotrebom insulinske pumpe u populaciji dece, adolescenata i mladih odraslih pacijenata sa T1DM.

Redukcija hipoglikemija, sem medicinskog, ima i veliki uticaj na uštedu resursa zdravstvenog sistema. Klinička studija je pokazala da teške hipoglikemijske epizode često rezultuju pozivanjem hitne pomoći/ambulanti ili bolničkim lečenjem dovodeći do značajnog ekonomskog opterećenja zdravstvenog sistema, što je udruženo sa svim insulinskim režimima (*Heller i sar, 2016*).

Posebno značajan aspekt hipoglikemija u T1DM je **neprepoznavanje hipoglikemija** (hypoglycemia unawareness). Veliki broj pacijenata (30-40%) sa dužim trajanjem dijabetesa ima ovu komplikaciju, što ih čini 3-6 puta izloženijim teškim hipoglikemijama (*Choudhary i sar, 2010*), pogoršava kvalitet života (*Davis i sar, 2005*) i utiče na mortalitet ovih pacijenata (*Sovik i Thordarson, 1999*). Strategije za tretman ovih pacijenata su različite i uključuju strukturisane edukativne programe u fleksibilnoj insulinskoj terapiji koje mogu da obnove prepoznavanje hipoglikemija skoro kod polovine učesnika (*Hopkins i sar, 2012*), uvođenje insulinske pumpe u terapiju, sa najvećim uspehom kod onih koji su u startu imali najveće opterećenje hipoglikemijama (*Pickup i Sutton, 2008*), upotreba sistema za kontinuirani glikemijski monitoring. U studiji koja je uključila T1DM pacijente sa istorijom problematičnih hipoglikemija (*Choudhary i sar, 2013*) CGM dovodi do redukcije teških hipoglikemija, ali ne i do obnavljanja prepoznavanja hipoglikemija. Novije studije koje potvrđuju da integracija CGM i pumpe (SAP terapija) ubedljivo redukuje ovo stanje tako što obezbeđuje očitavanje glikemije i trendova u realnom vremenu i vrši suspenziju isporuke insulina kada je glikemija niska (LGS- low glucose suspend) ili čak i pre nego što je glikemija niska, ali algoritam predviđa njen dalji pad (PLGS- predictive low glucose suspend) (*Lucidi i sar, 2018*). U kohorti 111 pacijenata kod kojih je uvedena SAP terapija zbog prethodnih hipoglikemija došlo je do značajnog pada HbA1c, teških hipoglikemija i neprepoznavanja hipoglikemija u dugom vremenskom periodu praćenja, prosečno 47 meseci (*Gomez i sar, 2017*). Saopšteni su i rezultati o ulozi profesionalnog (blinded) CGM-a u dijagnostici neprepoznatih hipoglikemija. U HypoAna studiji poređeni su efekti terapije aspart/detemir sa IIT humanim insulinima (regularni/NPH insulin), a korišćeni su SMBG i profesionalni CGM (*Agesen i sar, 2018*). Pokazano je da CGM pruža mnogo detaljniju sliku od SMBG, posebno kada govorimo o noćnim i asimptomskim hipoglikemijama, tako da otkriva čak 17x više neprepoznatih asimptomatskih noćnih epizoda hipoglikemije (53 vs. 3 epizode/pacijent-godina). U studiji sa 351 pacijentom sa T2DM koji nisu na intenzivnom terapijskom tretmanu upotrebom CGM-a identifikovane su asimptomatske hipoglikemije kod 137 pacijeneta (39%), od

čega hipoglikemije nivoa 1 kod 61,3% i hipoglikemije nivoa 2 kod 38,7% ovih pacijenata (*Huang i sar, 2022*).

**1,5- anhidroglucitol (1,5-AG) i fruktozamin (FA)** su cirkulišući biomarkeri koji reflektuju kratkoročnu glikemijsku kontrolu u dijabetesu (*True, 2009*). 1,5- AG je analog glukoze koji je kod zdravih osoba prisutan u veoma stabilnim koncentracijama. Takmiči se sa glukozom za reapsorpciju u bubrežnim tubulima. Nivo 1,5-AG se stoga smanjuje u uslovima hiperglikemije kada postoji glikozurija. Veoma je senzitivna, brzo se menja i reflektuje glikemijsku varijabilnost u roku od nekoliko dana (*Buse i sar, 2003*). FA je merilo glikozilisanih serumskih proteina, pre svega albumina. Najbolje koreliše sa promenama glikemije u poslednjih 10-14 dana, tako da može da posluži kao komplementarni marker za procenu GV (*True, 2009*).

Neke studije su saopštile da 1,5-AG dobro reflektuje GV i postprandijalne hiperglikemije (*Dungan i sar, 2006*), dok druge saopštavaju da 1,5-AG reflektuje srednju vrednost glikemije i postprandijalne hiperglikemije, ali ne i GV (*Kim i sar, 2013*). Rezultati studije sa 39 dobro regulisanih pacijenata sa T2DM (HbA1c manji od 7%) pokazali su da su i kod ovih pacijenata prisutne postprandijalne hiperglikemije i GV. FA može reflektovati GV i postprandijalne hiperglikemije, ali je 1,5-AG od ograničenog značaja za procenu GV kod dobro regulisanih pacijenata sa T2DM (*Chon i sar, 2013*).

S druge strane, u studiji sa 17 pacijenata sa T1DM nađeno je da 1,5-AG može biti koristan marker za procenu kratkoročne glikemijske varijabilnosti, te da može imati klinički značaj za procenu i lečenje glikemijskih ekscurzija u T1DM (*Seok i sar, 2015*). Ovo se može objasniti činjenicom da je u T1DM glikemijska varijabilnost ozbiljna, čak i kod dobro kontrolisanih pacijenata, uključujući i teške hipoglikemije (*Ha i sar, 2012*). U ovoj studiji vrednosti 1,5- AG su bile niske (3,8±2,8 µg/ml) u odnosu na normalne vrednosti (10,7-32 µg/ml), ukazujući na visoku GV, i dobro su korelisale sa indeksima GV kao što su SD, MAGE, LI, MPMG, AUC-180. Korelacije su jače kod pacijenata sa nižom prosečnom glikemijom, što se može objasniti činjenicom da je kod pacijenata sa slabijom kontrolom dijabetesa količina 1,5-AG značajno snizi i potrebno je neko vreme da se obnovi, pa su promene kod loše regulisanih pacijenata prividno manje (*Dungan, 2008*). 1,5-AG prvenstveno ukazuje na postprandijalne glikemije

Postoje studije koje povezuju 1,5-AG i hronične komplikacije dijabetesa. U dugotrajnoj ARIC studiji gde je nešto manje od 13,000 učesnika praćeno prosečno 21 godinu, nađeno je da svako sniženje 1,5-AG za 5  $\mu\text{g/ml}$  povećava rizik za nastanak demencije za 16% (*Rawlings i sar, 2017*). Nađena je asocijacija 1,5-AG i mikrovaskularnih komplikacija (retinopatija, nefropatija), nezavisno od HbA1c, što potencira da 1,5-AG može da ukaže na dodatni rizik koji potiče od hiperglikemijskih ekscurzija (*Selvin i sar, 2014*). Dijagnostički značaj 1,5-AG može postojati u trudnoći, kada može poslužiti kao dopuna merenju HbA1c, jer je u trudnoći potrebno češće prilagođavanje terapije dijabetesa. U studiji iz 2015. godine ispitivano je 85 trudnica sa različitim oblicima dijabetesa (T1DM, T2DM, GDM), na 4-8 nedelja određivan je 1,5-AG i HbA1c. Pacijentkinje sa T1DM imale su najniži 1,5-AG (3,5  $\mu\text{g/ml}$ ) i najviši HbA1c (6,5%), dok je kod trudnica sa GDM bilo obrnuto, najviši 1,5-AG (6,7  $\mu\text{g/ml}$ ) i najniži (HbA1c (6,0%). Telesna težina novorođenčeta korelirala je negativno sa 1,5-AG, uprkos zadovoljavajućem HbA1c (*Delaney, Coley i Brown, 2015*).

Dijagnostička efikasnost GA (glikozilisanog albumina) čini se boljom od fruktozamina u širokom spektru kliničkih okolnosti (*Danese i sar, 2015*), što je najverovatnije posledica činjenice da nivo fruktozamina reflektuje ukupni nivo glikozilisanih proteina seruma, koji mogu da variraju u sklopu različitih sistemskih poremećaja.

U više studija pokazan je bolji **kvalitet života** kod pacijenata na terapiji insulinskom pumpom u odnosu na IIT (*Barnard i Skinner, 2008; Barnard i sar, 2015a*). U studiji iz Hrvatske (*Bilić-Ćurčić i sar, 2018*) poređeni su pacijenti na terapiji KSII i IIT uz pomoć upitnika o sociodemografskim podacima, bolesti, kvalitetu života (WHOQOL-BREF), depresiji i anksioznosti. Pacijenti na insulinskoj pumpi imali su niži HbA1c, manje hipoglikemija, više ketoacidoza, češće su posećivali dijabetologa, podjednako često su radili samokontrolu glikemije. Pacijenti na insulinskoj pumpi imali su bolji kvalitet života, uključujući fizičko i mentalno zdravlje i faktore sredine. Nije bilo razlike što se tiče depresije i anksioznosti. U studiji *Reddy i sar. (2016)* nema ovakvog rezultata uprkos više hipoglikemija u grupi sa IIT (ocenjeno preko LBGi indeksa). Različita objašnjenja su ponuđena, počevši od nesenzitivnosti primenjenih merila, selekcije pacijenata, kratkog trajanja ispitivanja. Pacijenti na pumpi u UK su uslovljeni prethodnim rekurentnim hipoglikemijama i suboptimalnom kontrolom dijabetesa, tako da klinički tok njihove bolesti može biti komplikovan, a kvalitet života niži, dok se pacijenti sa IIT

koji imaju optimalnu kontrolu ne kvalifikuju za KSII i mogu imati zadovoljavajući kvalitet života. Dodatno, ne postoji “zlatni standard” za procenu kvaliteta života kod pacijenata sa T1DM.

Menadžment dijabetesa zahteva veliko učešće pacijenata, pa je zato **zadovoljstvo terapijom** veoma bitan aspekt za uspeh određenog antidijabetesnog tretmana. Veće zadovoljstvo terapijom kod pacijenata sa T1DM može se videti sa ili bez poboljšanja kvaliteta života, a jasno je udruženo sa primenjenom terapijskom opcijom (*Maiorino i sar, 2014*). Kod dece i adolescenata sa T1DM na različitim modalitetima terapije (IIT, KSII, SAP) nađeno je veće zadovoljstvo terapijom i bolja percepcija zdravlja kod pacijenata na pumpi u odnosu na IIT, dok pacijenti na SAP imaju dodatno veće skorove, ali bez statističke signifikantnosti (*Hussain i sar, 2017*). U ovoj kohorti ispitanika pacijenti sa pumpom imaju veću sigurnost u menadžmentu dijabetesa, osećaju dodatnu fleksibilnost u terapiji, manje dijetskih i fizičkih ograničenja, veću sigurnost u rešavanju hipo i hiperglikemija. Ovi pacijenti takođe imaju niži HbA1c, pa je veće zadovoljstvo terapijom, makar delimično, posledica bolje metaboličke kontrole. Zadovoljstvo terapijom insulinskom pumpom su proučavali *Barnard i sar. (2015b)* koji su našli da je prelazak na novu generaciju insulinske pumpe kod pacijenata sa T1DM sa prethodne IIT ili pumpe starije generacije praćeno visokim skorom u upitniku zadovoljstva terapijom. Uprkos tome, mnogi pacijenti pokazuju odbojnost prema mogućnosti prelaska na KSII. Identifikovani su glavni uzroci ovakvog stava- briga zbog uticaja na upravljanje dijabetesom, emocionalne reakcije prema insulinskoj pumpi, promena slike tela, socijalno prihvatanje (*Ritholz i sar, 2007*).

U HypoCOMPaSS studiji odrasli pacijenti sa dugotrajnim T1DM i problematičnim hipoglikemijama randomizovani su radi poređenja terapije insulinskom pumpom i IIT, kao i rtCGM sa SMBG (*Speight i sar, 2019*). Cilj studije je poređenja zadovoljstva učesnika studije navedenim tehnologijama na kraju studije (posle 6 meseci) i nakon dve godine od početka studije. Rezultati pokazuju neinferiornost SMBG u odnosu na rtCGM, kao i IIT u odnosu na KSII u odnosu na biomedicinske ishode, detaljnija analiza potvrđuje veće zadovoljstvo terapijom KSII.

Kod naših ispitanika rezultat HbA1c je nešto viši kod pacijenata na terapiji IIT u odnosu na pacijente na KSII, ali bez statističke značajnosti ( $8,23 \pm 1,34$  :  $7,62 \pm 1,03$ ,  $p=0,052$ ). Ako pogledamo osnovne parametre glikemijske kontrole koje dobijamo uz pomoć CareLink softvera

iPro2 uređaja za kontinuirani glikemijski monitoring, nalazimo određene prednosti u kvalitetu glikoregulacije na strani KSII: najviša izmerena glikemija je statistički značajno niža u grupi pacijenata na insulinskoj pumpi u odnosu na pacijente na intenziviranoj insulinskoj terapiji ( $17,91 \pm 3,02$  :  $20,12 \pm 2,82$ ;  $p=0,005$ ). Prosečna glikemija je značajno niža u grupi pacijenata na insulinskoj pumpi ( $8,17 \pm 1,15$  :  $9,35 \pm 2,02$ ;  $p<0,001$ ), kao i standardna devijacija ( $3,13 \pm 0,62$  :  $4,05 \pm 0,88$ ;  $p<0,05$ ). Površina ispod krive (AUC) za hiperglikemije je značajno niža u grupi pacijenata na insulinskoj pumpi ( $0,71 \pm 0,46$  :  $1,60 \pm 1,04$ ;  $p<0,001$ ). Vreme u opsegu ( $3,9-10,0$  mmol/l) je značajno duže ( $66,83 \pm 9,98$  :  $48,9 \pm 14,91$ ;  $p<0,001$ ), a vreme iznad opsega ( $>10,0$  mmol/l) je značajno kraće ( $26,1 \pm 11,62$  :  $40,33 \pm 19,73$ ;  $p<0,05$ ) kod pacijenata na terapiji insulinskom pumpom. Konačno, HbA1c procenjen od strane softvera CareLink je značajno niži kod pacijenata na terapiji insulinskom pumpom ( $6,76 \pm 0,73$  :  $7,49 \pm 1,28$ ;  $p<0,05$ ). Ostali parametri nisu pokazali statistički značajnu razliku između grupa (najniža izmerena glikemija, broj epizoda hiperglikemija, broj epizoda hipoglikemija, površina ispod krive za hipoglikemije, vreme ispod opsega), iako je u grupi KSII najniža glikemija nešto viša, broj epizoda hiper- i hipoglikemija nešto niži, AUC za hipoglikemije nešto niža, vreme ispod opsega nešto kraće nego u grupi IIT.

Ispitanici na terapiji KSII imaju statistički značajno manji broj epizoda hipoglikemija nivoa 2 ( $2,7 \pm 2,72$  :  $4,53 \pm 4,03$ ;  $p=0,043$ ), kraće trajanje hipoglikemija nivoa 2 ( $355,17 \pm 425,54$  :  $632,33 \pm 624,91$ ;  $p=0,049$ ). Kod ostalih analiziranih kategorija hipoglikemija nema značajne razlike između ispitivanih grupa. Ovaj rezultat može se objasniti činjenicom da insulinske pumpe koriste samo brzodelujući insulin čija farmakokinetika ima manju varijabilnost u odnosu na dugodelujuće insuline. Takođe, pacijenti sa insulinskom pumpom imaju dodatnu edukaciju u odnosu na pacijente koji koriste insulinske penove. Rezultati većine studija ukazuju na manje opterećenje hipoglikemijama kod pacijenata na terapiji KSII, što je u skladu sa dobijenim rezultatima. Analiza hipoglikemija kod korisnika KSII zahteva detaljnije ispitivanje, a neki od najčešćih uzorka su neadekvatan menadžment hiperglikemije, povećanje bazalne brzine insulina ili pogrešno računanje ugljenih hidrata (*Thomakos i sar, 2021*). Što se tiče hipoglikemija nivoa 1 (ispod  $3,9$  mmol/l) reč je o blažim (nekad samo biohemijskim) hipoglikemijama koje će verovatno ostati u većem broju i kod pacijenata na KSII, ali bez tendencije da progrediraju u teže oblike hipoglikemija. Dodatnu redukciju hipoglikemija možemo da očekujemo uvođenjem SAP pumpi koje imaju prediktivnu funkciju za hipoglikemije (Suspend Before Low), čime se



drastično redukuje broj ukupnih i teških hipoglikemija, što je u potvrđeno u mnogim studijama, između ostalih u studiji koja je regrutovala odrasle pacijente sa T1DM sklone hipoglikemijama (*Bosi i sar, 2019*).

Što se tiče neprepoznatih hipoglikemija, kao posebno bitne kategorije hipoglikemija, pokazano je da ovih epizoda ima više ( $4\pm 3,78$  prema  $2,86\pm 2,36$ ,  $p=0,174$ ) i da duže traju ( $395,45\pm 463,01$  prema  $236,55\pm 274,2$ ,  $p=0,117$ ) kod pacijenata na IIT u odnosu na pacijente na KSII, ali bez dostizanja praga značajnosti. Kod većine pacijenata su zabeležene asimptomatske hipoglikemije (90% u grupi sa IIT, 83,3% u grupi sa KSII, 86,6% svih pacijenata). Noćne asimptomatske hipoglikemije postoje kod 70% pacijenata sa IIT, kod 46,6% pacijenata na KSII, tj kod 58,3% svih pacijenata. Neprepoznate hipoglikemije 1. nivoa/2.nivoa ima 70%/73,3% pacijenata sa IIT, odnosno 73,3%/50,0% pacijenata sa KSII, tj. 43%/37% svih pacijenata. Neprepoznate hipoglikemije su one koje su otkrivene samo CGM-om, a ne uz pomoć simptoma ili SBGM. Broj neprepoznatih hipoglikemija je veliki u obe grupe, posebno zabrinjava veliki broj neprepoznatih hipoglikemija ispod 3,0 mmol/l, one značajno podižu rizik za nastanak teških hipoglikemija (koje zahtevaju pomoć druge osobe), što nam govori da postoji potreba trajnog obezbeđivanja CGM za sve kategorije pacijenata sa T1DM.

Ispitanici na terapiji KSII imaju statistički značajno kraće trajanje hiperglikemija ( $1595,86\pm 905,69$  :  $3094,29\pm 1594,29$ ;  $p=0,002$ ), duže trajanje hiperglikemija nivoa 1 ( $1048,82\pm 512,66$  :  $716,59\pm 596,16$ ;  $p<0,017$ ), manji broj epizoda ( $3,21\pm 2,47$  :  $6,03\pm 3,01$ ;  $p<0,001$ ) i kraće trajanje hiperglikemija nivoa 2 ( $913\pm 703,58$  :  $2570,48\pm 1944,08$ ;  $p<0,001$ ). Nema značajne razlike između ispitivanih grupa što se tiče broja registrovanih epizoda hiperglikemija i i broja hiperglikemija nivoa 1. Manji broj i kraće trajanje hiperglikemija nivoa 2 (tj. težih hipoglikemija preko 13,9 mmol/l) takođe ukazuje na dodatni kvalitet u glikemijskoj kontroli pacijenata na terapiji insulinskom pumpom.

Što se tiče rezultata serumskih markera varijabilnosti, vrednost 1,5-AG je značajno viša u grupi KSII u odnosu na IIT, vrednost fruktozamina je niža u grupi KSII, bez značajnosti, što ukazuje na manji stepen GV i postprandijalnih hiperglikemija u grupi sa insulinskom pumpom u prethodnih 10-14 dana.

Na kraju, nije bilo statistički značajne razlike između grupa u ispitivanim skalama kvaliteta života, osim u skali- ograničenje usled fizičkog zdravlja gde je značajno veći skor u grupi pacijenata na terapiji insulinskom pumpom ( $90,21 \pm 9,8$  :  $82,5 \pm 17,71$   $p=0,041$ ), kao i u pitanju koje je tiče promene zdravlja ( $75,00 \pm 24,57$  :  $55,83 \pm 21,46$ ;  $p=0,002$ ). Pacijenti na terapiji insulinskom pumpom imaju značajno veće zadovoljstvo terapijom ( $5,27 \pm 0,54$  :  $4,47 \pm 0,94$ ;  $p < 0,001$ ), kao i nižu samoprocenu hiperglikemija ( $2,00 \pm 0,95$  :  $3,1 \pm 1,77$ ;  $p=0,004$ ), dok nema značajne razlike u samoproceni hipoglikemija. Dobijeni rezultati u skladu sa podacima iz literature da ocena kvaliteta života ne mora da bude praćena zadovoljstvom terapijom i obrnuto. Sama terapija insulinskom pumpom je često praćena povećanim zadovoljstvom terapijom, nezavisno od ocene kvaliteta života. Takođe, ne postoji zlatni standard za procenu kvaliteta života. Uz to, prisutna je i određena preselekcija uključenih pacijenata s obzirom na kriterijume RFZO za dobijanje insulinske pumpe.

## **5.2. Glikemijska varijabilnost**

Koncept glikemijske varijabilnosti privlači sve više pažnje u dijabetologiji. GV prosto može da se predstavi kao stepen fluktuacije glikemije između visokih i niskih nivoa (*Hirsch, 2015*). Način merenja i izražavanje GV je još uvek predmet debate. Dok sa jedne strane postoji univerzalna saglasnost da je HbA1c primarni klinički cilj, ne postoji jasan konsenzus koji drugi glikemijski parametri obezbeđuju dodatnu kliničku korist.

Pojava CGM uređaja obezbedila je obilje podata za procenu GV. Veliki broj parametara GV je opisan u literaturi. Grubo se mogu podeliti na parametre bazirane na distribuciji glikemije (SD, CV, MAGE, CONGA, MODD, LI, MAG) i parametre bazirane na glikemijskom riziku (LBGI, HBGI, ADRR) i kvalitetu glikemijske kontrole koji su takođe senzitivni na GV (GRADE, M- value, J-index) (*Rodbard, 2012*), (*Reddy i sar, 2016*). Postoji više problema u merenju i interpretaciji GV, uključujući i korelaciju sa srednjom vrednošću glikemije, što čini teškim razlikovanje da li je promena GV nakon neke intervencije posledica promene srednje glikemije, glikemijske varijabilnosti, ili oba (*Rodbard, 2012*). Ove izazove dodatno komplikuje obilje parametara bez jasno izdvojenog “zlatnog standarda”.

Saznanje o nepredvidivosti glikemije potiče iz ranih dvadesetih godina dvadesetog veka, odmah nakon otkrića insulina, delimično je objašnjeno tridesetih godina zapažanjem da postoje insulin senzitivni i insulin nesenzitivni dijabetes (*Himsworth, 1936*). Pojedine mere za procenu varijabilnosti opisivane su od 60-ih godina dvadesetog veka, a u narednim dekadama razvijeni su mnogobrojni indikatori za procenu pojedinih aspekata GV bazirani na samokontroli glikemije tokom 24h, dok je razvoj kontinuiranog glikemijskog monitoringa dao dodatni impuls razvoju ove oblasti (*Gulmin-Crepon S 2018*). Metodološke razlike dovode do razlika u rezultatima primenjene metrike u pojedinim studijama, kontroverzama o kliničkom značaju GV i na kraju odsustvu integracije u rutinsku kliničku praksu (*Gulmin-Crepon i sar, 2018*).

Značajna promena paradigme u lečenju T1DM stavila je GV u fokus istraživanja. Rezultati DCCT studije pokazali su redukciju mikrovaskularnih komplikacija za 50-60% u grupi intenzivirane insulinske terapije (*Diabetes Control and Complications Trial, 1993*). IIT nije dovela samo do pada HbA1c, što je nesumnjivo bitan rezultat, već su multiple injekcije prandijalnog insulina (ili insulinska pumpa) i korekcija doze insulina prema rezultatima SMBG znatno promenile profile glikemije i smanjile teške fluktuacije glikemije koje postoje na terapiji sa jednom ili dve doze insulina dnevno (*Hirsch, 2015*). Preokret ka pravom bazal-bolus režimu dobio je zamah nakon uvođenja insulina glargine 2001. godine, podaci ukazuju da je 1998. 68% pacijenata sa T1DM u SAD koristilo insulin jednom ili dva puta dnevno, a 2003. godine samo 43% (*Hirsch, 2015*). Da li je prelaz na multikomponentni insulinski režim, koji je znatno sličniji fiziološkom dejstvu insulina, doveo barem delimično do redukcije mikrovaskularnih komplikacija u DCCT (kao i van studije) ili je ovo kompletno rezultat sniženja HbA1c (*Hirsch, 2015*)?

Kontrola dijabetesa sastoji se u optimizaciji i balansu između dva ključna markera- učestalosti hipoglikemija i HbA1c koji reflektuje prosečnu glikemiju i primarno je određen trajanjem i obimom hiperglikemija (*Cryer, 2014*). GV je primarna barijera optimizaciji dijabetesa. GV nosi bogatije informacije u odnosu na samu prosečnu glikemiju (HbA1c), ali njeno određivanje nije jednostavno, jer podrazumeva dva aspekta- amplitudu i trajanje (*Kovatchev i Cobelli, 2016*). Kod merenja amplitude treba uzeti u obzir da devijacije prema hipoglikemiji nisu iste kao devijacije prema hiperglikemiji, što je vodilo reskaliranju osovine glikemije i dizajniranju novih parametara koji se odnose samo na GV u zoni niskih glikemija,

odnosno visokih glikemija. Merenje trajanja GV je vezano za složenijim matematičkim pristupom, ali sa širom upotrebom CGM-a ove analize postaju dostupnije, preciznije, ali i jednostavnije između ostalog zahvaljujući razvijenom softveru (*Kovatchev i Cobelli, 2016*).

Primena terapije insulinskom pumpom predstavlja razuman izbor u cilju smanjenja glikemijske varijabilnosti. Insulinska pumpa se tradicionalno preporučuje pacijentima sa T1DM sa neadekvatnom metaboličkom kontrolom, izraženim fluktuacijama glikemije, teškim hipoglikemijama, izraženim fenomenom zore (*Pickup, 2006*). Nakon dolaska insulinskih analoga, posebno dugodelujućih, pojavila se određena sumnja u značaj insulinske pumpe u ovim situacijama, a pojavio se i par izveštaja koji nisu našli značajnu razliku u trajanju hipoglikemija između režima IIT analozima i KSII (*Cummins i sar, 2010; Monami i sar, 2010*). Prospektivna studija koja je poredila CGM nalaz pre započinjanja KSII i šest meseci kasnije (*Prieto-Tenreiro i sar, 2012*) uključila je 24 pacijenta sa T1DM. Hipoglikemije su procenjene računanjem površine ispod krive (AUC) za vrednosti glikemije ispod 70mg/dl (3,9 mmol/l), što čini ovu studiju jednom od prvih koja je uzimala u obzir trajanje svih hipoglikemija, a ne samo brojanje teških hipoglikemijskih epizoda. Rezultati ne pokazuju statistički značajnu razliku u vremenu koje je provedeno u hipoglikemiji, ali je pokazano da najveći benefit imaju dobro selektovani pacijenti (pacijenti koji imaju veći AUC ili MAGE na startu), što je u skladu sa zapažanjima i drugih autora, npr. da pacijenti sa najviše teških hipoglikemija pre KSII imaju najveće smanjenje hipoglikemije (*Pickup i Sutton, 2008*). Rezultati takođe pokazuju značajno sniženje GV nakon uvođenja KSII, a pacijenti koji su imali veću GV na startu pokazali su bolji rezultat. GV ispitivana je preko tri parametra- SD, M-vrednost i MAGE. Ovakav nalaz prati pozitivna korelacija između snižene glikemijske varijabilnosti i redukcije hipoglikemijskih epizoda, što ima veliki klinički značaj, jer je smatrano da su pacijenti sa izraženom varijabilnošću “rezistentni” na intenziviranje terapije, tj. da će ih sklonost hipoglikemijama sprečiti da postignu poboljšanje glikoregulacije. Ove promene praćene su i promenom subjektivnog doživljaja pacijenata izraženo kroz upitnik o kvalitetu života.

Studiji Prieto-Tenreiro i sar. prethodilo je nekoliko istraživanja koja su išla u istom pravcu, tj. koja su sugerisala značaj terapije insulinskom pumpom za sniženje glikemijske varijabilnosti. *Pickup i sar. (2006)* pokazali su da KSII snižava glikemijsku varijabilnost izraženu preko SD izračunate iz podataka dobijenih uz pomoć SMBG i preporučili su

spvođenje CGM. *Bruttomesso i sar. (2008)* su procenjivali GV uz pomoć parametara SD, MAGE i ADRR, delimično koristeći CGM. Ukupno 38 ispitanika u cross-over dizajnu koristili su KSII ili IIT analozima. Rezultati ukazuju da je tokom KSII glikemijska varijabilnost niža, glikemijska kontrola bolja, a zadovoljstvo terapijom veće. U studiji *Lepore i sar. (2010)* učestvovalo je 36 pacijenata na KSII i 77 pacijenata na IIT analozima, učinjen je CGM u trajanju od 72h i određeni parametri GV (CV, CONGA2, CONGA4). Nađeno je da je GV niža u grupi pacijenata koji koriste insulinsku pumpu samo kada je glikemijska kontrola dobra (HbA1c  $\leq 7,5\%$ ), dok je u grupi sa HbA1c  $> 9,2\%$  GV čak i veća kod korisnika pumpe, što se objašnjava češćom upotrebom korekcionih bolusa.

Nasi rezultati sugerišu da ispitanici na terapiji KSII imaju statistički značajno niže sve ispitivane parametre glikemijske varijabilnosti: SD je niža u grupi KSII ( $3,12 \pm 0,32$  :  $4,05 \pm 0,88$ ,  $p < 0,001$ ), kao i parametar CONGA ( $7,37 \pm 1,11$  :  $8,55 \pm 1,88$ ,  $p = 0,005$ ), parametar LI ( $4,69 \pm 2,47$  :  $6,71 \pm 2,82$ ,  $p = 0,05$ ), J-index ( $42,23 \pm 11,67$  :  $60,15 \pm 21,5$ ,  $p < 0,001$ ), LBGI ( $5,02 \pm 2,99$  :  $7,1 \pm 4,18$ ,  $p = 0,031$ ), HBGI ( $8,13 \pm 2,96$  :  $13,57 \pm 5,12$ ,  $p < 0,001$ ), GRADE ( $5,73 \pm 2,43$  :  $9,39 \pm 4,09$ ,  $p < 0,001$ ), MODD ( $3,29 \pm 0,77$  :  $4,28 \pm 1,11$ ,  $p < 0,001$ ), MAGE ( $6,77 \pm 1,68$  :  $8,98 \pm 2,34$ ,  $p < 0,001$ ), ADRR ( $24,33 \pm 9,14$  :  $34,56 \pm 10,75$ ,  $p < 0,001$ ), M- vrednost ( $10,95 \pm 3$  :  $21,64 \pm 9,7$ ,  $p < 0,001$ ), MAG ( $1,89 \pm 0,46$  :  $2,29 \pm 0,49$ ,  $p = 0,02$ ), CV ( $43,03 \pm 9,45$  :  $39,5 \pm 8,06$ ,  $p = 0,024$ ). Navedeni rezultati su u skladu sa podacima iz literature koja obrađuje uticaj terapije KSII na glikemijsku varijabilnost. Dodatno sniženje glikemijske varijabilnosti može se očekivati sa upotrebom rtCGM.

U STAR-3 studiji sa 495 ispitanika (*Buse i sar, 2012*) koja je, između ostalog, upoređivala glikemijsku varijabilnost u grupama pacijenata na IIT i SAP (pumpe opremljene sensorima), nađena je redukovana glikemijska varijabilnost merena preko SD i CV u grupi pacijenata koji koriste SAP za pacijente sa HbA1c nižim od 8%, dok se ova razlika smanjuje kod vrednosti HbA1c preko 8%. Parametar MAGE nije pokazao statističku razliku što se može objasniti relativnom nesenzitivnošću ovog parametra na male glikemijske fluktuacije.

Novije studije poredile su savremene tehnologije u dijabetesu. Trogodišnja nerandomizovana, prospektivna, real-world studija (*Šoupal i sar, 2020*) pratila je 94 ispitanika sa T1DM u 4 terapijska režima (KSII+ rtCGM, IIT + rtCGM, KSII + SMBG, IIT +SMBG). Glavni ciljevi studije su promena HbA1c, TIR (vreme u opsegu), TBR (vreme ispod opsega), incidenca hipoglikemija i glikemijska varijabilnost (SD). rtCGM grupe su bile superiorne u odnosu na

SMBG grupe u redukovanju HbA1c, hipoglikemija, produženju TIR, skraćanju TBR, smanjenju glikemijske varijabilnosti. Uočena su komparabilna poboljšanja u oba režima sa rtCGM (KSII + rtCGM i IIT + rtCGM), sugerišući podjednaku efikasnost nezavisno od načina aplikacije insulina. Upotreba rtCGM dovodi do značajnog povećanja broja dnevnih bolusa u odnosu na SMBG grupe, čineći ih vrednim alatom u svakodnevnom menadžmentu dijabetesa. Ako u okviru ove studije pogledamo rezultate KSII + SMBG vs. IIT + SMBG, nema signifikatno nižeg HbA1c u grupi KSII (sem u 12. mesecu), trajanje TIR je značajno duže u grupi KSII, trajanje TBG značajno kraće, a GV značajno niža, što je u skladu sa našim rezultatima.

Jednogodišnja real-world studija uporedila je različite sisteme za KSII (HLC sistemi, PLG sistemi i pumpe bez automatizacije) kod 101 pacijenta (dece i adolescenata sa T1DM). Pacijenti sa HLC imali su najviše vremena u željenom opsegu i najmanju GV. Pumpe sa PLG funkcijom nisu inferiorne u odnosu na vreme provedeno u hipoglikemiji, što potvrđuje efikasnost ovog sistema u prevenciji hipoglikemija, ali to se ne odnosi i na vreme provedeno u hiperglikemiji, kao ni na GV (*Bombaci i sar, 2022*).

*Scott i sar. (2019)* su ispitivali tzv. dugotrajnu glikemijsku varijabilnost (long-term glycemic variability) kod pacijenata sa T1DM na pumpi i na IIT. Dugotrajna glikemijska varijabilnost je ocenjena kao varijabilnost HbA1c (SD i CV rezultata HbA1c) u dužem vremenskom periodu. U opservacionoj, retrospektivnoj real-world studiji analizirani su podaci od 1995-2018. godine za 506 odraslih pacijenata iz dva tercijarna centra u Australiji. Rezultati pokazuju da korisnici KSII imaju nižu varijabilnost HbA1c, tj. nižu dugotrajnu glikemijsku varijabilnost (uprkos sličnoj prosečnoj vrednosti HbA1c). Sličan rezultat postoji i kod 56 pacijenata kod kojih je IIT promenjena u KSII, ali ne i kod onih koji su ostali na IIT. Rezultat ostaje statistički signifikantan i nakon podešavanja u odnosu na pol, uzrast, trajanje dijabetesa, socioekonomski status, lokaciju bolnice, stanje hroničnih komplikacija, teške hipoglikemije, početni HbA1c, broj kontrola HbA1c, interval između kontrola. Reč je o rezultatu “real world” studije, koja je odraz realne kliničke prakse, a učesnici predominantno nisu koristili rtCGM. Ovakav rezultat može makar delom da objasni podatke o nižem riziku za hronične komplikacije kod korisnika KSII, kao što su podaci iz švedskog registra gde je upotreba pumpe povezana sa manje kardiovaskularnih komplikacija i nižim mortalitetom (*Steineck i sar, 2015*) ili podaci o retinopatiji i neuropatiji kod pacijenata sa terapiji insulinskom pumpom (*Zabeen i sar, 2016*).

### **5.3. Odnos HbA1c, glikemijske varijabilnosti i hipoglikemija**

Kao što je više puta naglašeno, kliničke studije su dokazale vezu HbA1c i rizika za nastanak mikro- i makrovaskularnih komplikacija u tipu 1 i tipu 2 dijabetesa (*Diabetes Control and Complications Trial, 1993*), (*UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, 1998*). HbA1c se rutinski koristi kao cilj u lečenju dijabetesa, parametra kontrole glikoregulacije i procene uspešnosti određene terapijske intervencije. Iako daje robusne longitudinalne podatke, HbA1c ne pokazuje frekvenciju i trajanje kratkotrajnih fluktuacije glikemije, a validnost je kompromitovana kod pacijenata sa hemoglobinopatijama, bubrežnim bolestima ili gvožđe-deficitnom anemijom (*Coban, Ozdogan i Timuragaoglu, 2004*). Sem toga, HbA1c je loš prediktor teških hipoglikemija (*Miller i sar, 2015*), a trostruki porast teških hipoglikemija kod intenzivirane terapije DCCT studiji ne može se objasniti samo razlikama u HbA1c između grupa (*Kilpatrick i sar, 2007*). Glikozilisani hemoglobin je dobar parametar za poredjenje populacija ili grupa u kliničkim studijama, ali postoji dilema da li je najbolji parametar za procenu kvaliteta glikoregulacije na nivou individualnog pacijenta, čak i kada ne postoje prethodno navedena stanja (*Beck i sar, 2017a*). Postoji široki spektar prosečnih koncentracija glikemije i glikemijskih profila koji se mogu povezati sa istom vrednošću HbA1c.

**Odnos HbA1c i glikemijske varijabilnosti-** Studija *Borkowska i sar. (2017)* proučavala je odnos HbA1c i GV kod dobro (HbA1c ~ 7%) i loše regulisanih (HbA1c ~ 10%) pacijenata sa T1DM i T2DM, ukupno 131 pacijent podeljen u 4 grupe nosio je petodnevni CGM (iPro 2, Medtronic). GV je analizirana tako što je dan podeljen na 8 perioda, za svaki period je određeno trajanje hiper, normo i hipoglikemije, prosečna glikemija, SD i CV. GV je bila niža u T2DM nego u T1DM. Nije bilo statistički značajne veze između GV i HbA1c niti kod dobro niti kod loše regulisanih pacijenata sa T1DM i T2DM. Međutim, dobro regulisani pacijenti sa T1DM pokazali su nešto veći stepen GV u odnosu na loše regulisane pacijente. Veća GV u T1DM nije iznenađujuća, jer je reč o pacijentima sa apsolutnim nedostatkom insulina, koji daju insulin više puta dnevno, na čiju apsorpciju utiče veliki broj faktora, dok je T2DM određeni nivo insulinske sekrecije dugo očuvan, što doprinosi stabilnosti glikemijskog profila. Odsustvo statistički značajne razlike u GV između dobro i loše regulisanih T1DM i T2DM je zanimljiviji nalaz koji ide u pravcu činjenice da HbA1c generalno nije povezan sa fluktuacijama glikemije. Kod dobro regulisanih pacijenata sa T1DM i T2DM trajanje hiperglikemije je pokazalo pozitivnu korelaciju

sa HbA1c, trajanje normalne glikemije negativnu korelaciju, a trajanje hipoglikemije nije imalo statistički značajnu korelaciju. Sličan nalaz postoji u studiji *Kohnert i sar. (2007)* kod dobro regulisanih pacijenata sa T2DM, gde je HbA1c korelisao sa trajanjem hiperglikemije, ali ne i sa parametrima GV kao što su SD i MAGE. Multipla regresiona analiza je pokazala da samo jutarnja glikemija predviđa HbA1c, a ne i postprandijalna glikemija, trajanje hiperglikemije, SD ili MAGE. U studiji sa 91 pacijentom sa T1DM pokazana je jaka korelacija između prosečne glikemije, SD, vremena u hiperglikemiji (preko 180 mg/dl) na kratkotrajnom CGM-u (prosečno 84 sata) sa laboratorijskim rezultatom HbA1c. Multipla regresiona analiza, gde je HbA1c zavisna varijabla, a prosečna glikemija, SD, vreme u hiperglikemiji i BMI nezavisne varijable, pokazala je značaj samo prosečne glikemije i, iznenađujuće, BMI (*Nielsen i sar, 2007*).

U studiji iz 2021. sa 19 odraslih T1DM pacijenata koji su koristili CGM tokom 4 meseca stabilne glikemijske kontrole HbA1c koreliše sa TIR (time in range) i TAR (time above range), ali ne i sa TBR (time below range). TBR koreliše sa CV kao merom GV (*Babaya i sar, 2021*).

*Sartore i sar. (2012)* proučavali su GV metodom CGM kod 68 pacijenata podeljenih u tri grupe- pacijenti sa T1DM, pacijenti sa T2DM na IIT i pacijenti sa T2DM na oralnim antidijabeticima ili bazalnom insulinu. Parametri GV određeni su nakon 48h CGM-a (Medtronic Minimed), četiri puta na četiri nedelje tokom 16-onedeljnog praćenja. HbA1c je signifikantno korelisao sa prosečnom glikemijom, AUC PP i HBGI samo kod pacijenata sa T1DM. GV je izraženija kod pacijenata sa T1DM i sa dužim trajanjem bolesti, nezavisno od HbA1c. Takođe, GV, indikatori metaboličke kontrole, hiperglikemije, kao i HbA1c su viši kod pacijenata koji koriste režim intenzivirane insulinske terapije. Može se zaključiti da je vrednost HbA1c dominantno određena trajanjem hiperglikemije, a ne kratkim i oštrim fluktuacijama glikemije tokom dana ili epizodama hipoglikemije, dok je CGM metoda kontrole glikemije koja ima poseban benefit kod pacijenata sa T1DM i dugotrajnim dijabetesom.

Veliki broj indeksa glikemijske varijabilnosti ispitivan je u kliničkoj studiji sa velikom kohortom pacijenata sa T1DM (*El-Leboudi i sar, 2016*) sa ciljem da utvrdi značaj rtCGM na redukciju glikemijske varijabilnosti, kao i da li i u kojoj meri parametri glikemijske varijabilnosti korelišu sa HbA1c i vremenom provedenim u hipoglikemiji. Reč je o šestomesečnoj randomizovanoj studiji sa 448 učesnika, dece i odraslih obolelih od T1DM. Parametri disperzije (SD, CV), indeksi glikemijskog rizika (LGBI, HBGI, ADRR, GRADE), indeksi nepoznatog



značaja (CONGA, MAGE, J-index, M-value), indeksi međudnevne varijabilnosti (MODD)- svi su pali nakon 26 nedeljnog perioda, i svi značajno više (sem CV) u odnosu na kontrolnu grupu (koja koristi SMBG). Dva indeksa- LI i MAG su potpuno nepromenjeni, što govori da pacijenti na rtCGM daju češće insulinske korekcije ili uzimaju ugljenohidratne obroke što daje glikemijske fluktuacije na koje su ovi parametri osetljivi. Prediktori promene u GV su početni HbA1c, početna GV, učestalost dnevne SMBG, upotreba insulinske pumpe. Većina parametara, sem CV, LBGI i GRADE<sub>hypo</sub> korelišu statistički značajno, ali umereno, sa HbA1c, što sugeriše da ovi parametri prenose sličnu informaciju reflektujući prosečnu glikemiju. Nije nađena korelacija između HbA1c i vremena provedenog u hipoglikemiji. Jaka korelacija između vremena provedenog u hipoglikemiji, CV, LBGI i GRADE<sub>hypo</sub>, ali ne i sa HbA1c, naglašava značaj ovih parametara u proceni hipoglikemija i kao korisnog dodatka vrednosti HbA1c u proceni glikemijske regulacije.

Naši rezultati pokazuju značajnu korelaciju vrednosti HbA1c sa HBGI i AUC za hiperglikemije, dok sa GRADE hyper postoji pozitivna korelacija bez dostizanja praga značajnosti. Parametar AUC za hipoglikemije koreliše negativno sa HbA1c, parametri koji reflektuju glikemijske fluktuacije (SD, CV, MAGE) ne korelišu sa HbA1c. Može se zaključiti da da postoji značajan odnos HbA1c pre svega sa trajanjem hiperglikemije, u manjoj meri sa hipoglikemijama, a ne postoji sa parametrima glikemijskih fluktuacija.

**Odnos hipoglikemija i glikemijske varijabilnosti-** Hipoglikemije su najznačajnija prepreka intenziviranju terapije u dijabetesu. Hipoglikemije su neprijatne, smanjuju produktivnost, povećavaju zdravstvene troškove (*Goh i sar, 2016*), povećavaju morbiditet (*Frier, 2014*) i mortalitet (*Bonds i sar, 2010*) osoba sa dijabetesom. Lečenje hiperglikemija jasno redukuje komplikacije dijabetesa, ali približavanje ciljnom nivou HbA1c uvećava stopu hipoglikemija, što je prvi put primećeno u studiji DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial, 1993*) i višestruko potvrđeno u oba tipa dijabetesa. Aktuelni vodiči preporučuju povećanje nivoa HbA1c radi prevencije hipoglikemija kod pacijenata sa visokim rizikom (*American Diabetes Association, 2019d*).

Međutim, HbA1c nije najbolji marker za predikciju hipoglikemija u T1DM, što je uočeno na podacima iz DCCT studije (*Kilpatrick i sar, 2007*), dok u T2DM postoje inkonzistentni podaci, ali ima sve više podataka da slično ipak važi i za T2DM, kao što su podaci iz ACCORD

studije (Miller i sar, 2010).

Mnogobrojne studije ispitivale su vezu hipoglikemija i GV. Kim i sar. (2011) su pokazali da se na osnovu trodnevnog CGM-a mogu identifikovati pacijenti sa rizikom od hipoglikemija u budućnosti. Kod 49 pacijenata sa T1DM učinjen je trodnevni CGM, a zatim četvoronedeljni SMBG. Indeksi GV dobijeni črtvoronedeljnom samokontrolom glikemije korelišu sa indeksima GV dobijenim uz pomoć CGM-a. Kod 33 pacijenta (66%) zabeležene su hipoglikemije tokom CGM. Grupe pacijenata sa hipoglikemijama i bez hipoglikemija nisu se razlikovale u odnosu na srednju vrednost glikemije, HbA1c, indekse GV, ali kada su indeksi GV podeljeni sa prosečnom glikemijom, signifikantna razlika između grupa se pojavila, tj. sada su indeksi GV značajno veći u grupi pacijenata sa hipoglikemijama, a postojao je i trend da ovi pacijenti imaju više hipoglikemija i tokom četvoronedeljnog praćenja SMBG-a.

U studiji Chandran i sar. (2018) retrospektivno su analizirali 60 pacijenata sa T1DM i 100 pacijenata sa T2DM koji su koristili CGM 3-6 dana, paralelno i SMBG, dok su indeksi glikemijske varijabilnosti računati iz oba izvora podataka. HbA1c je u najboljem slučaju slab prediktor hipoglikemija. Procena glikemijskog statusa treba da ide dalje od HbA1c i uključi GV da bi se mogla definisati stabilna i dobra glikemijska kontrola. Parametri GV, kao što su CV i HBGI, čak izračunati samo iz podataka dobijenih uz pomoć SMBG, mogu pomoći otkrivanju pojedinaca sa većim rizikom za nastanak hipoglikemija. Tradicionalna mantra da treba ići na povećanje vrednosti HbA1c kod pacijenata sa povišenim rizikom od hipoglikemija demantovana je ovim istraživanjem, tj. ovakav pristup je u najmanju ruku simplifikovan. Nasuprot tome, porast GV stabilno i konzistentno podiže rizik od hipoglikemija, što je u skladu sa rezultatima drugih studija (Jin i sar, 2014). Sposobnost pojedinih indeksa GV da predvide hipoglikemiju zavisila je od tipa dijabetesa i izvora podataka (CGM ili SMBG). Kod podataka sa CGM, indeks hipoglikemije (HypoglycemiaIndex) je imao najjaču korelaciju sa šest analiziranih parametara hipoglikemije u T2DM i sa polovinom parametara u T1DM. Noćne hipoglikemije najbolje su korelirale sa parametrima LBGI i  $GRADE_{hypo}$  u T1DM. Kod podataka dobijenih uz pomoć SMBG, indeks CV je imao najbolju korelaciju sa svim analiziranim parametrima hipoglikemije u T1DM, a LBGI kod T2DM (korelacija sa 4 od 6 parametara). Prema autorima ove studije procena glikemijske kontrole treba da uključi, sem HbA1c, pojedine mere GV, kao što je CV u T1DM ili LBGI u T2DM.

U studiji iz 2021. sa 19 odraslih T1DM pacijenata koji su koristili CGM tokom 4 meseca stabilne glikemijske kontrole HbA1c koreliše sa TIR (time in range) i TAR (time above range), ali ne i sa TBR (time below range). TBR koreliše sa CV kao merom GV (*Babaya i sar, 2021*).

Jedna studija je proučavala faktore rizika za nastanak hipoglikemija kod starijih pacijenata sa tipom 1 DM (*Weinstock i sar, 2016*). Uključeni su pacijenti stariji od 60 godina sa najmanje jednom teškom hipoglikemijom u poslednjih 12 meseci, dok su kontrolnu grupu činili pacijenti iste starosti koji nisu imali teške hipoglikemije u poslednje 3 godine. HbA1c i prosečna glikemija na CGM-u su bili slični, pacijenti sa hipoglikemijama su imali znatno češće neprepoznavanje hipoglikemija, veću glikemijsku varijabilnost, duže trajanje hipoglikemija na CGM-u i slabije skorove na određenim kognitivnim testovima.

*Guillod i sar. (2010)* analizirali su odnos noćnih hipoglikemija i jutarnjih glikemija kod 88 pacijenata sa T1DM koji su koristili CGM 6-9 meseci. Noćne hipoglikemije nađene su kod 67% pacijenata, od čega polovina epizoda je bila neotkrivena od strane pacijenata. Ove epizode nisu bile povezane sa jutarnjim hiperglikemijama, što je uobičajeno mišljenje, već sa jutarnjim hipoglikemijama. SMBG često ne uspeva da detektuje noćne i/ili asimptomatske hipoglikemije (*Boland i sar, 2001; Goldstein i sar, 2004*).

Ispitivana je patofiziološka osnova odnosa glikemijske varijabilnosti i hipoglikemija u studiji *Alghothani i Dungan (2011)* gde je kod 28 dece sa T1DM analizirana GV uz pomoć sedmodnevnog CGM koji je prethodio insulinom indukovanoj hipoglikemiji. Nađeno je da parametri CV i CONGA inverzno koreliraju sa oštećenim odgovorom glukagona u insulinom indukovanoj hipoglikemiji, što sugerise da visoka glikemijska varijabilnost može narušiti kontraregulatorni hormonski odgovor na hipoglikemije. Poremećen odgovor glukagona je jedan od prvih poremećaja u kontraregulatornom hormonskom odgovoru kod pacijenata sa HAAF (hypoglycemia associated autonomic failure), što rezultuje znatno većim rizikom za nastanak epizoda teških hipoglikemija (*Cryer, 2004*).

Naši rezultati pokazuju da su parametri GV koji najznačajnije korelišu sa hipoglikemijama CONGA, J-indeks, LBGI, GRADE, GRADE-Hypo, GRADE-Hyper (negativno), AUC za hipoglikemije, AUC za hiperglikemije (negativno), CV. Najjače korelacije postoje očekivano sa parametrima LBGI, GRADE-Hypo, AUC za hipoglikemije, CV, CONGA.

Sličan nalaz postoji u uzorku kao celini, kao i grupi pacijenata na terapiji IIT i grupi pacijenata na terapiji KSII. Najznačajniji parametri povezani sa brojem noćnih hipoglikemija su LBGI, HBGI, ADDR, MAG, a sa trajanjem noćnih hipoglikemija ADDR i M value. Najznačajniji parametri povezani sa brojem hipoglikemija 2. nivoa (ispod 3,0 mmol/l) su LBGI i MAG, a sa trajanjem ovih hipoglikemija SD, GRADE, M-value. Multivarijantna regresiona analiza je kao jedini značajan prediktor povezan sa povećanom vrednošću CV potvrdio trajanje hipoglikemija ispod 3,9 mmol/L ( $B=0,016$ ; 0,008 do 0,024;  $p=0,018$ ). Rezultati ukazuju da je potrebno držati GV u određenim granicama, npr. CV manje od 0,36 (*Monnier i sar, 2017*), što potvrđuju i najnoviji vodiči (*Battelino i sar, 2019*), da bi se smanjilo opterećenje hipoglikemijama pacijenata sa T1DM. Pojedine studije predlažu CV manji od 0,33 kao bolju zaštitu od hipoglikemija za pacijente na insulinskoj terapiji (*Chandran i sar, 2018*).

**Odnos HbA1c i hipoglikemija-** Sa druge strane, zanimljivo je izračunati i asocijacije HbA1c sa hipoglikemijama. Kao što je već rečeno, HbA1c je kao mera prosečne glikemije povezan sa teškim hipoglikemijama u prošlosti (*Diabetes Control and Complications Trial, 1993*), ali s obzirom na napredak farmakoterapije i tehnologije u dijabetesu može se pretpostaviti da je ova inverzna asocijacija oslabljena (*Karges i sar, 2014*). Navedeni autori analizirali su 37539 pacijenata sa T1DM starosti 1-20 godina, što predstavlja više od 80% pedijatrijskih pacijenata u Nemačkoj i Austriji. Asocijacija teških hipoglikemija, hipoglikemijske kome i HbA1c analizirana je multivarijabilnom regresionom analizom. Od 1995. do 2012. relativni rizik za tešku hipoglikemiju ili hipoglikemijsku komu za svaki procenat sniženja HbA1c pao je sa 1.28 (95% CI 1.19–1.37) na 1.05 (1.00– 1.09) i sa 1.39 (1.23–1.56) na 1.01 (0.93–1.10), što odgovara redukciji rizika za 1.2% (95% CI 0.6–1.7,  $p,0.001$ ) i 1.9% (0.8–2.9,  $p,0.001$ ) po godini. Najveća redukcija rizika je u grupi pacijenata sa HbA1c 6,0-6,9% i 7,0-7,9% (*Karges i sar, 2014*). Slično, u zapadnoj Australiji zapaženo je da je prepolovljen broj teških hipoglikemija u periodu 1999-2011. godine uprkos poboljšanju HbA1a u istom periodu (*Johnson i sar, 2013*).

Grupa *Ahmadi i sar. (2020)* je proučavala odrasle pacijente sa T1DM na terapiji IIT koji su radili SMBG ili CGM. Vreme provedenom u hipoglikemiji povećava se sa sniženjem HbA1c, međutim pacijenti koji su koristili CGM imaju značajno kraće vreme u hipoglikemiji. Može se zaključiti da je kod pacijenata sa T1DM teško istovremeno postići zadate ciljeve niskog HbA1c i kratkog trajanja hipoglikemija, ali CGM olakšava ostvarenje ovog cilja. Pacijenti sa T1DM i

neprepoznavanjem hipoglikemija imaju negativnu korelaciju HbA1c i broja teških hipoglikemija, a upotreba CGM slabi ovu korelaciju, ali ne i onu između HbA1c i hipoglikemija ispod 2,8 mmol/l (*van Beers i sar, 2018*). U drugoj studiji inverzna relacija HbA1c i broja hipoglikemija nije nađena u 3 nezavisne kohorte dece i adolescenata sa T1DM (*Haynes i sar, 2017*).

Rezultati JDRF studije pokazuju zanimljiv odnos HbA1c i hipoglikemija. U ovoj studiji 448 pacijenata, dece i odraslih sa T1DM, na IIT ili KSII, randomizovano je na CGM ili SMBG. Pre randomizacije, svima je urađen profesionalni CGM u trajanju od 7 dana, u kontrolnoj grupi je ponavljan u 13. i 26. nedelji, a HbA1c je određen na randomizaciji, u 13. i 26. nedelji (*Tamborlane i sar, 2008*). U ovoj studiji je pokazana veza HbA1c i hipoglikemija (vremena provedenog u hipoglikemiji ispod 3,9 mmol/l, 3,3 mmol/l, 3,0 mmol/l i 2,8 mmol/l) u obliku slova J, sa više vremena provedenog u hipoglikemiji što je HbA1c niži (*Gimenez i sar, 2018*). Takođe, upotreba CGM slabi vezu HbA1c i hipoglikemija ili je čak ukida, tj. drugim rečima upotreba CGM omogućava postizanje niskog HbA1c i redukciju hipoglikemija istovremeno. Sem toga, povećan rizik od hipoglikemija postoji i kad je HbA1c preko 8,5%, što je zapaženo i u drugim studijama (*Haynes i sar, 2017*) ili u DCCT/EDIC kohorti (*Gubitosi-Klug i sar, 2017*). Može se reći da su identifikovane dve grupe pacijenata sa rizikom od hipoglikemija- oni sa striktnom glikemijskom kontrolom, niskim HbA1c i niskom GV (SD, MAGE) i oni sa povišenim HbA1c i povišenom GV (SD, MAGE, HBGI), pa autori pretpostavljaju da je reč o labilnijoj grupi kod koje se često ne prepoznaje rizik za hipoglikemije od strane lekara. Najmanje hipoglikemija ima kod pacijenata sa rezultatom HbA1c 8,1-86%, što može biti ciljna sigurna zona za pacijente sa istorijom teških hipoglikemija. U podacima iz JDFR studije upotreba insulinske pumpe povezana je sa nižim rizikom od hipoglikemija u celom opsegu HbA1c, što postoji i u DCCT/EDIC kohorti (*Gimenez i sar, 2018; Gubitosi-Klug i sar, 2017*).

U grupi kao celini značajna korelacija postoji između vrednosti HbA1c i broja hipoglikemija nivoa 1 ( $r=-0,313$ ,  $p=0,016$ ) i trajanja hipoglikemija nivoa 1 ( $r=-0,285$ ,  $p=0,042$ ), takođe sa trajanjem neprepoznatih hipoglikemija nivoa 1 ( $r=-0,302$ ,  $p=0,028$ ). U grupi pacijenata na terapiji KSII postoji značajna korelacija HbA1c sa brojem hipoglikemija nivoa 2 ( $r=-0,394$ ,  $p=0,031$ ) i trajanjem hipoglikemija nivoa 2 ( $r=-0,455$ ,  $p=0,012$ ). U grupi pacijenata na IIT značajna korelacija postoji između vrednosti HbA1c i broja hipoglikemija nivoa 1 ( $r=-0,393$ ,  $p=0,026$ ) i trajanja hipoglikemija nivoa 1 ( $r=-0,316$ ,  $p=0,066$ ), takođe sa trajanjem neprepoznatih

hipoglikemija nivoa 1 ( $r=-0,302$ ,  $p=0,034$ ). U našim rezultatima postoji značajna veza HbA1c sa pojedinim kategorijama hipoglikemijama, u obe grupe i uzorku kao celini. Kao što je rečeno, u našim rezultatima nisu zabeležene teške hipoglikemije, tj. potreban je drugačiji dizajn studije da bi se pratila učestalost teških hipoglikemija i ispitivala njihova veza sa HbA1c ili GV. Priroda hipoglikemija koje su praćene u ovom ispitivanju je drugačija, tj. reč je o epizodama glikemije ispod 3,9 mmol/l ili 3,0 mmol/l registrovanim na CGM sa ili bez pratećih simptoma. U našim rezultatima postoji veza HbA1c i hipoglikemija u obe grupe ispitanika, s tim što pacijenti na KSII imaju manje opterećenje hipoglikemijama. Što se tiče hipoglikemija nivoa 1 (ispod 3,9 mmol/l) reč je o blažim (biohemijskim) hipoglikemijama koje će se postojati u većem broju i kod pacijenata sa nižim (graničnim) HbA1c, ali stepen opterećanja ili ugroženosti pacijenata ovim hipoglikemijama nije visok. Upotreba CGM redukuje broj/trajanje hipoglikemija, tj. olakšaće postizanje ciljnog HbA1c sa manjim opterećenjem hipoglikemijama (*Ćirić i sar, 2022*). U svakom slučaju, reč je o oblasti koja je veoma otvorena za dalja istraživanja, a hipoglikemije (uključujući i teške hipoglikemije) javljaju se i dalje kod osoba sa T1DM, čak i kad primenjuju savremenu tehnologiju (*Lin i sar, 2022*).

#### **5.4. Kvalitet života i zadovoljstvo terapijom**

**Kvalitet života i zadovoljstvo terapijom** predstavljaju bitne aspekte praćenja zdravstvenog stanja pacijenata sa T1DM, kao i ostalih hroničnih bolesti. Kvalitet života je naručen kod pacijenata sa T1DM u odnosu na populaciju koja nema dijabetes, a poboljšanje kvaliteta života postaje jedan od ključnih terapijskih ciljeva, što je priznato i od strane radne grupe koja je definisala klinički značajne parametre u lečenju T1DM (*Agiostatidou i sar, 2017*). Detereminante kvaliteta života u dijabetesu se pogoršavaju sa nižim prihodom, starijim životnim dobom, porastom BMI, pušenjem, razvojem komplikacija dijabetesa (*Imayama i sar, 2011*). Ipak, optimalna glikemijska kontrola, bez opterećenja hipoglikemijama, pozitivno je povezana sa kvalitetom života (*Hoey i sar, 2001*).

Uticaj GV na kvalitet života i zadovoljstvo terapijom nije ekstenzivno ispitivan. Jedna studija navodi da su negativno raspoloženje i poremećaj kognitivne funkcije sat vremena posle doručka i večere kod pacijenata sa T2DM korelišu sa stepenom porasta glikemije nezavisno od terapijskog režima (*Cox i sar, 2007*). U drugoj studiji indeksi GV, kao što su SD i CONGA, značajno su povezani sa QoL kod 23 žene sa T1DM (*Penckofer i sar, 2012*). Hermanns i sar. su

pokazali da su više glikemije povezane sa negativnim raspoloženjem, ali nisu nađene signifikantne asocijacije između ocene raspoloženja i GV. U studiji je učestvovalo 36 pacijenata sa T1DM, GV je ocenjena metodom CGM, ali u kratkim intervalima, 60min pre ocene raspoloženja (*Hermanns i sar, 2007*). U studiji *Ayano-Takahara i sar. (2015)* su ispitivali 28 pacijenata sa T1DM, GV je ocenjena uz pomoć 72h CGM-a i izražena preko parametra MAG, a kvalitet života i zadovoljstvo terapijom upitnicima DQOL (Diabetes Quality of Life measure) i DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire). Pacijenti su podeljeni prema rezultatu HbA1c (niži od 8% i viši od 8%). GV koreliše negativno sa DQOL u grupi pacijenata sa boljom kontrolom dijabetesa, dok u grupi sa slabijom kontrolom dijabetesa nije bilo korelacije. GV koreliše negativno sa DTSQ kod svih pacijenata. Rezultati sugerišu da je uticaj GV na kvalitet života naglašen boljom glikemijskom kontrolom, dok u grupi sa lošom kontrolom dijabetesa mogu postojati drugi značajni prediktori.

*Reddy i sar. (2016)* su proučavali vezu GV i kvaliteta života kod 57 pacijenata sa T1DM na IIT I terapiji KSII. Učinjen je petodnevni profesionalni CGM (iPro 2, Medtronic), za procenu kvaliteta života standardizovani upitnik DQOL. Nađena je niža GV kod pacijenata na terapiji KSII, ali ne i veći skor kvaliteta života niti asocijacija parametara GV sa kvalitetom života. Autori nalaz objašnjavaju selektovanom populacijom pacijenata (iz dve studije koje se bave tehnologijom u dijabetesu) i određenim nedostacima DQOL skale. Pacijenti imaju dobro kontrolisani dijabetes, bazirano na rezultatu HbA1c i TIR, studija nije uključivala pacijente sa rekurentnim teškim hipoglikemijama. Teškoća u uspostavljanju asocijacije kvaliteta života sa GV je činjenica da je kvalitet života relativno stabilan parametar, dok je GV inherentno varijabilan sa unutar- i međudnevnim fluktuacijama. Suptilne promene u raspoloženju ili brige uzrokovane glikemijskom varijabilnošću nisu mogle biti detektovane, između ostalog jer je upitnik rađen pre CGM-a. CGM od pet dana daje presek GV za taj period, dok bi duži CGM dao bolji uvid u dugoročnu GV. S druge strane, upotreba profesionalnog (blinded) CGM-a daje uvid u čistu GV, bez uticaja pacijenta. Situaciju komplikuje činjenica da ne postoji “zlatni standard” za procenu kvaliteta života kod osoba sa T1DM, kao ni za procenu GV. Dodatno, u ovoj studiji HbA1c je bio viši kod IIT u odnosu na KSII. Osam indeksa pozitivno korelišu sa HbA1c, međutim samo dva indeksa (J-index, CONGA) su viši u IIT grupi na račun višeg HbA1c (multivarijantnom analizom), dok su ostalih 6 viši u IIT grupi nezavisno od HbA1c. Može se zaključiti da su razlike u GV između grupa samo donekle povezani sa dugoročnom glikemijom

koju reprezentuje HbA1c, ali su pre svega nezavisne od HbA1c.

Što se tiče parametara dobijenih iz upitnika SF-36, uglavnom nema značajnih korelacija u ispitivanim grupama, sem pojedinih rezultata: u grupi pacijenata sa insulinskom pumpom skala telesnih ograničenja koreliše negativno sa parametrom GRADE-Eugly, skala emocionalnih ograničenja sa parametrima LI, MAGE, MAG, skala telesnog bola sa parametrom GRADE-Eugly, skala opšteg zdravlja sa parametrima MAGE, MAG, skala fizičkog zdravlja sa parametrima MAGE, M-value, a promena zdravlja sa CV; u grupi pacijenata na IIT skala telesnog bola koreliše sa prosečnom glikemijom, SD, CONGA, J-indeks, HBGI, MODD, MAGE, ADDR, AUC za hiperglikemije, skala opšteg zdravlja sa parametrima LI, MAGE, MAG; u uzorku kao celini skala fizičkog funkcionisanja koreliše sa parametrima SD, LI, M-value, skala telesnih ograničenja sa parametrima LI, LBGI, MAG, skala emocionalnih ograničenja sa parametrom LI, skala vitalnosti sa parametrom LBGI, skala duševnog zdravlja sa parametrom AUC za hipoglikemije, skala socijalnog funkcionisanja sa parametrom LBGI, skala telesnog bola sa prosečnom glikemijom, SD, CONGA, LI, J-indeks, HBGI, GRADE, GRADE-Eugly, MODD, MAGE, ADDR, M-value, MAG, AUC za hiperglikemije, skala opšteg zdravlja sa parametrom MAG, skala promene zdravlja sa SD, J-indeks, HBGI, MODD, MAGE, ADDR, M-value, aspekt mentalnog zdravlja sa parametrima LBGI i AUC za hipoglikemije.

U našim rezultatima DTSQ (zadovoljstvo terapijom) u grupi pacijenata sa insulinskom pumpom signifikantno koreliše sa parametrima GV kao što su CONGA, J-indeks, GRADE, dok u grupi pacijenata na IIT nema značajnih korelacija. U uzorku kao celini koreliše negativno sa SD, CONGA; J-indeks, GRADE, HBGI, MODD, ADDR, M-value, AUC za hiperglikemije.

Samoprocena hiperglikemija iz ovog upitnika u uzorku kao celini značajno koreliše sa parametrima SD, CONGA, LI, J-indeks, HBGI, GRADE, MODD, MAGE, ADDR, M-value, MAG, AUC za hiperglikemije. U grupi ispitanika sa KSII značajno koreliše sa SD, CONGA, J-indeks, HBGI, GRADE, MAGE, ADDR, AUC za hiperglikemije. U grupi ispitanika sa IIT nema značajnih korelacija. Samoprocena hipoglikemija u uzorku kao celini značajno koreliše sa parametrima CONGA, LBGI, GRADE hypo, GRADE hyper, AUC za hipoglikemije. U grupi ispitanika sa KSII nema značajnih korelacija. U grupi ispitanika sa IIT značajno koreliše sa CONGA, J-indeks, LBGI, GRADE hypo, GRADE hyper, AUC za hiperglikemije i AUC za hipoglikemije



Dobijeni rezultati u skladu sa podacima iz literature da ocena kvaliteta života ne mora da bude praćena zadovoljstvom terapijom i obrnuto. Sama terapija insulinskom pumpom je često praćena povećanim zadovoljstvom terapijom, nezavisno od ocene kvaliteta života. Takođe, ne postoji zlatni standard za procenu kvaliteta života, kao ni za GV. Uz to, postoji određena preselekcija uključenih pacijenata s obzirom na kriterijume RFZO za dobijanje insulinske pumpe. Zanimljivo je da je najviše korelacija dobijeno u skali telesnog bola, pre svega sa parametrima GV koji opisuju hiperglikemije. Aspekt mentalnog zdravlja i skala socijalnog funkcionisanja bolje koreliše sa parametrima koji opisuju hipoglikemije. Zadovoljstvo terapijom negativno koreliše sa parametrima koji opisuju glikemijske fluktuacije i hiperglikemije. Reč je o oblasti koja zaslužuje detaljnije ispitivanje radi preciznijeg definisanja parametara koji determinišu kvalitet života pacijenata sa T1DM, kao i zadovoljstvo primenjenom terapijom.

Još jednom, veoma je važno napomenuti da uspeh savremenih uređaja i tehnologije direktno zavisi od nivoa edukacije, sposobnosti i želje pacijenata da ih koriste (Peters AL 2016). Pacijenti na KSII, kao i na IIT, mogu imati neadekvatnu glikemijsku kontrolu. Ljudski faktor povezan sa upotrebom ovih uređaja je podjednako bitan kao i drugi faktori koji učestvuju u razvoju savremene antidijabetesne tehnologije.

Nesumnjivo je da glikemijska varijabilnost ima klinički značaj i da je potrebno razvijati terapijske pristupe za redukciju GV. Intervencije za smanjenje GV u T1DM treba da uključe strukturisanu edukaciju o monitoringu glikemije (SMBG, CMG), brojanju ugljenih hidrata, podešavanju doze insulina (funkcionalna insulinska terapija), upotrebu savremenih insulinskih analoga (brzodelujućih i dugodelujućih) koji bolje imitiraju fiziološko dejstvo insulina, upotrebu preciznijih metoda aplikacije insulina (insulinske pumpe, insulinske pumpe opremljene senzorom, closed loop sistemi).

## 6. ZAKLJUČCI

1. Vrednost HbA1c je niža kod pacijenata na terapiji kontinuiranom supkutanom insulinskom infuzijom (KSII) u odnosu na pacijente na intenziviranoj insulinskoj terapiji (IIT), ali razlika nije statistički značajna.
2. Registrovane su prednosti u kvalitetu glikoregulacije na strani KSII:
  - najviša izmerena glikemija je statistički značajno niža,
  - prosečna glikemija je značajno niža,
  - površina ispod krive (AUC) za hiperglikemije je značajno niža,
  - vreme u opsegu (3,9-10,0 mmol/l) je značajno duže
  - vreme iznad opsega (>10,0 mmol/l) je značajno kraće,
  - HbA1c procenjen od strane softvera kontinuiranog glukoznog monitoringa (CGM) je značajno niži.
3. Ispitanici na terapiji KSII imaju značajno manji broj epizoda i značajno kraće trajanje hipoglikemija ispod 3,0 mmol/l.
4. Ispitanici na terapiji KSII imaju
  - značajno kraće trajanje svih hiperglikemija,
  - značajno duže trajanje hiperglikemija preko 10,0 mmol/l,
  - značajno manji broj epizoda i kraće trajanje hiperglikemija preko 13,9 mmol/l.
5. Vrednost 1,5-AG je značajno viša u grupi KSII u odnosu na IIT, vrednost fruktozamina je niža u grupi KSII, ali bez značajne razlike.
6. Nije bilo statistički značajne razlike između grupa u ispitivanim skalama kvaliteta života uz pomoć upitnika SF-36, osim u skalama- ograničenje usled fizičkog zdravlja i promena zdravlja gde su značajno veći skorovi u grupi pacijenata na terapiji KSII.
7. Pacijenti na terapiji insulinskom pumpom imaju značajno veće zadovoljstvo terapijom, kao i nižu samoprocenu hiperglikemija, dok nema značajne razlike u samoproceni hipoglikemija.
8. Uz pomoć kontinuiranog glikemijskog monitoringa otkrivaju se neprepoznate (asimptomatske) hipoglikemijske epizode kod većine pacijenata (90% u grupi sa IIT,

83,3% u grupi sa KSII), bez značajne razlike između grupa. Ne postoji statistički značajna razlika između grupa što se tiče noćnih asimptomatskih hipoglikemija, kao ni hipoglikemija ispod 3,9 mmol/l ili ispod 3,0 mmol/l.

9. Ispitanici na terapiji KSII imaju statistički značajno niže sve ispitivane parametre glikemijske varijabilnosti u odnosu na ispitanike na IIT: SD, CONGA, LI, J-index, LBGI, HBGI, GRADE, MODD, MAGE, ADRR, M- vrednost, MAG, CV.
10. Vrednost HbA1c značajno koreliše sa pojedinim parametrima glikemijske varijabilnosti (GV):
  - u uzorku kao celini i u grupi sa KSII pozitivno sa sa parametrima HBGI i AUC za hiperglikemije, negativno sa AUC za hipoglikemije
  - u grupi pacijenata sa IIT pozitivno sa parametrom HBGI
  - parametri koji reflektuju glikemijske fluktuacije ne korelišu sa HbA1c.
11. Vrednost HbA1 značajno koreliše sa pojedinim kategorijama hipoglikemija:
  - u uzorku kao celini i u grupi pacijenata na IIT sa brojem i trajanjem hipoglikemija ispod 3,9 mmol/l i sa trajanjem neprepoznatih hipoglikemija ispod 3,9 mmol/l,
  - u grupi pacijenata na terapiji KSII sa brojem i trajanjem hipoglikemija ispod 3,0 mmol/l,
12. Parametri GV koji najznačajnije korelišu sa hipoglikemijama su CONGA, J-indeks, LBGI, GRADE, GRADE-Hypo, GRADE-Hyper (negativno), AUC za hipoglikemije, AUC za hiperglikemije (negativno), CV.
13. Skorovi dobijeni iz upitnika SF-36 (kvalitet života) uglavnom ne korelišu sa parametrima GV, sem pojedinačnih rezultata. Najviše korelacija je dobijeno u skali telesnog bola, pre svega sa parametrima GV koji opisuju hiperglikemije. Aspekt mentalnog zdravlja i skala socijalnog funkcionisanja jače korelišu sa parametrima koji opisuju hipoglikemije.
14. Rezultat upitnika DTSQ (zadovoljstvo terapijom) u uzorku kao celini koreliše negativno sa parametrima SD, CONGA, J-indeksom, GRADE, HBGI, MODD, ADDR, M-value, AUC za hiperglikemije. U grupi pacijenata na KSII signifikantno koreliše sa parametrima CONGA, J-indeks, GRADE, dok u grupi pacijenata na IIT nema značajnih korelacija.

## 7. LITERATURA

- Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ. 2011. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the UK. *Diabetes Care* 10 (34): 2220-24.
- Agesen RM, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, Pedersen-Bjergaard U, Nørgaard K, Perrild H, Jensen T, Parving HH, Thorsteinsson B, Tarnow L. 2018. Effect of Insulin Analogs on Frequency of Non-Severe Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes Prone to Severe Hypoglycemia: Much Higher Rates Detected by Continuous Glucose Monitoring than by Self-Monitoring of Blood Glucose—The HypoAna Trial. *Diabetes Technol Ther* 20 (3): 247-56.
- Agiostatidou G, Anhalt H, Ball D, Blonde L, Gourgari E, Harriman KN, Kowalski AJ, Madden P, McAuliffe-Fogarty AH, McElwee-Malloy M, Peters A., Raman S, Reifschneider K, Rubin K, Weinzimer S, 2017. Standardizing clinically meaningful outcome measures beyond HbA1c for type 1 diabetes: a consensus report of AACE, AADE, ADA, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, PES, and the T1D Exchange. *Diabetes Care* 40 (12): 1622-30.
- Ahmadi SS, Westman K, Pivodic A, Olafsdottir AF, Dahlqvist S, Hirsch IB, Ekelund M, Heise T, Polonsky W, Wijkman M, Schwarcz E, Lind M. 2020. The Association Between HbA1c and Time in Hypoglycemia During CGM and Self-Monitoring of Blood Glucose in People With Type 1 Diabetes and Multiple Daily Insulin Injections: A Randomized Clinical Trial (GOLD-4). *Diabetes Care* 43 (9): 2017–24.
- Algothani N, Dungan KM. 2011. The effect of glycemic variability on counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in young children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 13 (11): 1085-89.
- American Diabetes Association. 2001. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 24 (11): 1988-96.
- American Diabetes Association. Workgroup on Hypoglycaemia. 2005. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycaemia. *Diabetes Care* 28 (5): 1245-49.
- American Diabetes Association. 2018. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care* 41 (5): 917-28.
- American Diabetes Association. 2019a. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 42 (1): S13-S28.
- American Diabetes Association. 2019b. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 42 (1): S124-S138.

- American Diabetes Association. 2019c. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 42 (1): S103-S123.
- American Diabetes Association. 2019d. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes 2019." *Diabetes Care* 42 (1): S61-S70.
- American Diabetes Association. 2019e. 5. Lifestyle management: Standards of Medical Care in Diabetes 2019. *Diabetes Care* 42 (1): S46-S60.
- American Diabetes Association. 2020. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care* 43 (1): S77-S88.
- American Diabetes Association. 2022. 7. Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes 2022. *Diabetes Care* 45 (1): S97–S112.
- Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV. 1988. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes* 37 (7): 901-7.
- Armstrong D, Caldwell D. 2004. Origins of the concept of quality of life in health care: a rhetorical solution to a political problem. *Soc Theory Health* 2: 361-71.
- ASPIRE In-Home Study Group: Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, Bode BW, Meredith M, Slover RH, Ahmann AJ, Welsh JB, Lee SW, Kaufman FR. 2013. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 369 (3): 224-32.
- Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. 2014. Type 1 diabetes. *Lancet* 383 (9911): 69-82.
- Atkinson MA, Maclaren NK. 1994. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 331 (21): 1428-36.
- Ayano-Takahara S, Ikeda K, Fujimoto S, Hamasaki A, Harashima SI, Toyoda K, Fujita Y, Nagashima K, Tanaka D, Inagaki N. 2015. Glycemic Variability Is Associated With Quality of Life and Treatment Satisfaction in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 38 (1): e1-2.
- Babaya N, Noso S, Hiromine Y, Taketomo Y, Niwano F, Yoshida S, Yasutake S, Kawabata Y, Ikegami H. 2021. Relationship of continuous glucose monitoring-related metrics with HbA1c and residual  $\beta$ -cell function in Japanese patients with type 1 diabetes. *Sci Rep* 11.(4006) <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83599-x>.
- Barnard KD, Skinner TC. 2008. Cross-sectional study into QoL issues surrounding insulin pump therapy use in type 1 diabetes. *Pract Diabetes Int.* 25(5): 194-200.
- Barnard KD, Wysocki T, Thabit H, Evans ML, Amiel S, Heller S, Young A, Hovorka R, Consortium A. 2015a. Psychosocial aspects of closed- and open-loop insulin delivery: closing the loop in adults with type 1 diabetes in the home setting. *Diabet Med* 32 (5):601-8.

- Barnard KD, Bromba M, de Lange M, Halbron M, Levy BL, Lévy M, Lippmann-Grob B, Walshe K, Ziegler R. 2015b. High Reported Treatment Satisfaction in People With Type 1 Diabetes Switching to Latest Generation Insulin Pump Regardless of Previous Therapy. *Journal of Diabetes Science and Technology* 9 (2): 231-6.
- Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, Philotheou A. 2008. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabet Med* 25(4): 442-9.
- Baschal EE, Aly TA, Babu SR, Fernando MS, Yu L, Miao D, Barriga KJ, Norris JM, Noble JA, Erlich HA, Rewers MJ, Eisenbarth GS. 2007. HLA-DPB1\*0402 protects against type 1A diabetes autoimmunity in the highest risk DR3- DQB1\*0201/DR4-DQB1\*0302 DAISY population. *Diabetes* 56 (9): 2405-9.
- Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. 2011. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 34 (4): 795-800.
- Battelino T, Conget I, Olsen B, Schütz-Fuhrmann I, Hommel E, Hoogma R, Schierloh U, Sulli N, Bolinder J; SWITCH Study Group. 2012. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 55 (12): 3155-62.
- Battelino T, Liabat S, Veeze HJ, Castañeda J, Arrieta A, Cohen O. 2015. Routine use of continuous glucose monitoring in 10 501 people with diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 32 (12): 1568-74.
- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, Cobelli C, Dassau E, DeVries JH, Donaghue KC, Dovc K, Doyle 3rd FJ, Garg S, Grunberger G, Heller S, Heinemann L, Hirsch IB, Hovorka R, Jia W, Kordonouri O, Kovatchev, Kowalski A, Laffel L, Levine B, Mayorov A, Mathieu C, Murphy HR, Nimri R, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Rodbard D, Saboo B, Schatz D, Stoner K, Urakami T, Weinzimer SA, Phillip M. 2019. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 42 (8): 1593-1603.
- Baudoin L, and T Issad. 2014. O-GlcNAcylation and inflammation: A vast territory to explore. *Front Endocrinol* 5 (238): 1-8.
- Beato-Vibora PI, Quiros-Lopez C, Lazaro- Matin L, Martín-Frías M, Barrio-Castellanos R, Gil-Poch E, Arroyo-Díez FJ, Giménez-Álvarez M. 2018. Impact of sensor-augmented pump therapy with predictive low-glucose suspend function on glycemic control and patient satisfaction in adults and children with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 20 (11): 738-43.
- Beck RW, Buckingham B, Miller K, Wolpert H, Xing D, Block JM, Chase HP, Hirsch I, Kollman C, Laffel L, Lawrence JM, Milaszewski K, Ruedy KJ, Tamborlane WV. 2009. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study

- Group. Factors predictive of use and of benefit from continuous glucose monitoring in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 32 (11): 1947-53.
- Beck RW, Tamborlane WV, Bergenstal RM, Miller KM, DuBose SN, Hall CA. T1D Exchange Clinic Network. 2012. The T1D Exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab.* 97 (12): 4383-9.
- Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. 2017a. The fallacy of average: how using HbA1c alone to assess glycemic control can be misleading. *Diabetes Care* 40 (8): 994-99.
- Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, Ahmann A, Haller S, Kruger D, McGill JB, Polonsky W, Price D, Aronoff S, Aronson R, Toschi E, Kollman C, Bergenstal R; DIAMOND Study Group. 2017b. Continuous glucose monitoring versus usual care in patients with type 2 diabetes receiving multiple daily insulin injections: a randomized trial. *Ann Intern Med* 167 (6): 365-74.
- Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Richard Bergenstal R, Haller S, Kollman C, Kruger D, McGill JB, Polonsky W, Toschi E, Wolpert H, Price. DIAMOND Study Group; 2017c. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: the DIAMOND randomized clinical trial. *JAMA* 317 (4): 371-78.
- Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML, Rodbard D. 2019. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol* 13 (4): 614-26.
- Bedenis R, Price AH, Robertson CM, Morling JR, Frier BM, Strachan MWJ, Price JF. 2014. Association between severe hypoglycemia, adverse macrovascular events, and inflammation in the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care* 37 (12): 3301-08.
- Bekiari E, Kitsios K, Thabit H, Tauschmann M, Athanasiadou E, Karagiannis T, Haidich AB, Hovorka R, Tsapas A. 2018. Artificial pancreas treatment for outpatients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 361: K1310.
- Bell KJ, Smart CE, Steil GM, Brand-Miller JC, King B, Wolpert HA. 2015. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care* 38 (6): 1008-15.
- Bell DSH. 2003. Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 26 (10): 2949-51.
- Bengtson MB, Moller N. 2021. Mini-review: Glucagon responses in type 1 diabetes – a matter of complexity. *Physiological Reports.* 9 (16): e15009. 1-9. <https://doi.org/10.14814/phy2.15009>.
- Bergenstal RM, Gal RL, Connor CG, Gubitosi-Klug R, Kruger D, Olson BA, Willi SM, Aleppo G, Weinstock RS, Wood J, Rickels M, DiMeglio LA, Bethin KE, Marcovina

- S, Tassopoulos A, Lee S, Massaro E, Bzdick S, Ichihara B, Markmann E, McGuigan P, Woerner S, Ecker M, Beck RW; T1D Exchange Racial Differences Study Group. 2017. Racial differences in the relationship of glucose concentrations and hemoglobin A1c levels. *Ann Intern Med* 167 (2): 95-102.
- Bergenstal RM, Beck RW, Close KL, George Grunberger G, Sacks DB, Kowalski A, Brown AS, Heinemann L, Aleppo G, Ryan DB, Riddlesworth TD, Cefalu WT. 2018. Glucose management indicator (GMI): a new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 41 (11): 2275-80.
- Bilić-Ćurčić I, Vukojević V, Gradiser M, Cigrovski-Berković M. 2018. Quality of Life in Patients Treated with Insulin Pump Compared with MDI in Croatia. *Diabetes* 67 (suppl). 2278-PUB.
- Bingley PJ. 2010. Clinical applications of diabetes antibody testing. *J Clin Endocrinol Metab* 95 (1): 25–33.
- Blackman SM, Raghinaru D, Adi S, Simmons JH, Ebner-Lyon L, Chase HP, Tamborlane WV, Schatz DA, Block JM, Litton JC, Raman V, Foster NC, Kollman CR, DuBose SN, Miller KM, Beck RW, DiMeglio LA. 2014. Insulin pump use in young children in the T1D Exchange clinic registry is associated with lower hemoglobin A1c levels than injection therapy. *Pediatr Diabetes* 15 (8): 564-72.
- Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WV. 2001. Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24 (11): 1858-62.
- Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. 2016. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 388: 2254-63.
- Bombaci B, Passanisi S, Alibrandi A, D'Arrigo G, Patroniti S, Aversa S, Salzano G, Lombardo F. 2022. One-Year Real-World Study on Comparison among Different Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Devices for the Management of Pediatric Patients with Type 1 Diabetes: The Supremacy of Hybrid Closed-Loop Systems. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 19(16), 10293; <https://doi.org/10.3390/ijerph191610293>.
- Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, John B Buse JB, Byington RP, Cutler JA, Dudl RJ, Ismail-Beigi F, Kimel AR, Hoogwerf B, Horowitz KR, Savage PJ, Seaquist ER, Simmons DL, Sivitz WI, Speril-Hillen JM, Sweeney ME. 2010. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 340: b4909.
- Borowska A, Szymanska-Garbaz E, Kwienicka E, Ignaczak A, Czupryniak L. 2017. Glucose variability and glycated hemoglobin HbA1c in type 1 and type 2 diabetes. *Clinical Diabetology* 6 (2): 48-56.



- Bosi E, Choudhary P, de Valk HW, Lablanche S, Castañeda J, de Portu S, Da Silva J, Ré R, Vorrink-de Groot L, Shin J, Kaufman FR, Cohen O; SMILE Study Group; 2019. Efficacy and safety of suspend-before-low insulin pump technology in hypoglycaemia-prone adults with type 1 diabetes (SMILE): an open-label randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7 (6): 462-472.
- Boughton CK, Hovorka R. 2019. Is an artificial pancreas (closed-loop system) for Type 1 diabetes effective? *Diabet Med* 36 (3): 279-86.
- Boulton AJ. 2005. Management of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Diabetes* 23 (1): 9-15.
- Bradley C, Lewis KS. 1990. Measures of psychological wellbeing and treatment satisfaction developed from the responses of people with tablettreated diabetes. *Diabet Med* 7 (5): 445-51.
- Brownlee M. 2005. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes* 54 (6): 1615-25.
- Bruttomesso D, Crazzolaro D, Maran A, Costa S, Dal Pos M, Girelli A, Lepore G, Aragona M, Iori E, Valentini U, Del Prato S, Tiengo A, Buhr A, Trevisan R, Baritussio A. 2008. In type 1 diabetic patients with good glycaemic control, blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with insulin glargine. *Diabet Med.* 25 (3): 326-32.
- Buckingham BA, Raghinaru D, Cameron F, Bequette BW, Chase HP, Maahs D, Slover R, Wadwa RP, Wilson DM, Ly T, Aye T, Hramiak I, Clarson C, Stein R, Gallego PH, Lum J, Sibayan J, Kollman C, Beck RW; In Home Closed Loop Study Group. 2015. Predictive low-glucose insulin suspension reduces duration of nocturnal hypoglycemia in children without increasing ketosis. *Diabetes Care* 38 (7): 1197-1204.
- Buse JB, Freeman JLR, Edelman SV, Jovanovic L, Janet B McGill JB. 2003. Serum 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark): a short-term glycemic marker. *Diabetes Technol Ther* 5 (3): 353-63.
- Buse JB, Kudva YC, Battelino T, Davis SN, Shin J, Welsh JB. 2012. Effects of Sensor-Augmented Pump Therapy on Glycemic Variability in Well-Controlled Type 1 Diabetes in the STAR 3 Study. *Diab Technol Ther* 14 (7): 644-7.
- Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RAC. 2012. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 6 (6): CD007543.
- Cameron FJ, Wherrett DK. 2015. Care of diabetes in children and adolescents: controversies, changes, and consensus. *Lancet* 385 (9982): 2096-2106.
- Carlsson A, Shepherd M, Ellard S, Weedon M, Lernmark A, Forsander G, Colclough K, Brahimi Q, Valtonen-Andre C, Ivarsson AS, Larsson HE, Samuelsson U, Örtqvist E, Groop L, Ludvigsson J, Marcus C, Hattersley AT. 2020. Absence of islet autoantibodies and

- modestly raised glucose values at diabetes diagnosis should lead to testing for MODY: lessons from a 5-year pediatric Swedish national cohort study. *Diabetes Care* 43 (1): 82–89.
- Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, Eagle K, Ohman EM, Goto S, Kuder J, Im K, Wilson PWF, Bhatt DL; REACH Registry Investigators. 2015. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Circulation* 132 (10): 923-31.
- Cervin C, Lyssenko V, Bakhtadze E, Lindholm E, Nilsson P, Tuomi T, Cilio CM; Leif Groop. 2008. Genetic similarities between latent autoimmune diabetes in adults, type 1 diabetes, and type 2 diabetes. *Diabetes* 57 (5): 1433-37.
- Chandran SR, Tay WL, Lye WK, Lim LL, Ratnasingam J, Tan ATB, Gardner DSL. 2018. Beyond HbA1c: Comparing Glycemic Variability and Glycemic Indices in Predicting Hypoglycemia in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 20 (5): 353-362.
- Chon S, Lee YJ, Fraterrigo G, Pozzilli P, Chan Choi M, Kwon Mi-K, MD, Chin SOu, MD, Rhee SY, Seungjoon Oh, Kim YS, Woo JT. 2013. Evaluation of Glycemic Variability in Well-Controlled Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Technol Ther* 15 (6): 455-60.
- Choudhary P, Amiel SA. 2018. Hypoglycaemia in type 1 diabetes: technological treatments, their limitations and the place of psychology. *Diabetologia* 61 (4): 761-69.
- Choudhary P, Geddes J, Freeman JV, Emery CJ, Heller SR, Frier BM. 2010. Frequency of biochemical hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes with and without impaired awareness of hypoglycaemia: no identifiable differences using continuous glucose monitoring. *Diabet Med* 27 (6): 666-72.
- Choudhary P, Ramasamy S, Green L, Gallen G, Pender S, Brackenridge A, Amiel SA, Pickup JC. 2013. Real-Time Continuous Glucose Monitoring Significantly Reduces Severe Hypoglycemia in Hypoglycemia-Unaware Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 36 (12): 4160-2.
- Choudhary P, Rickels MR, Senior PA, Vantghem MC, Maffi P, Kay TW, Keymeulen B, Inagaki N, Saudek F, Lehmann R, Hering BH. 2015. Evidence-Informed Clinical Practice Recommendations for Treatment of Type 1 Diabetes Complicated by Problematic Hypoglycemia. *Diabetes Care* 38 (6): 1016-29.
- Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, S Levey AS, E de Jong P, Coresh J, Gansevoort RT. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. 2010. Association of estimated glomerular filtration rate, and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 375 (9731): 2073-81.
- Chu CH, Lee JK, Lam HC, Lu CC. 2001. Prognostic factors of hyperglycemic hyperosmolar nonketotic state. *Chang Gung Med J* 24 (6): 345-51.

- Ćirić V, Pešić M, Antić S, Kocić R, Radojković D, Radenković S. 2022. Prevencija hipoglikemija kod pacijenata sa tipom 1 dijabetesa na terapiji insulinskom pumpom (prikaz slučaja). Zbornik sažetaka KES. 8. *Kongres endokrinologa Srbije sa međunarodnim učešćem*, Beograd 30.11-03.12. 2022. 80. ISBN 978-86-6265-1091-1.
- Ćirić V, Rančić N, Pešić M, Antić S, Kocić R, Radojković D, Radenković S. 2020. Incidence trend of type 1 diabetes mellitus in Serbia. *BMC Endocr Disord.* 20 (34): 1-7. doi: 10.1186/s12902-020-0504-y.
- Ćirić V. 2019. Teška dijabetesna ketoacidoza kod pacijenta sa novootkrivenim dijabetesom tipa 2 i metaboličkim sindromom. *Acta Medica Medianae* 58 (1): 82-86.
- Clarke W, and Kovatchev B. 2009. Statistical tools to analyze continuous glucose monitor data. *Diabetes Technol Ther* 11 (1): S45-S54.
- Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, Wong ND, Detrano R, Backlund JYC, Zinman B, Jacobson A, Sun W, Lachin JM, Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. 2006. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 55 (5): 3556-3565.
- Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. 2004. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. *Acta Haemato* 112 (3): 126-8.
- Cohen O, Filetti S, Castañeda J, Maranghi M, Glandt M. 2016. When intensive insulin therapy (MDI) fails in patients with type 2 diabetes: switching to GLP-1 receptor agonist versus insulin pump. *Diabetes Care.* 39 (2): s180-86.
- Cooke D, Bond R, Lawton J, Rankin D, Heller S, Clark M, Speight J, and for the U.K. NIHR DAFNE Study Group. 2013. Structured type 1 diabetes education delivered within routine care. Impact on glycemic control and diabetes-specific quality of life. *Diabetes Care* 36 (2): 270-2.
- Cox DJ, McCall A, Kovatchev B, Sarwat S, Ilag LL, Tan MH. 2007. Effects of blood glucose rate of changes on perceived mood and cognitive symptoms in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 30 (8): 2001-2.
- Cryer PE, Davis SN, Shamon H. 2003. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 26 (6): 1902-12.
- Cryer PE, Gerich JE. 1985. Glucose counterregulation, hypoglycemia, and intensive insulin therapy in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 313 (4): 232-41.
- Cryer PE. 1997. Hypoglycemia: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Oxford University Press*. ISBN: 9780195113259.
- Cryer PE. 2004. Diverse causes of hypoglycemia associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 350 (22): 2272-79.

- Cryer PE. 2008. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 57 (12): 3169-76.
- Cryer PE. 2014. Glycemic goals in diabetes: tradeoff between glycemic control and iatrogenic hypoglycemia. *Diabetes* 63 (7): 2188-95.
- Cummins E, Royle P, Snaith A, Greene A, Robertson L, McIntyre L, and Waugh N. 2010. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 14 (II): iii-iv, xi-xvi): 1-181.
- Da Silva J, Lepore G, Battelino T, Arrieta A, Castañeda J, Grossman B, Shin J, Cohen O. 2022. Real-World Performance of the MiniMed™ 780G System: First Report of Outcomes from 4120 Users. *Diabetes Technol Ther* 24 (2): 113-119.
- Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, Imperatore GD, Agostino RB Jr, Mayer-Davis EJ, Pihoker C. 2014. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group: Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 133 (4): e938-45.
- Danese E, Montagnana M, Nouvenne A, Lippi G. 2015. Advantages and Pitfalls of Fructosamine and Glycated Albumin in the Diagnosis and Treatment of Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology* 9 (2): 169-76.
- Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, Garg S, Heinemann L, Hirsch I, Amiel SA, Beck R, Bosi E, Buckingham B, Cobelli C, Dassau E, Doyle 3rd FJ, Heller S, Hovorka R, Jia W, Jones T, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Maahs D, Murphy HR, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Saboo B, Scharf M, Tamborlane WV, Weinzimer SA, Phillip M. 2017. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 40 (12): 1631-40.
- Danne T, Garg S, Peters AL, Buse JB, Mathieu C, Pettus JH, Alexander CH, Battelino T, Ampudia-Blasco FJ, Bode BW, Cariou B, Close KL, Dandona P, Dutta S, Ferrannini E, Fourlanos S, Grunberger G, Heller SR, Henry RR, Kurian MJ, Kushner JA, Oron T, Parkin CG, Pieber TR, Rodbard HW, Schatz D, Skyler JS, Tamborlane WV, Yokote K, Phillip M. 2019. International Consensus on Risk Management of Diabetic Ketoacidosis in Patients with Type 1 Diabetes Treated With Sodium–Glucose Cotransporter (SGLT) Inhibitors. *Diabetes Care* 42 (6):1147–1154
- Das Evcimen N, King GL. 2007. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacol Res* 55 (6): 498-510.
- Davis AK, DuBose SN, Haller MJ, Miller KM, DiMeglio LA, Bethin KE, Goland RS, Greenberg EM, Liljenquist DR, Ahmann AJ, Marcovina SM, Peters AL, Beck RW, Greenbaum CJ; T1D Exchange Clinic Network. 2015. Prevalence of detectable C-peptide according to age at diagnosis and duration of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 38 (3): 476–481.

- Davis RE, Morrissey M, Peters JR, Wittrup-Jensen K, Kennedy-Martin T, Currie CJ. 2005. Impact of hypoglycaemia on quality of life and productivity in type 1 and type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 21 (9): 1477-83.
- de Galan BE, Schouwenberg BJ, Tack CJ, Smits P. 2006. Pathophysiology and management of recurrent hypoglycaemia and hypoglycaemia unawareness in diabetes. *Neth J Med* 64 (8): 269-79.
- Delaney SS, Coley RY, Brown Z. 2015. 1,5-Anhydroglucitol: a new predictor of neonatal birth weight in diabetic pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 189, 55-58.
- Di Marzio D, Mohn A, Mokini ZH, Giannini C, Chiarelli F. 2006. Macroangiopathy in adults and children with diabetes: from molecular mechanisms to vascular damage (part 1). *Horm Metab Res* 38 (11): 691-705.
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, Nathan DM. 2015. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes* 64 (2): 631-42.
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, Feldman EL, Martin CL, Cleary PA, Waberski BH, Lachin JM. 2010. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *Diabetes Care* 33 (5): 1090-96.
- Diabetes Control and Complications Trial. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, L Rand L, Siebert C. 1993. 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* 329 (14): 977-86.
- Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications Study Research Group. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, Silvers N, Cleary P, Waberski B, Burwood A, Weinger K, Bayless M, Dahms W, Harth J. 2007. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 356 (18): 1842-52.
- DIAMOND Project Group. 2006. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabet Med* 23 (8): 857-866.
- Dotta F, Censini S, van Halteren AG, Marselli L, Masini M, Dionisi S, Mosca F, Boggi U, Muda AO, Del Prato S, Elliott JF, Covacci A, Rappuoli R, Roep BO, Marchetti P. 2007. Coxsackie B4 virus infection of beta cells and natural killer cell insulinitis in recent onset type 1 diabetic patients. *PNAS* 104 (12): 5115-20.

- Dovc K, Battelino T. 2021. Time in range centered diabetes care. *Clin Pediatr Endocrinol* vol 30, (1), 1-10.
- Downie E, Craig ME, Hing S, Cusumano J, Chan AKF, Donaghue KC. 2011. Continued reduction in the prevalence of retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: role of insulin therapy and glycemic contro. *Diabetes Care* 34 (11): 2368-73.
- Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JAH, Vincent M, Tamborlane WVA. 2004. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 27 (7): 1554-58.
- Dungan KM, Buse JB, Largay J, Kelly MM, Button EA, Kato S, Wittlin S. 2006. 1,5-Anhydroglucitol and postprandial hyperglycemia as measured by continuous glucose monitoring system in moderately controlled patients with diabetes. *Diabetes Care* 29 (6): 1214-19.
- Dungan KM. 2008. 1,5-anhydroglucitol (GlycoMark) as a marker of short-term glycemic control and glycemic excursions. *Expert Rev Mol Diagn* 8 (1): 9-19.
- Edelman S, Garg S, Frias J, Maggs D, Wang Y, Zhang B, Strobel S, Lutz K, Kolterman O. 2006. A doubleblind, placebo-controlled trial assessing pramlintide treatment in the setting of intensive insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 29 (10): 2189-95.
- Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. 2008. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Therap* 120 (1): 1-34.
- Ehrhardt NM, Chellappa M, Walker MS, Fonda SJ, Vigersky RA. 2011. The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 5 (3): 668-75.
- Eisebarth GS. 2007. Update in type 1 diabetes. *J Clin endocrinol Metab* 92 (7): 2403-7.
- Eisenbarth GS. 2010. Banting Lecture 2009: An unfinished journey: molecular pathogenesis to prevention of type 1A diabetes. *Diabetes* 4 (59): 759-74.
- El Malahi A, Van Elsen M, Charleer S, De Ridder F, Ledeganck K, Keymeulen B, Crenier L, Radermecker R, Lapauw B, Vercammen C, Nobels F, Mathieu C, Gillard P, De Block C. 2020. Chronic complications versus glycemic variability, time in range and HbA1c in people with type 1 diabetes: sub study of Rescue trial. *EASD Virtual Meeting*. 36.
- El-Leboudi AH, Godsland IF, Johnston DE, Oliver NS. 2016. Measures of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes and the Effect of Real-Time Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Techol Ther* 18 (12): 806-12.
- El-Osta A, Brasacchio D, Yao D, Poci A, Jones PL, Roeder RG, Cooper ME, Brownlee M. 2008. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *J Exp Med* 205 (10): 2409-17.

- Esposito K, Giugliano D, Nappo F, Marfella R. Campanian Postprandial Hyperglycemia Study Group. 2004. Regression of carotid atherosclerosis by control of postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 110 (2): 214-19.
- European Medicines Agency. 2012. *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus*. Accessed October 19, 2019. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129256.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129256.pdf).
- Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J, King AB. 2011. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. *Diabetes Obes Metab*. 13 (8): 677-84.
- Fabris C, Patek SD, Breton MD. 2015. Are risk indices derived from CGM interchangeable with SMBG-based indices? *J Diabetes Sci Technol* 10 (1): 50-59.
- Farmer A, O Gibson, P Hayton, Bryden K, Dudley C, Neil A, Tarassenko L. 2005. A real-time, mobile phone-based telemedicine system to support young adults with type 1 diabetes. *Inform Prim Care*. 13 (3): 171-7.
- Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, Asztalos E, Barrett JFR, Sanchez JJ, de Leiva A, Hod M, Jovanovic L, Keely E, McManus R, Hutton EK, Meek CL, Stewart ZA, Wysocki T, O'Brien R, Ruedy K, Kollman C, Tomlinson G, Murphy HR. 2017. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 390 (10110): 2347-59.
- Forbes JM, Cooper ME. 2013. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev Suppl* 93 (1): 137-88.
- Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA, Pinsker JE, Cengiz E, Wadwa RP, Ekhlaspour L, Church MM, Weinzimer SA, Jost E, Marcal T, Andre C, Carria L, Swanson V, Lum JW, Kollman C, Woodall W, Beck RW. 2018. Predictive low-glucose suspend reduces hypoglycemia in adults, adolescents, and children with type 1 diabetes in an at-home randomized crossover study: results of the PROLOG trial. *Diabetes Care* 41 (10): 2155-161.
- Foster C, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA, Maahs DM, Tamborlane WV, Bergenstal R, Smith E, Olson BA, Garg SK. 2019. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016-2018. *Diabetes Technol Ther*. 21 (2):66-72.
- Foteinopoulou E, Clarke CAL, Pattenden RJ, Ritchie SA, McMurray EM, Reynolds RM, Arunagirinathan G, Gibb FW, McKnight JA, Strachan MWJ. 2021. Impact of routine clinic measurement of serum C-peptide in people with a clinician diagnosis of type 1 diabetes. *Diabet Med* 38 (7): e14449.
- Frank RN. 2004. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 350 (1): 48-58.

- Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, Reppert A, Robinson M. 2017. Academy of Nutrition and Dietetics nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: systematic review of evidence for medical nutrition therapy effectiveness and recommendations for integration into the nutrition care process. *J Acad Nutr Diet* 117 (10): 1659-79.
- Freeman R. 2009. Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep* 9 (6): 432-31.
- Frid AH, Kreugel G, Grassi G, Halimi S, Hicks D, Hirsch LJ, Smith MJ, Wellhoener R, Bode BW, Hirsch IB, Kalra S, Ji L, Strauss KW. 2016. New insulin delivery recommendations. *Mayo Clin Proc* 91 (9): 1231-55.
- Frier BM. 2014. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 10 (12): 711-22.
- Garber AJ. 2014. Treat-to-target trials: uses, interpretation and review of concepts. *Diabetes Obes Metab* 16 (3): 193-205.
- Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, Buckingham BA, Bode BW, Bailey TS, Brazg RL, Ilany J, Robert H, Slover RH, Anderson SM, Bergenstal RM, Grosman B, Roy A, Cordero TL, Shin J, Lee SW, Kaufman FR. 2017. Glucose outcomes with the in-home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 19 (3): 155-63.
- Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM. 2008. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 25 (4): 501-504.
- Gelling RW, Overduin J, Morrison CD, Morton GJ, Frayo RS, Cummings DE, Schwartz MW. 2004. Effect of uncontrolled diabetes on plasma ghrelin concentrations and ghrelin-induced feeding. *Endocrinology* 145 (10): 4575-82.
- Gerich JE, Langlois M, Noacco C, Karam JH, Forsham PH. 1973. Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect. *Science* 182 (4108): 171-73.
- German JP, Wisse BE, Thaler JP, Oh-I S, Sarruf DA, Ogimoto K, Kaiyala KJ, Fischer JD, Matsen ME, Taborsky Jr GJ, Schwartz MW, Morton GJ. 2010. Leptin deficiency causes insulin resistance induced by uncontrolled diabetes. *Diabetes* 59 (7): 1626-34.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff Jr DC, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm Jr RH, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. 2008. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358 (24): 2545-2559.
- Gilbertson DT, Liu J, Xue JL, Louis TA, Solid CA, Ebben JP, Collins A. 2005. Projecting the number of patients with end-stage renal disease in the United States to the year 2015. *J Am Soc Nephrol* 16 (12): 3736-41.



- Gimenez M, Tannen AJ, Reddy M, Moscardo V, Conget I, Nick O. 2018. Revisiting the Relationships Between Measures of Glycemic Control and Hypoglycemia in Continuous Glucose Monitoring Data Sets. *Diabetes Care* 41(2):326–332.
- Goh S-Y, Abusnana S, Emral R, Mirasol R, Murphy A, Pathan F, Rudijanto A, Chan V, Jain A, Yepes CA. 2016. Health economic impact of hypoglycemia among 7,289 insulin-treated patients with diabetes: results from an International survey in 9 countries. *Diabetes Res Clin Pract* 120 (1): S110.
- Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. 2006. Advanced glycation-end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 114 (6) 597-605.
- Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JJ, Nathan D, Peterson CM, Sacks DB. 2004. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 27 (7): 1761-73.
- Gomez AM, Carrillo LF, Velandia OM, Sepúlveda MA, Correa CM, Garzón EM, Diaz MC, Carrillo DC. 2017. Long-Term Efficacy and Safety of Sensor Augmented Insulin Pump Therapy with Low-Glucose Suspend Feature in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 19 (2): 109-14.
- Grant RW, Huang ES, Wexler DJ, Laiteerapong N, Warton ME, Moffet HH, Karter AJ. 2015. Patients who self-monitor blood glucose and their unused testing results. *Am J Manag Care* 21 (2): e119-e129.
- Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, White NH, Sherwin RS, Service FJ, Lachin JM, Tamborlane WV. 2017. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Risk of severe hypoglycemia in type 1 diabetes over 30 years of follow-up in the DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care* 40 (80): 1010–16.
- Guillod L, Comte-Perret S, Monbaron D, Gaillard RC, Ruiz J. 2007. Nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetic patients: what can we learn with continuous glucose monitoring? *Diabetes Metab* 33(5):360-5.
- Gulmin-Crepon S, Carel JC, Shroedt J, Scornet E, Alberti C, Tubiana-Rufi N. 2018. How Should We Assess Glycemic Variability in Type 1 Diabetes? Contribution of Principal Component Analysis for Interstitial Glucose Indices in 142 Children. *Diabetes Technol Ther* 20 (6): 440-47.
- Ha WC, Oh SJ, Kim JH, Lee JM, Chang SA, Sohn TS, Son HS. 2012. Severe hypoglycemia is a serious complication and becoming an economic burden in diabetes. *Diabetes Metab J* 36 (4): 280-84.
- Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline J-P, Rayman G. 2017. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther* 8 (1): 55-73.

- Haidar A, Tsoukas MA, Bernier-Twardy S, Yale JF, Rutkowski J, Bossy A, Pytka E, El Fathi A, Strauss N, Legault L. 2020. A Novel Dual-Hormone Insulin-and-Pramlintide Artificial Pancreas for Type 1 Diabetes: A Randomized Controlled Crossover Trial. *Diabetes Care* 43(3):597-606.
- Hamdan FB, Al Matubsi HY. 2009. Assessment of erectile dysfunction in diabetic patients. *Int J Androl* 32 (2): 176-85.
- Hasselmann C, Bonnemaïson E, Faure N, Mercat I, Bouïllo Pepin-Donat M, Magontier N, Chantepie A, Labarthe F. 2012. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes mellitus. *Arch Pediatr* 19 (6): 593-98.
- Haynes A, Hermann JM, Miller KM, Hofer SE, Timothy W Jones TW, Beck RW, Maahs D, Davis EA, Reinhard W Holl RW. 2017. Severe hypoglycemia rates are not associated with HbA1c: a cross-sectional analysis of 3 contemporary pediatric diabetes registry databases. *Pediatr Diabetes* 18 (7): 643–50.
- Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, McCarren M, Duckworth WC, Emanuele NV. 2015. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 372 (23): 2197-206.
- Heller SR, Frier BM, Herslov ML, Gundgaard J, Gough SCL. 2016. Severe hypoglycaemia in adults with insulin-treated diabetes: impact on healthcare resources. *Diabet Med* 33 (4): 471-77.
- Hermanns N, Scheff C, Kulzer B, Weyers P, Pauli P, Kubiak T, Haak T. 2007. Association of glucose levels and glucose variability with mood in type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 50 (5): 930-33.
- Hill NR, Hindmarsh PC, Stevens RJ, Stratton IM, Levy JC, Matthews DR. 2007. A method for assessing quality of control from glucose profiles. *Diabet Med* 24 (7): 753-58.
- Himsworth HP. 1936. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* (230):127-30.<http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.3508.x>
- Hirai FE, Tielsch JM, Klein BE, Klein R. 2011. Ten-year change in vision-related quality of life in type 1 diabetes: Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 118 (2): 353-58.
- Hirsch IB. 2015. Glycemic variability and diabetes complications: Does it matter? Of course it does! *Diabetes Care* 38 (8): 1610-14.
- Hirsch JS. 2022. FDA approves teplizumab: a milestone in type 1 diabetes. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 11 (1). [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00351-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00351-5).
- Hober D, Alidjinou EK. 2013. Enteroviral pathogenesis of type 1 diabetes: queries and answers. *Current Opinion in Infectious Diseases* 26 (3): 263-69.

- Hober D, Sauter P. 2010. Pathogenesis of type 1 diabetes mellitus: interplay between enterovirus and host. *Nature Reviews Endocrinology* 6 (5): 279-89.
- Hoey H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, Daneman D, Danne T, Dorchy H, Fitzgerald M, Garandeau P, Greene S, Holl R, Hougaard P, Kaprio E, Kocova M, Lynggaard H, Martul P, Matsuura N, McGee HM, Mortensen HB, Robertson K, Schoenle E, Sovik O, Swift P, Tsou RM, Vanelli M, Aman J. 2001. Good metabolic control is associated with better quality of life in 2,101 adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24 (11): 1923-38.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 2008. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359 (15): 1577-89.
- Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, Ludwig B, Nørgaard K, Pettus J, Renard E, Skyler JS, Snoek FJ, Weinstock RS, Peters AL. 2021. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 44 (11): 2589–2625.
- Hopkins D, Lawrence I, Mansell P, Thompson G, Amiel S, Campbell M, Heller S. 2012. Improved biomedical and psychological outcomes 1 year after structured education in flexible insulin therapy for people with type 1 diabetes: the U.K. DAFNE experience. *Diabetes Care* 35 (8): 1638-42.
- Hotta N, Kawamori R, Fukuda M, Shigeta Y. 2012. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on progression of diabetic neuropathy and other microvascular complications: multivariate epidemiological analysis based on patient background factors and severity of diab. neuropathy. *Diabetic Med* 29 (12): 1529-33.
- Hu C, Wong FS, Wen L. 2015. Type 1 diabetes and gut microbiota: friend or foe? *Pharmacological Research* 98: 9-15.
- Huang B, Jiang Q, Wu T, Shen Q, Wang W, Wang S, Huang Y, Wang S, Huang P, Lin M, Shi X, Li X. 2022. Hypoglycemia unawareness identified by continuous glucose monitoring system is frequent in outpatients with type 2 diabetes without receiving intensive therapeutic interventions. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 14 (180): 1-10. <https://doi.org/10.1186/s13098-022-00959-x>.
- Hussain T, Akle M, Nagelkerke N, Deeb A. 2017. Comparative study on treatment satisfaction and health perception in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus on multiple daily injection of insulin, insulin pump and sensor-augmented pump therapy. *SAGE Open Medicine* 5: 1-6.
- Imayama I, Plotnikoff RC, Courneya KS, Johnson JA. 2011. Determinants of quality of life in adults with type 1 and type 2 diabetes. *Health Qual Life Outcomes* 9: 115.
- International Diabetes Federation. 2017. *IDF Diabetes Atlas. 8th Edition*. Brussels: IDF. *One line*: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org)

- Jackson W, Hofman PL, Robinson EM, Elliot RB, Pilcher CC, Cutfield WS. 2001. The changing presentation of children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatr.Diabetes* 2 (4): 154-9.
- Jacobs PG, El Youssef J, Reddy R, Resalat N, Branigan D, Condon J, Preiser N, Ramsey K, Jones M, Edwards C, Kuehl K, Leitschuh J, Rajhbeharrysingh U, Castle JR. 2016. Randomized trial of a dual-hormone artificial pancreas with dosing adjustment during exercise compared with no adjustment and sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Obes Metab.* 18 (11): 1110-1119.
- Jacobson AM, Braffett BH, Cleary PA, Gubitosi-Klug RA, Larkin ME. 2013. The long-term effects of type 1 diabetes treatment and complications on health-related quality of life: a 23-year follow-up of the Diabetes Control and Complications/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Diabetes Care* 36 (10): 3131-138.
- Jaïdane H, Sané F, Hiar R, Goffard A, Gharbi J, Geenen V, Hober D. 2012. Immunology in the clinic review series; focus on type 1 diabetes and viruses: enterovirus, thymus and type 1 diabetes pathogenesis. *Clinical and Experimental Immunology* 168 (1): 39-46.
- Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Gratzner TW, Neeser K, Pieber TR, Siebenhofer A. 2008. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 51 (6): 941-51.
- Jin S-M, Kim T-H, Bae JC, Hur KY, Lee MS, Lee MK, Kim JH. 2014. Clinical factors associated with absolute and relative measures of glycemic variability determined by continuous glucose monitoring: an analysis of 480 subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 104 (2): 266-72.
- Johnson S, Cooper M, Jones T, Davis E. 2013. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetologia* 56 (11): 2392-2400.
- Jotić A, Miličić T, Lalić K, Lukic Lj, Macesic M, Stanarcic Gajovic J, Stoiljkovic M, Gojnic Dugalic M, Jeremic V, Lalic NM. 2020. Evaluation of Glycaemic Control, Glucose Variability and Hypoglycaemia on Long-Term Continuous Subcutaneous Infusion vs. Multiple Daily Injections: Observational Study in Pregnancies With Pre-Existing Type 1 Diabetes. *Diabetes Ther* 11 (4): 845-58. doi: 10.1007/s13300-020-00780-7.
- Joy NG, Tate DB, Younk LM, Davis SN. 2015. Effects of acute and antecedent hypoglycemia on endothelial function and markers of atherothrombotic balance in healthy humans. *Diabetes* 64 (7): 2571-80.
- Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Hirsch IB, Laffel L, Tamborlane WV, Bode BW, Buckingham B, Chase P, Clemons R, Fiallo-Scharer R, Fox LA, Gilliam LK, Huang ES, Kollman C, Kowalski AJ, Lawrence JM, Lee J, Mauras N, O'Grady M, Ruedy KJ, Tansey M, Tsalikian E, Weinzimer SA, Wilson DM,

- Wolpert H, Wysocki T, Xing D. 2009. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 32 (8): 1378-83.
- Kahn SE, Cooper ME, del Prato S. 2014. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives. *Lancet* 383 (9922): 1068-83.
- Kambe N, Kawahito S, Mita N, Takaishi K, Katayama T, Sakai Y, Soga T, Kawano H, Matsuhisa M, Shimada M, Kitagawa T, Kitahata H. 2015. Impact of newly developed, next-generation artificial endocrine pancreas. *J Med Invest.* 62 (1-2): 41-44.
- Kaneto H, Xu G, Song KHL, Suzuma K, Bonner-Weir S, Sharma A, Weir GC. 2001. Activation of the hexosamine pathway leads to deterioration of pancreatic  $\beta$ -cell function through the induction of oxidative stress. *J Biol Chem* 276 (33): 31099-104.
- Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, Boettcher C, Kapellen T, Rosenbauer J, Holl RW. 2017. 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* 318 (14): 1358-66.
- Karges B, Rosenbauer J, Kapellen T, Wagner VM, Schober E, Karges W, Holl RW. 2014. Hemoglobin A1c Levels and Risk of Severe Hypoglycemia in Children and Young Adults with Type 1 Diabetes from Germany and Austria: A Trend Analysis in a Cohort of 37,539 Patients between 1995 and 2012. *PLoS Med.* 11 (10). e1001742.doi:10.1371/journal.pmed.1001742.
- Karlsson MG, Ludvigsson J. 2000. The ABBOS-peptide from bovine serum albumin causes an IFN-gamma and IL-4 mRNA response in lymphocytes from children with recent onset of type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 47 (3): 199-207.
- Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL. 2007. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia* 50 (12): 2553-61.
- Kim MJ, Jung HS, Hwang-Bo Y, Cho SW, Jang HC, Kim SY, Park KS. 2013. Evaluation of 1,5-anhydroglucitol as a marker for glycemic variability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 50 (4): 505-10.
- Kim SK, Suh S, Kim MY, Chung HS, Hur KY, Kim SW, Chung JH, Lee MS, Min YK, Kim KW, Kim JH. 2011. Three-day continuous glucose monitoring for rapid assessment of hypoglycemic events and glycemic variability in type 1 diabetic patients. *Endocr J* 58 (7): 535-41.
- Kitabchi AE, Nyenwe EA. 2006. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am* 35 (4): 725-51.

- Klaff L, Cao D, Dellva MA, Tobian J, Miura J, Dahl D, Lucas J, Bue-Valleskey J. 2020. Ultra rapid lispro improves postprandial glucose control compared with lispro in patients with type 1 diabetes: results from the 26-week PRONTO T1D study. *Diabetes Obes Metab* 22 (10): 1799–1807.
- Koga M. 2014. 1,5-Anhydroglucitol and glycated albumin in glycemia. *Adv Clin Chem* 64: 269-301.
- Kohnert KD, Augstein P, Heinke P, Zander E, Peterson K, Freyse EJ, Salzsieder E. 2007. Chronic hyperglycemia but not glucose variability determines HbA1c levels in well-controlled patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 77 (3): 420-26.
- Kovatchev B, Cobelli C. 2016. Glucose Variability: Timing, Risk Analysis, and Relationship to Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 39 (4): 502-510.
- Kovatchev BP, Cox DJ, Kumar A, GonderFrederick L, Clarke WL. 2003. Algorithmic evaluation of metabolic control and risk of severe hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes using selfmonitoring blood glucose data. *Diabetes Technol Ther* 5 (5): 817-28.
- Kovatchev BP, DJ Cox, LA Gonder-Frederick, W Clarke. 1997. Symmetrization of the blood glucose measurement scale and its applications. *Diabetes Care* 20 (11): 1655-658.
- Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN 2008. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trialdrevisited. *Diabetes* 57 (4): 995-1001.
- Lalić K, Jotić A, Rajković N, Singh S, Stošić L, Popović L, Lukić L, Miličić T, Seferović JP, Maćešić M, Stanarčić J, Čivčić M, Kadić I, Lalić NM. 2015. Altered Daytime Fluctuation Pattern of Plasminogen Activator Inhibitor 1 in Type 2 Diabetes Patients with Coronary Artery Disease: A Strong Association with Persistently Elevated Plasma Insulin, Increased Insulin Resistance, and Abdominal Obesity. 2015: 390185. *Int J Endocrinol.* doi: 10.1155/2015/390185.
- Lalić NM, Lalić K, Jotić A, Stanojević D, Živojinović D, Janićijević A, Parkin C. 2017. The Impact of Structured Self-Monitoring of Blood Glucose Combined With Intensive Education on HbA1c Levels, Hospitalizations, and Quality-of-Life Parameters in Insulin-Treated Patients With Diabetes at Primary Care in Serbia: The Multicenter SPA-EDU Study. *J Diabetes Sci Technol* 11(4):746-752.
- Lalić NM, Tankova T, Nourredine M, Parkin C, Schweppe U, Amann-Zalan I. 2012. Value and utility of structured self-monitoring of blood glucose in real world clinical practice: findings from a multinational observational study. *Diabetes Technol Ther* 14 (4): 338-43.
- Lalić NM. 2013. The Case for: Hypoglycemia Is of Cardiovascular Importance. *Diabetes Care* 36 (2): S267-8.
- Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT, Nielsen TSS, Warren M. 2017. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in

- patients with type 1 diabetes: the SWITCH 1 randomized clinical trial. *JAMA* 318 (1): 33-44.
- Lansang MC, Umpierrez GE. 2016. Inpatient hyperglycemia management: A practical review for primary medical and surgical teams. *Cleve Clin J Med* 83 (5-1): S34-43.
- Lasalvia P, Barahona-Correa JE, Romero-Alvernia, DM, Gil-Tamayo S, Castañeda-Cardona C, Bayona JG, Triana JJ, Laserna AF, Mejía-Torres M, Restrepo-Jimenez P, Jimenez-Zapata J, Rosselli D. 2016. Pen devices for insulin self-administration compared with needle and vial: systematic review of the literature and meta-analysis. *J Diabetes Sci Technol* 10 (4): 959-66.
- Le NN, Rose MB, Levinson H, Klitzman B. 2011. Implant healing in experimental animal models of diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 5 (33): 605-18.
- Lee AK, Warren B, Lee CJ, McEvoy JW, Matsushita K, Huang ES, Sharrett AR, Coresh J, Selvin E. 2018. The association of severe hypoglycemia with incident cardiovascular events and mortality in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 41 (1): 104-111.
- Lee EY, Lee BW, Kim D, Lee YH, Kim KJ, Kang ES, Cha BS, Lee EJ, Lee HC. 2011. Glycated albumin is a useful glycation index for monitoring fluctuating and poorly controlled type 2 diabetic patients. *Acta Diabetol* 48 (2): 167-72.
- Lee JE. 2015. Alternative biomarkers for assessing glycemic control in diabetes: fructosamine, glycated albumin, and 1,5-anhydroglucitol. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 20 (2): 74-78.
- Leelarathna L, Wilmot EG. 2018. Flash forward: a review of flash glucose monitoring. *Diabet Med* 35 (4): 472-82.
- Leinung N, Nardacci E, Patel N, Bettadahalli S, Paika K, Thompson S. 2013. Benefits of short-term professional continuous glucose monitoring in clinical practice. *Diabetes Technol Ther* 15 (9): 744-47.
- Lepore G, Corsi A, Dodesini A, et al. 2010. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Is Better Than Multiple Daily Insulin Injections in Reducing Glucose Variability Only in Type 1 Diabetes With Good Metabolic Control. *Diabetes Care* 33 (6): e81.
- Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. 2004. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 164 (19): 2147-155.
- Lin YK, Richardson CR, Dobrin I, DeJonckheere MJ, Mizokami-Stout K, Feters MD, Aikens JE, Fisher SJ, Ye W, Pop-Busui R. 2022. Beliefs Around Hypoglycemia and Their Impacts on Hypoglycemia Outcomes in Individuals with Type 1 Diabetes and High Risks for Hypoglycemia Despite Using Advanced Diabetes Technologies. *Diabetes Care* 45 (3): 520–28.

- Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, Schwarz E, Ólafsdóttir AF, Frid A, Wedel H, Ahlén E, Nyström T, Hellman J. 2017. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: the GOLD randomized clinical trial. *JAMA* 317 (4): 379-87.
- Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjörnsdóttir S, Pivodic A, Wedel H, Dahlqvist S, Clements M, Rosengren A. 2014. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 371 (21): 1972-982.
- Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L, Lu W, Zhu W, Bao Y, Vigersky RA, Jia W. 2018. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 41 (11): 2370-376.
- Lucidi P, Porcellati P, Bolli GB, Fanelli CG. 2018. Prevention and Management of Severe Hypoglycemia and Hypoglycemia Unawareness: Incorporating Sensor Technology. *Curr Diab Rep* 18 (10): 83.
- Lung TW, Petrie D, Herman WH, Palmer AJ, Svensson AM, Eliasson B, Clarke PM. 2014. Severe hypoglycemia and mortality after cardiovascular events for type 1 diabetic patients in Sweden. *Diabetes Care* 37 (11): 2974-981.
- Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. 2013. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 310 (12): 1240-247.
- Lynam A, McDonald T, Hill A, Dennis J, Oram R, Pearson E, Weedon M, Hattersley A, Owen K, Shields B, Jones A. 2019. Development and validation of multivariable clinical diagnostic models to identify type 1 diabetes requiring rapid insulin therapy in adults aged 18-50 years. *BMJ Open* 9 (9): e031586.
- Maiorino MI, Bellastella G, Petrizzo M, Improta MR, Brancario C, Castaldo F, Olita L, Giugliano D. 2014. Treatment satisfaction and glycemic control in young type 1 diabetic patients in transition from pediatric health care: CSII versus MDI. *Endocrine* 46 (2): 256-62.
- Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, Scavini M. 2018. Effects of structured versus unstructured self-monitoring of blood glucose on glucose control in patients with non-insulin-treated type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Sci Technol* 12 (1): 183-89.
- Martín-Timón I, del Cañizo-Gómez FJ. 2015. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J Diabetes* 6 (7): 912-26.
- Maruish ME, Bjorner J, Kosinski M, Bjorner JB, Gandek B, Turner-Bowker DM, Ware JE. 2011. *User's manual for the SF-36v2 Health Survey. 3rd ed. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated.* 2011. 3rd Edition. Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated.



- Mauras N, Beck R, Xing D, Ruedy K, Buckingham B, Tansey M, White NH, Weinzimer SA, Tamborlane W, Kollman C; Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. 2012. A randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of real-time continuous glucose monitoring in the management of type 1 diabetes in young children aged 4 to <10 years. *Diabetes Care* 35 (2): 204-210.
- Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, Riveline J-P, Kevorkian J-P, Vaisse C, Charpentier G, Guillausseau PJ, Vexiau P, Gautier JF. 2004. Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of Sub-Saharan African origin. Clinical pathophysiology and natural history of  $\beta$ -cell dysfunction and insulin resistance. *Diabetes* 53 (3): 645-53.
- McCall AL, Kovatchev BP. 2009. The median is not the only message: a clinician's perspective on mathematical analysis of glycemic variability and modeling in diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 3 (1): 3-11.
- McDonnell CM, Donath SM, Vidmar SI, Werther GA, Cameron FJ. 2005. A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation. *Diabetes Technol Ther* 7 (2): 253-63.
- McKeigue PM, McGurnaghan S, Blackburn L, Bath LE, McAllister DA, Caparrotta TM, Wild SH, Wood SN, Diane Stockton DS, Colhoun HM. 2022. Relation of Incident Type 1 Diabetes to Recent COVID-19 Infection: Cohort Study Using e-Health Record Linkage in Scotland. *Diabetes Care*. <https://doi.org/10.1101/2022.02.11.22270785>.
- Medtronic Minimed. 2017. CareLink™ iPro™ Therapy Management Software for Diabetes. USA. Accessed September 09, 2020. <https://www.medtronicdiabetes.com/download-library/ipro-2>.
- Medtronic MiniMed, Inc. 2016. iPro2 priručnik za korisnike. 1-97. <http://epsilon.rs/web/static/eps/katalozi/medtronic/Uputstvo-za-iPro2.pdf>
- Menser MA, Forrest JM, Bransby RD. 1978. Rubella infection and diabetes mellitus. *Lancet* 1 (8055): 57-60.
- Messaoui A, Hajsellova L, Tenoutasse S. 2021. Anti-SARS-CoV-2 antibodies in new-onset type 1 diabetes in children during pandemic in Belgium. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 34 (10): 1319–22.
- Millecamps S, Julien JP. 2013. Axonal transport deficits and neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci* 14 (3): 161-76.
- Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC, Elizabeth R Seaquist ER, Bergenstal RM, Calles-Escandon J, Childress RD, Craven TE, Cuddihy RM, Dailey G, Feinglos MN, Ismail-Beigi F, Largay JF, O'Connor PJ, Paul T, Savage PJ, Schubart UK, Sood A, Genuth S, 2010. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 340: b5444.

- Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, Goland RS, Haller MJ, McGill JB, Rodriguez H, Simmons JH, Hirsch IB. 2013. Evidence of a strong association between frequency of selfmonitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D Exchange clinic registry participants. *Diabetes Care* 36 (7): 2009-14.
- Miller KM, Foster NC, Beck RW, Bergenstal RM, DuBose SN, DiMeglio LA, Maahs DM, Tamborlane WV. 2015. Current state of type 1 diabetes treatment in the U.S: updated data from the T1D Exchange Clinic Registry. *Diabetes Care* 38 (6): 971-8.
- Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. 2010. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst 1. Rev* <https://doi.org/10.1002/14651858>. CD005103.pub2.
- Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojzadeh M. 2020. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect* 10 (2): 98–115.
- Moghissi E, Ismail-Beigi F, Devine RC. 2013. Hypoglycemia: minimizing its impact in type 2 diabetes. *Endocr Pract* 19 (3): 526-35.
- Moltchanova EV, Schreier N, Lammi N, Karvonen M. 2009. Seasonal variation of diagnosis of type 1 diabetes mellitus in children worldwide. *Diab Med* 26 (7): 673-8.
- Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. 2010. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 1 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 47 (1): 77-81.
- Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, Dejager S, Renard E, Molinari N, Owens DR. 2017. Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes. *Diabetes Care* 40 (7): 832–38.
- Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. 2006. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 295 (4): 1681-87.
- Mooy JM, Grootenhuys PA, de Vries H, Valkenburg HA, Bouter LM, Kostense PJ. 1995. Prevalence and determinants of glucose intolerance in a Dutch caucasian population. The Hoorn Study. *Diabetes* 18 (9): 1270-73.
- Nancy MD, Ramesh M, Nalini M, Gouthami A. 2013. A detailed review on the mechanisms involved in chronic stages of type II diabetic complications. *Int J Phytopharmacol* 4: 60-73.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. 2005. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353 (25): 2643-53.

- Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. 2008. A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 31 (8): 1473-78.
- National Kidney Foundation. 2013. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 3 (1): 1-150.
- Ng SM, Katkat N, Day H, Hubbard R, Quinn M, Finnigan L. 2022. Real-world prospective observational single-centre study: Hybrid closed loop improves HbA1c, time-in-range and quality of life for children, young people and their carers. *Diabet Med* 39 (7): e14863.
- NICE. (National Institute for Health and Care Excellence). 2008. *Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus*. Accessed September 18, 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta151/resources/continuous-subcutaneous-insulin-infusion-for-the-treatment-of-diabetes-mellitus-pdf-82598309704645>.
- Nielsen JK, Gravholt CH, Djurhuus CB, Brandt D, Becker J, Heinemann L, Christiansen JS. 2007. Continuous subcutaneous glucose monitoring shows a close correlation between mean glucose and time spent in hyperglycemia and Hemoglobin A1c. *J Diabetes Sci Technol* 1 (6): 857-63.
- Nishimura R, LaPorte RE, Dorman JS, Tajima N, Becker D, Orchard TJ. 2001. Mortality trends in type 1 diabetes. The Allegheny County (Pennsylvania) Registry 1965–1999. *Diabetes care* 24 (5): 823-27.
- Norwegian Institute of Public Health. 2017. *FreeStyle Libre flash glucose self-monitoring system: a single-technology assessment*. Accessed September 03, 2020. <https://www.fhi.no/en/publ/2017/freestyle-libre-systemet-for-egenmaling-av-blodsukker-en-hurtigmetodevurder/>.
- O'Bryan GT, Hostetter TH. 1997. The renal hemodynamic basis of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 17 (2): 93-100.
- O'Connell M, Donath S, O'Neal DN, Colman PG, Ambler GR, Jones TW, Davis EA, Cameron FJ. 2009. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 52 (7): 1250-57.
- Ogawa A, Hayashi A, Kishihara E, Yoshino S, Takeuchi A, Shichiri M. 2012. New indices for predicting glycaemic variability. *Plos One* 7 (9): 1-6. e46517.
- Opipari-Arrigan L, Fredericks EM, Burkhart N, Dale L, Hodge M, Foster C. 2007. Continuous subcutaneous insulin infusion benefits quality of life in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 8 (6): 377-83.
- Orr CJ, Hopman W, Yen JL, Houlden RL. 2015. Long-term efficacy of insulin pump therapy on glycaemic control in adults with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther*. 17 (1): 49-54.

- Palylyk-Colwell E, Ford C. 2016. *Flash glucose monitoring sistem for diabetes*. In: CADTH Issues in Emerging Health Technologies. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 158.
- Paris I, Henry C, Pirard F, Gerard A-C, Colin IM. 2018. The new FreeStyle libre flash glucose monitoring system improves the glycaemic control in a cohort of people with type 1 diabetes followed in real-life conditions over a period of one year. *Endocrinol Diabetes Metab* 1 (3): e00023.
- Paschou SA, Petsiou A, Chatzigianni K, Tsatsoulis A, Papadopoulos GK. 2014. Type 1 diabetes as an autoimmune disease: the evidence. *Diabetologia* 57 (7): 1500-1.
- Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. 2018. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocrine Connections* 7 (1): R38-46.
- Pasquel FJ, Umpierrez GE. 2014. Hyperosmolar hyperglycemic state: a historic review of the clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Diabetes Care* 37 (11): 3124-31.
- Patoulas D, Imprialos K, Stavropoulos K, Athyros V, Doumas M. 2018. SGLT-2 Inhibitors in Type 1 Diabetes Mellitus: A Comprehensive Review of the Literature. *Current Clinical Pharmacology* 13 (4): 261-72.
- Patterson CC, Dahlquist GG, Gyurus E, Green A, Soltesz G. 2009. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989–2003 and predicted new cases 2005–20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 373 (9680): 2027-33.
- Pease A, E Zomer, D Liew, Lo C, Earnest A, Zoungas S. 2020. Cost-effectiveness of health technologies in adults with type 1 diabetes: a systematic review and narrative synthesis. *Systematic Reviews* 9 (1): 171.
- Penckofer S, Quinn L, Byrn M, Ferrans C, Miller M, Strange P. 2012. Does glycemic variability impact mood and quality of life? *Diabetes Technol Ther* 14 (4): 303-10.
- Pendsey S. 2010. Understanding diabetic foot. *Int J Diabetes Dev Ctries* 30 (2): 75-9.
- Pešić M, Živić S, Radenković S, Velojić M, Dimić D, Antić A. 2007. Poređenje bazalnog insulina glargine i NPH insulina kod obolelih od dijabetesa tipa 1 na konvencionalnoj intenziviranoj insulinskoj terapiji. *Vojnosanit Pregl* 64 (4): 247-52.
- Peters A, Laffel L. (urednici). 2013. *American Diabetes Association/JDRF Type 1 Diabetes Sourcebook*. Alexandria, VA: American Diabetes Association.
- Peters AL, Ahmann AJ, Battelino T, Evert A, Hirsch IB, Murad MH, Winter WE, Wolpert H. 2016. Diabetes technology-continuous subcutaneous insulin infusion therapy and continuous glucose monitoring in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 101 (11): 3922-37.

- Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, Brouwers MCGJ, Greenlaw N, Tillin T, Hramiak I, Hughes AD, Jenkins AJ, Klein BEK, Klein R, Ooi TC, Rossing P, Stehouwer CDA, Sattar N, Colhoun HM; REMOVAL Study Group. 2017. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5 (8): 597-609.
- Pickup JC, Kidd J, Burmiston S, Yemane N. 2006. Determinants of glycaemic control in type 1 diabetes during intensified therapy with multiple daily insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion: importance of blood glucose variability. *Diabetes Metab Res Rev*. 22 (3): 232-37.
- Pickup JC. 2006. Are insulin pumps underutilized in type 1 diabetes? Yes. *Diabetes Care* 29 (6): 1449-52.
- Pickup JC, Sutton AJ. 2008. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 25 (7): 765-74.
- Piona C, Ventrici C, Marcovecchio L, Chiarelli F, Maffei C, Bonfanti R, Rabbone I. 2021. Long-term complications of type 1 diabetes: what do we know and what do we need to understand? *Minerva Pediatr* 73(6): 504-522.
- Porcellati F, Di Mauro S, Mazzieri A, Scamporrino A, Filippello A, De Fano M, Fanelli CG, Purrello F, Malaguarnera R, Piro S. 2021. Glucagon as a Therapeutic Approach to Severe Hypoglycemia: After 100 Years, Is It Still the Antidote of Insulin? *Biomolecules* 11 (9): 1281.
- Prieto-Tenreiro A, Taibo-Villar R, Pazos-Couselo M, González-Rodríguez M, Casanueva F, García-López JM. 2012. Benefits of subcutaneous continuous insulin infusion in type 1 diabetic patients with high glycaemic variability. *Endocrinol Nutr* 59 (4): 246-53.
- Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, Williamson JD, Lazar RM, Cukierman-Yaffe T, Seaquist ER, Ismail-Beigi F, Sullivan MD, Lovato LC, Bergenstal RM, Gerstein HC; ACCORD Group of Investigators; ACCORD-MIND Investigators. 2012. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care* 35 (4): 787-93.
- Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A. 2003. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes*. 52 (11): 2795-804.
- Quinn L. 2001. Diabetes emergencies in the patient with type 2 diabetes. *Nurs Clin North Am* 36 (2): 341-60.
- Radojković D, Radenković S, Ćirić V, Radojković M, Pešić Stanković J, Ćurković S, Kostić, S. 2022. Metabolic parameters in type 2 diabetic patients with positive Candida cultures. *Endocrine Abstracts* 81 P250 | DOI: 10.1530/endoabs.81.P250.

- Radojković D, Tibaldi, J, Haldrup S, Sandberg V, Wolden ML, Rodbard HW. 2018. Procena kliničkih ishoda delotvornosti insulin degludek u realnoj medicinskoj praksi (CONFIRM) – studija poređenja efektivnosti insulina degludek i insulina glargin 300 j kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 koji ranije nisu primali insulin. *Šesti kongres endokrinologa Srbije sa međunarodnim učešćem, Beograd, Zbornik sažetaka, 133.*
- Ramana KV, Friedrich B, Tammali R, West MB, Bhatnagar A, Srivastava SK. 2005. Requirement of aldose reductase for the hyperglycemic activation of protein kinase C and formation of diacylglycerol in vascular smooth muscle cells. *Diabetes* 54(3): 818-29.
- Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM. 2007. Arguing for the motion: yes, RAGE is a receptor for advanced glycation-end products. *Mol Nutr Food Res* 51(9): 1111-15.
- Rawlings AM, Sharrett AR, Mosley TH, Ballew SH, Deal JA, Selvin E. 2017. Glucose Peaks and the Risk of Dementia and 20-Year Cognitive Decline. *Diabetes Care* 40(7):879–886.
- Rawshani A, Rawshani A, Sattar N, Franzen S, McGuire, DK Eliasson B, Svensson A, Zethelius B, Miftaraj M, Rosengren A, Gudbjörnsdóttir S. 2019. Relative Prognostic Importance and Optimal Levels of Risk Factors for Mortality and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*, 139(16):1900-12.
- Rawshani A, Sattar A, Franzen S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson A, Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S. 2018. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 392(10146): 477-486.
- Raz I, Wilson PWF, Strojek K, Kovalska I, Bozиков V, Gitt AK, Jermendy G, Campaigne B, Kerr L, Milicevic Z, Jacober SJ. 2009. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 32(3): 381-86.
- Razavi Nematollahi L, Kitabchi AE, Stentz FB, Wan JY, Larijani BA, Mohajer Tehrani M, Gozashti MH, Omidfar K, Taheri E. 2009. Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects. *Metabolism* 58(4): 443-48.
- Reda E, Von Reitzenstein A, Dunn P. 2007. Metabolic control with insulin pump therapy: the Waikato experience. *N Z Med J* 120 (1248): U2401.
- Reddy M, Godsland IF, Barnard KD, Herrero P, Georgiou P, Thomson H, Johnston DG, Oliver NS. 2016. Glycemic Variability and Its Impact on Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 10 (1): 60-66.
- Redondo MJ, Rewers M, Yu L, Garg S, Pilcher CC, Elliott RB, Eisenbarth GS. 1999. Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twin, dizygotic twin, and non-twin siblings of patients with type 1 diabetes: prospective twin study. *BMJ* 318: 698.

- REPOSE Study Group. 2017. 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* 356: j1285.
- Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Lalić NM, Zamaklar, M, Pudar G, Kocić, R, Antić S, Pešić M, Stokić E, Tešić D, Zdravković D, Sajić S, Kostić N, Đukić A, Jotić A, Lalić K, Miljuš D, Negovanović V. Đurić-Pejović B. 2012. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje diabetes mellitusa. Beograd, Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije.
- Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, Walravens P, Roback M, Rewers M, Hamman RF, Klingensmith G. 2002. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 287 (19): 2511-8.
- Rewers A, Klingensmith G, Davis C, Petitti DB, Pihoker C, Rodriguez B, Schwartz D, Imperatore G, Williams D, Dolan L, Mayer-Davis E, Dabelea D. 2005. Diabetes ketoacidosis at onset of diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study (Abstract). *Diabetes* 54 (1): A63-4.
- Rewers, A. 2018. Acute Metabolic Complications in Diabetes. in Diabetes in America. 3rd edition. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); Chapter 17.
- Riddlesworth T, Price D, Cohen N, Beck RW. 2017. Hypoglycemic event frequency and the effect of continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes using multiple daily insulin injections. *Diabetes Ther* 8 (4): 947-51.
- Riemsma R, Corro Ramos I, Birnie R, Büyükkaramikli N, Armstrong N, Ryder S, Duffy S, Worthy G, Al M, Severens J, Kleijnen, J. 2016. Integrated sensor-augmented pump therapy systems for managing blood glucose levels (The MiniMed Paradigm Veo System and the Vibe and G4 PLATINUM CGM system), a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 20 (17): 1-252.
- Riso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A. 2001. Intermittant high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Metab* 281(5): E924-E930.
- Ritholz MD, Smaldone A, Lee J, Castillo A, Wolpert H, Weinger K. 2007. Perceptions of psychosocial factors and the insulin pump. *Diabetes Care* 30 (3): 549-54.
- Robertson RP, Davis C, Larsen J, Stratta R. 2006. Pancreas and islet transplantation in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 29 (4): 935.
- Rodbard D. 2012. The challenges of measuring glycemic variability. *J Diabetes Sci Technol* 6 (3): 712-5.
- Rodrigues MLC, Motta MEFA. 2012. Mechanisms and factors associated with gastrointestinal symptoms in patients with diabetes mellitus. *J Pediatr* 88 (1): 17-24.

- Rosenthal MJ, Fajardo M, Gilmore S, Morley JE, Nabiloff BD. 1998. Hospitalization and mortality of diabetes in older adults: a three-year prospective study. *Diabetes Care* 21(2): 231-5.
- Rowe RE, Leech NJ, Nepom GT, McCulloch DK. 1994. High genetic risk for IDDM in the Pacific Northwest. First report from the Washington State Diabetes Prediction Study. *Diabetes* 43 (1): 87-94.
- Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, Franek E, Heller SR, Mathieu C, Philis-Tsimikas A, Rose L, Woo VC, Østerskov AB, Graungaard T, Bergenstal RM. 2017. 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, randomised, parallel group trial (onset 1). *Diabetes Care* 40 (7): 943-50.
- Ryan EA, Shandro T, Green K, Paty BW, Senior PA, Bigam D, Shapiro AM, Vantyghem MC. 2004. Assessment of the severity of hypoglycemia and glycemic lability in type 1 diabetic subjects undergoing islet transplantation. *Diabetes* 53 (4): 955-62.
- Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpenter E. 2003. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2 CD002967.
- Sartore G, Chilelli NC, Burlina S, Di Stefano P, Piarulli F, Fedele D, Mosca A, Lapolla A. 2012. The importance of HbA1c and glucose variability in patients with type 1 and type 2 diabetes: outcome of continuous glucose monitoring (CGM). *Acta Diabetol* 49 (1): S153-60.
- Scott ES, McGrath RT, Januszewski AS, Calandro D, Hardikar AA, O'Neal DN, Fulcher G, Jenkins AJ. 2019. HbA1c variability in adults with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy compared to multiple daily injection (MDI) treatment. *BMJ Open* 9 (12): e033059. doi:10.1136/.
- Scott SN, Fontana FY, Züger T, Laimer M, Stettler C. 2020. Use and perception of telemedicine in people with Type 1 Diabetes during the COVID-19 pandemic- Results of a Global Survey. *Endocrinol Diab Metab.* 4 (1): e00180DOI: 10.1002/edm2.180.
- Selvin E, Rawlings AM, Grams M, Klein R, Steffes M, Coresh J. 2014. Association of 1,5-anhydroglucitol with diabetes and microvascular conditions. *Clin Chem* 60 (11): 1409-18.
- Semba RD, Huang H, Luty GA, Eyk JE, Hart GW. 2014. The role of OGlcnAc signaling in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Proteomics Clin Appl* 8 (3-4): 218-31.
- Seok H, Huh JH, Kim HM, Lee BW, Kang ES, Lee HC, Cha BS. 2015. 1,5-Anhydroglucitol as a useful marker for assessing short-term glycemic excursions in type 1 diabetes. *Diabetes Metab J* 39 (2): 164-70.



- Sequeira PA, Montoya L, Ruelas V, Xing D, Chen V, Beck R, Peters AL. 2013. Continuous glucose monitoring pilot in low-income type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther* 15(10): 855-58.
- Service FJ. 2013. Glucose Variability. *Diabetes* 62(5): 1398-1404.
- Sherr JL, Cengiz E, Palerm CC, Clark B, Kurtz N, Roy A, Carria L, Cantwell M, Tamborlane WV, Weinzimer SA. 2013. Reduced hypoglycemia and increased time in target using closed-loop insulin delivery during nights with or without antecedent afternoon exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 36(10): 2909-14.
- Shields BM, Shepherd M, Hudson M, McDonald TJ, Colclough K, Peters J, Knight B, Hyde C, Ellard S, Pearson ER, Hattersley AT; UNITED study team. 2017. Population-based assessment of a biomarker-based screening pathway to aid diagnosis of monogenic diabetes in young-onset patients. *Diabetes Care* 40 (8):1017–1025.
- Singh VP, Bali A, Singh N, Jaggi AS. 2014. Advanced glycation end products and diabetic complications. *Korean J Physiol Pharmacol* 18 (1): 1-14.
- Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, Groop PH, Handelsman Y, Insel RA, Mathieu C, McElvaine AT, Palmer JP, Pugliese A, Schatz DA, Sosenko JM, Wilding JP, Ratner RE. 2017. Differentiation of diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes* 66 (2): 241-55.
- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS. 2009. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the ADA and a scientific statement of the ACC Foundation and the AHA. *Diabetes Care* 32 (1): 187-92.
- Šoupal J, Petruželková L, Grunberger G, Hásková A, Flekač M, Matoulek M, Mikeš O, Pelcl T, Škrha J Jr, Horová E, Škrha J, Parkin CG, Svačina Š, Prázný M. 2020. Glycemic Outcomes in Adults With T1D Are Impacted More by Continuous Glucose Monitoring Than by Insulin Delivery Method: 3 Years of Follow-Up From the COMISAIR Study. *Diabetes Care* 43 (1): 37-43.
- Sovik O, Thordarson H. 1999. Dead-in-bed syndrome in young diabetic patients. *Diabetes Care* 22 (12): B40-42.
- Speight J, Holmes-Truscott E, Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E, Tan HK, Bowes A, Kerr D, Flanagan D, Heller SR, Evans ML, Shaw JAM. 2019. Satisfaction with the Use of Different Technologies for Insulin Delivery and Glucose Monitoring Among Adults with Long-Standing Type 1 Diabetes and Problematic Hypoglycemia: 2-Year Follow-Up in the HypoCOMPaSS Randomized Clinical Trial. *Diabetes Technol Ther* 21 (11): 619-26.
- Speight J, Reaney MD, Barnard KD. 2009. Not all roads lead to Rome—a review of quality of life measurement in adults with diabetes. *Diabet Med* 26 (4): 315-27.

- Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, Rawshani A, Eeg-Olofsson K, Svensson AM, Zethelius B, Avdic T, Landin-Olsson M, Jendle J, Gudbjörnsdóttir S; Swedish National Diabetes Register. 2015. Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18 168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ* 350: h3234.
- Stirban A, Rösen P, Tschoepe D. 2008. Complications of type 1 diabetes: new molecular findings. *Mount Sinai J Med* 75 (4): 328-51.
- Størling J, Pociot F. 2017. Type 1 diabetes candidate genes linked to pancreatic islet cell inflammation and beta-cell apoptosis. *Genes* 8 (2): e72.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. 2000. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321 (7258): 405-412.
- Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. 2005. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 365 (9467): 1333-46.
- Suh S, Joung JY, Jin SM, Kim MY, Bae JC, Park HD, Lee MS, Lee MK, Kim JH. 2014. Strong correlation between glycaemic variability and total glucose exposure in type 2 diabetes is limited to subjects with satisfactory glycaemic control. *Diabetes Metab* 40 (4): 272-7.
- Sundberg F, Barnard K, Cato A, de Beaufort C, DiMeglio LA, Dooley G, Hershey T, Hitchcock J, Jain V, Weissberg-Benchell J, Rami-Merhar B, Smart CE, Hanas R. 2017. ISPAD Guidelines. Managing diabetes in preschool children. *Pediatr Diabetes* 18 (7): 499-517.
- Svoren BM, Volkening LK, Butler DA, Moreland EC, Anderson BJ, Laffel LM. 2007. Temporal trends in the treatment of pediatric type 1 diabetes and impact on acute outcomes. *J Pediatr* 150 (3): 279-85.
- Szypowska A, Schwandt A, Svensson J, Shalitin S, Cardona-Hernandez R, Forsander G, Sundberg F, De Beaufort C, Maahs D, Maffei C, O'Riordan SM, Krisane ID, Scharf M, Castro S, Konstantinova M, Obermannova B, Casteels K, Gökşen D, Galhardo J, Kanaka-Gantenbein C, Rami-Merhar B, Madacsy L; SWEET Study Group. 2016. SWEET Study Group. Insulin pump therapy in children with type 1 diabetes: analysis of data from the SWEET registry. *Pediatr Diabetes* 17 (23): 38-45.
- Tahergorabi Z, Khazaei M. 2012. Imbalance of angiogenesis in diabetic complications: the mechanisms. *Int J Prev Med* 3 (12): 827-38.
- Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, Clemons R, Fiallo-Scharer R, Fox LA, Gilliam LK, Hirsch IB, Huang ES, Kollman C, Kowalski AJ, Laffel L, Lawrence JM, Lee J, Mauras N, O'Grady M, Ruedy KJ, Tansey M, Tsalikian E, Weinzimer S, Wilson DM, Wolpert H, Wysocki T, Xing D. 2008. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 359 (4): 1464-76.

- Taylor SI, Blau JE, Rother KI. 2015. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 100 (8): 2849-52.
- The DCCT Research Group. 1991. Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Med* 90 (4): 450-59.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 1998. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 128 (7): 517-23.
- The International Hypoglycaemia Study Group. 2017. 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. *Diabetologia* 60 (1): 3-6.
- The International Hypoglycaemia Study Group. 2019. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 7 (5): 385-96.
- Thomakos P, Mitrakou A, Kepaptsoglou O, Taraoune I, Barreto C, Zoupas CS. 2021. The Predictive Low Glucose Management System in Prevention of Clinically Significant Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. A Preliminary Study Identifying the Most Common Events Leading Up to Hypoglycemia During Insulin Pump Therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 129 (5): 385-389. doi: 10.1055/a-0889-7598.
- Thomas NJ, Lynam AL, Hill AV, Weedon MN, Shields BM, Oram RA, McDonald TJ, Hattersley AT, Jones AG. 2019. Type 1 diabetes defined by severe insulin deficiency occurs after 30 years of age and is commonly treated as type 2 diabetes. *Diabetologia* 62 (7): 1167-172.
- Thomas NJ, Walkey HC, Kaur A, Misra S, Oliver NS, Colclough K, Weedon MN, Desmond GJ, Hattersley AT, Patel KA. 2021. The absence of islet autoantibodies in clinically diagnosed older-adult onset type 1 diabetes suggests an alternative pathology, advocating for routine testing in this age group. *medRxiv*. DOI: 10.1101/2021.03.22.21252507.
- True MW. 2009. Circulating biomarkers of glycemia in diabetes management and implications for personalized medicine. *J Diabetes Sci Technol* 3 (4): 743-7.
- Tsalikian E, Fox L, Weinzimer S, Buckingham B, White NH, Beck R, Kollman C, Xing D, Ruedy K; Diabetes Research in Children Network Study Group. 2012. Feasibility of prolonged continuous glucose monitoring in toddlers with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 13 (4): 301-7.
- Tseng CL, Soroka O, Maney M, Aron DC, Pogach LM. 2014. Assessing potential glycemic overtreatment in persons at hypoglycemic risk. *JAMA Intern Med* 174 (2): 259-68.
- Tumminia A, Crimi S, Sciacca L, Buscema M, Frittitta L, Squatrito S, Vigneri R, Tomaselli L.. 2015. Efficacy of real-time continuous glucose monitoring on glycaemic control and

- glucose variability in type 1 diabetic patients treated with either insulin pumps or multiple insulin injection therapy: a randomized controlled crossover trial. *Diabetes Metab Res Rev* 31 (1): 61-8.
- U.K. Prospective Diabetes Study Group. Turner R, Cull C, Stratton I, Manley S, Kohner E, Matthews D, Haw N, Levy J, Holman R. 1995. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 44 (11): 1249-58.
- UK Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 33. 1998. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 352 (9131): 837-53.
- UK Prospective Diabetes Study Group. UKPDS 38. 1998. Tight blood pressure control, and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 317 7160): 703-13.
- Vallon V, Blantz RC, Thomson S. 2003. Glomerular hyperfiltration and the salt paradox in early (corrected) type 1 diabetes mellitus: a tubulo-centric view. *J Am Soc Nephrol* 14 (2): 530-37. cited in: Vázquez-Cruz B, Rangel-Veladiz J, Segura-Cobos D, López-Sánchez P, Ibarra-Barajas M, Amato D. 2013. Effect of Cyclooxygenase-2 Blockade on Renal Hypertrophy Development during Early Diabetes Mellitus. *Pharmacology & Pharmacy*: 4 (3).
- van Beers CAJ, Caris MG, DeVries JH, Serné EH. 2018. The relation between HbA1c and hypoglycemia revisited; a secondary analysis from an intervention trial in patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycemia. *Journal of Diabetes and its Complications*. 32 (1): 100-3.
- van Beers CAJ, DeVries JH, Kleijer SJ, Smits MM, Geelhoed-Duijvestijn PH, Kramer MH, Diamant M, Snoek FJ, Serné EH. 2016. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 4 (11): 893-902.
- Van Den Boom L, Karges B, Auzanneau B, Rami-Merhar B, Lilienthal E, von Sengbusch S, Datz N, Schröder C, Kapellen T, Laimer M, Schmid SM, Müller H, Wolf J, Holl RW. 2019. Temporal Trends and Contemporary Use of Insulin Pump Therapy and Glucose Monitoring Among Children, Adolescents, and Adults With Type 1 Diabetes Between 1995 and 2017. *Diabetes Care* 42 (11): 2050-56.
- van der Heide V, Jangra S, Cohen P, Rathnasinghe R, Aslam S, Aydillo T, Geanon D, Handler D, Kelley G, Lee B, Rahman A, Dawson T, Qi J, D'Souza D, Kim-Schulze S, Panzer JK, Caicedo A, Kusmartseva I, Posgai AL, Atkinson MA, Albrecht RA, García-Sastre A, Rosenberg BR, Schotsaert M, Homann D. 2022. Limited extent and consequences of pancreatic SARS-CoV-2 infection. *Cell Rep*. 38 (11): 110508.

- Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson RA, Chase HP, Eisenbarth GS. 1996. Prediction of type I diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 45 (7): 926-33.
- Vergier J, Samper M, Dalla-Vale F, Ventura V, Baucher F, Joubert F, Pons C, De Oliveira M, Salet R, Faure-Galon N, Adiceam P, Baechler-Sadoul E, Epstein S, Simonin G, Reynaud R. 2019. Evaluation of flash glucose monitoring after long-term use: a pediatric survey. *Prim Care Diabetes* 13 (1): 63-70.
- Vigersky RA, McMahon C. 2019. The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 21 (2): 81-5.
- Vinals C, Quiros C, Gimenez M, Conget I. 2019. Real-Life Management and Effectiveness of Insulin Pump with or Without Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Therapy* 10 (3): 929-36.
- Vincent AM, Perrone L, Sullivan KA, Backus C, Sastry AM, Lastoskie C, Feldman EL. 2007. Receptor for advanced glycation-end products activation injures primary sensory neurons via oxidative stress. *Endocrinol* 148 (2): 548-58.
- Wagner JA, Abbott G, Lett S. 2004. Age related differences in individual quality of life domains in youth with type 1 diabetes. *Health Qual Life Outcomes* 2: 54.
- Waldfoege JM, Nesbit SA, Dy SM, Sharma R, Zhang A, Wilson LM, Bennett WL, Yeh HC, Chelladurai Y, Feldman D, Robinson KA. 2017. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: a systematic review. *Neurology* 88 (20): 1958-67.
- Wang W, Liu H, Xiao S, Liu S, Li X, Yu P. 2017. Effects of insulin plus glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) in treating type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Ther* 8 (4): 727-38.
- Weinstock RS, DuBose SN, Bergenstal RM, Chaytor NS, Peterson C, Olson BA, Munshi MN, Perrin AJ, Miller KM, Beck RW, Liljenquist DR, Aleppo G, Buse JB, Kruger D, Bhargava A, Goland RS, Edelen RC, Pratley RE, Peters AL, Rodriguez H, Ahmann AJ, Lock JP, Garg SK, Rickels MR, Hirsch IB; T1D Exchange Severe Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes Study Group. 2016. Risk Factors Associated With Severe Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 39 (4): 603-10.
- Weisman A, Bai JW, Cardinez M, Kramer CK, Perkins BA. 2017. Effect of artificial pancreas systems on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis of outpatient randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5 (7): 501-12.
- Wheeler BJ, Heels K, Donaghue KC, Reith DM, Ambler GR. 2014. Insulin pump-associated adverse events in children and adolescents - prospective study. *Diabetes Technol Ther* 16 (9): 558-62.

- Wójcicki JM. 1995. "J"- index. A new proposition of the assessment of current glucose control in diabetic patients. *Horm Metab Res* 27 (1): 41-2.
- Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V, Lee WW, Mungai LN, Rosenbloom AL, Sperling MA, Hanas R. 2014. International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes* 15 (20): 154-79.
- Wong JC, Boyle C, DiMeglio LA, Mastrandrea LD, Abel KL, Cengiz E, Cemeroglu PA, Aleppo G, Largay JF, Foster NC, Beck RW, Adi S. 2017. T1D Exchange Clinic Network. Evaluation of pump discontinuation and associated factors in the T1D Exchange clinic registry. *J Diabetes Sci Technol* 11 (2): 224-32.
- Wong JC, Foster NC, Maahs DM, Raghinaru D, Bergenstal RM, Ahmann AJ, Peters AL, Bode BW, Aleppo G, Hirsch IB, Kleis L, Chase HP, DuBose SN, Miller KM, Beck RW, Adi S. 2014. Real-time continuous glucose monitoring among participants in the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care* 37 (10): 2702-09.
- Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. 2005. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 28 (5): 1245-49.
- World Health Organisation. 1997. *WHOQOL measuring quality of life*. Geneva: WHO.
- World Health Organization. 2014. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diab Res Clin Pract* 103 (3): 341-63.
- World Health Organization. 2016. *Global Report on Diabetes*. Geneva: WHO.
- World Health Organization. 2019. *Classification of Diabetes Mellitus*. Geneva: WHO.
- Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, Landau Z, Ganz T, Yanuv I, Rozenberg A, Karp M, Ish-Shalom M, Singer J, Wainstein J, Raz I. 2019. Effect of flash glucose monitoring technology on glycemic control and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 42 (7): 1178-84.
- Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, Wilson LM, Haberl EB, Brick J, Bass EB, Golden SH. 2012. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med* 157 (5): 336-47.
- Yoon KH, Lee JH, Kim JW, Cho JH, Choi YH, Ko SH, Zimmet P, Son HY. 2006. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet* 368 (9548): 1681-88.
- Zabeen B, Craig ME, Virk SA, Pryke A, Chan AK, Cho YH, Benitez-Aguirre PZ, Hing S, Donaghue KC. 2016. Insulin pump therapy is associated with lower rates of retinopathy and peripheral nerve abnormality. *PLoS One* 11 (4): e0153033.

- Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J, Holl R. 2011. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 12 (1): 11-7.
- Zimmet PZ, Tuomi T, Mackay IR, Rowley MJ, Knowles W, Cohen M, Lang DA. 1994. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med* 11 (3): 299-303.
- Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, Arima H, Monaghan H, Joshi R, Colagiuri S, Cooper ME, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Lisheng L, Mancia G, Marre M, Matthews DR, Mogensen CE, Perkovic V, Poulter N, Rodgers A, Williams B, MacMahon S, Patel A, Woodward M. 2014. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 371 (15): 1392- 1406.
- Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, Woodward M, Ninomiya T, Neal B, MacMahon S, Grobbee DE, Kengne AP, Marre M, Heller S. 2010. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 363 (15): 1410-18.

## Biografija autora

Opšti podaci	
Ime i prezime	<b>Vojislav Ćirić</b>
Datum i mesto rođenja	19. februar 1979, Niš, Srbija
Adresa stalnog boravka	Homoljska 5, Niš
E-pošta	ciricv@yahoo.com
Obrazovanje	
Osnovne studije	Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, 1998-2004, prosečna ocena 10,0, zvanje- doktor medicine
Poslediplomske studije	Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, poslediplomske magistarske studije, 2004-2009, prosečna ocena 10, zvanje- magistar medicinskih nauka, oblast endokrinologija
Doktorske studije	Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Doktorske akademske studije iz oblasti medicinskih nauka, 2017-
Specijalističke studije	Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, 2009-2014, zvanje- specijalista interne medicine
Radno iskustvo	
Asistent za UNO Interna medicina Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu	2018-
Lekar na Klinici za endokrinologiju UKC Niš	2008- 2014
Lekar specijalista na Klinici za endokrinologiju UKC Niš	2014-
Ostalo	
GCP iskustvo	Angažovan kao koistraživač u kliničkim studijama II, III, IV faze, 2008-
Članstvo u stručnim organizacijama	EASD, SLD
Lekarska komora Srbije	Br. Licence 303859
Reference	53



## IZJAVA O AUTORSTVU

Izjavljujem da je doktorska disertacija, pod naslovom

**Kontinuirani glukozni monitoring u proceni glikemijske varijabilnosti kod pacijenata sa dijabetesom tipa 1**

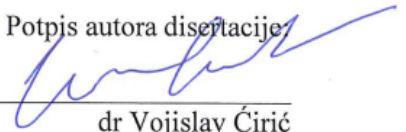
koja je odbranjena na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Nišu:

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada;
- da ovu disertaciju, ni u celini, niti u delovima, nisam prijavljivao/la na drugim fakultetima, niti univerzitetima;
- da nisam povredio autorska prava, niti zloupotrebio intelektualnu svojinu drugih lica.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci, koji su u vezi sa autorstvom i dobijanjem akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada, i to u katalogu Biblioteke, Digitalnom repozitorijumu Univerziteta u Nišu, kao i u publikacijama Univerziteta u Nišu.

U Nišu, \_\_\_\_\_

Potpis autora disertacije



\_\_\_\_\_  
dr Vojislav Ćirić

**IZJAVA O ISTOVETNOSTI ŠTAMPANOG I ELEKTRONSKOG OBLIKA  
DOKTORSKE DISERTACIJE**

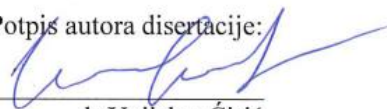
Naslov disertacije:

**Kontinuirani glukozni monitoring u proceni glikemijske varijabilnosti kod pacijenata  
sa dijabetesom tipa 1**

Izjavljujem da je elektronski oblik moje doktorske disertacije, koju sam predao za unošenje u **Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu**, istovetan štampanom obliku.

U Nišu, \_\_\_\_\_

Potpis autora disertacije:



\_\_\_\_\_  
dr Vojislav Ćirić

## IZJAVA O KORIŠĆENJU

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Nikola Tesla“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu unese moju doktorsku disertaciju, pod naslovom:

### **Kontinuirani glukozni monitoring u proceni glikemijske varijabilnosti kod pacijenata sa dijabetesom tipa 1**

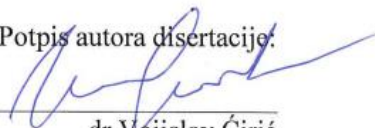
Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom obliku, pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju, unetu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Nišu, mogu koristiti svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons), za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo (CC BY)
2. Autorstvo – nekomercijalno (CC BY-NC)
- 3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerađe (CC BY-NC-ND)**
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima (CC BY-NC-SA)
5. Autorstvo – bez prerađe (CC BY-ND)
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima (CC BY-SA)

U Nišu, \_\_\_\_\_

Potpis autora disertacije:

  
\_\_\_\_\_  
dr Vojislav Ćirić