

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Dragana V. Popović

**UTICAJ NIVOVA INSULINEMIJE I
INSULINSKE REZISTENCIJE NA
PROMENU KARDIOVASKULARNIH
FAKTORA RIZIKA U TOKU AKUTNIH
HIPERGLIKEMIJSKIH KOMPLIKACIJA
U DIJABETESU**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Beograd, 2018

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

DRAGANA V. POPOVIĆ

**THE EFFECTS OF THE BASAL INSULIN
LEVEL AND INSULIN RESISTANCE ON
THE CHANGE OF CARDIOVASCULAR
RISK FACTORS DURING ACUTE
HYPERGLYCEMIA COMPLICATIONS IN
DIABETES**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2018

MENTOR: Akademik Nebojša M. Lalić – Internista endokrinolog, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, redovni član SANU

ČLANOVI KOMISIJE:

1. **Prof. dr Aleksandra Jotić**, Internista endokrinolog, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
2. **Prof. dr Siniša Pavlović**, Internista kardiolog, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu
3. **Prof. dr Aleksandar Đukić**, Internista endokrinolog, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Kragujevcu

Želim da se zahvalim:

- *Mentoru Akademiku Nebojši M. Laliću na izuzetnoj podršci, stručnim savetima i pomoći u izradi teze*
- *Prof. dr sc. Aleksandri Jotić, na svesrdnoj stručnoj pomoći u izradi teze*
- *Asis. dr sc. Tanji Miličić, na pomoći pri razrešenju svih stručnih i tehničkih dilema koje sam imala prilikom izrade teze*
- *Prim. dr sc. Sanji Stanković, direktoru Centra za medicinsku biohemiju KCS na nesebičnoj pomoći prilikom izrade laboratorijskih rezultata*
- *Doc. dr sc. Veljku Jeremiću, Fakultet organizacionih nauka Univerzitet u Beogradu, na dragocenoj pomoći prilikom statističke obrade podataka*
- *Kolegama doktorima, medicinskim sestrama i laborantima Urgentnog Centra KCS koji su mi pomagali prilikom izrade teze*
- *Porodici i prijateljima na razumevanju i podršci u toku izrade teze*

Posvećeno Jovani i Vladi

Uticaj nivoa insulinemije i insulinske rezistencije na promenu kardiovaskularnih faktora rizika u toku akutnih hiperglikemijskih komplikacija u dijabetesu

Rezime

Uvod: Dijabetesna ketoacidoza (DKA) i hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje (HHS) su najozbiljniji akutni metabolički poremećaji u pacijenata sa tipom 1 dijabetesa (T1D) i tipom 2 dijabetesa (T2D). Poznato je da akutna hiperglikemijska stanja povećavaju insulinsku rezistenciju i kardiovaskularni rizik. U tom smislu je cilj našeg istraživanja bio analiza promena markera insulinske rezistencije (bazalne insulinemije i HOMA-IR indeksa) i udruženih inflamatornih (C- reaktivni protein (CRP) i interleukin 6 (IL-6)) i hemostatskih (homocistein) kardiovaskularnih markera rizika u gojaznih i negojaznih pacijenata sa akutnim hiperglikemijskim stanjima, DKA i HHS.

Metode: Istraživanjem je obuhvaćeno 90 ispitanika, od toga 60 pacijenata hospitalizovanih u Metaboličkoj jedinici Urgentnog centra Kliničkog centra Srbije u periodu od godinu dana, pod dijagnozom DKA i HHS. DKA i HHS su bile definisane na osnovu standardnih kriterijuma: nivo glikemije, bikarbonata, anjionskog zjapa i prisustva ketonurije. Kontrolnu grupu činilo je 30 ipitanika. Svi ispitanici su na osnovu indeksa telesne mase, podeljeni u grupe gojaznih i negojaznih. Isključujući kriterijumi su bili infekcija, prisustvo drugog precipitirajućeg faktora DKA i HHS, kao i akutno kardiovaskularno oboljenje. Prema standardnom protokolu je kod svih pacijenata primenjena intravenska insulinska infuzija. Uzorkovana je krv po prijemu i 24 h nakon započinjanja insulinske terapije za određivanje nivoa insulinemije (RIA), lipidnih parametara (enzimskim metodama), CRP, IL6, homocisteina (ELISA) i kontraregulatornih hormona (RIA).

Rezultati: U pacijenata sa DKA, gojaznih i negojaznih, ustanovljeno je smanjenje nivoa insulinske rezistencije, posle razrešenja akutnog hiperglikemijskog stanja u poređenju sa ispoljavanjem DKA, dok u pacijenata sa HHS, gojaznih i negojaznih, nije bilo značajnih promena u nivou insulinske rezistencije nakon rešavanja akutnog hiperglikemijskog stanja. Primena intenzivirane insulinske terapije u pacijenata sa T1D i T2D u akutnim hiperglikemijskim stanjima, ostvarila je povoljan efekat na lipidni profil i kontraregulatorne hormone, kako u gojaznih tako i u negojaznih pacijenata. U pacijenata sa T1D i T2D u DKA i HHS, gojaznih i negojaznih, nivoi inflamatornih i hemostatskih markera kardiovaskularnog rizika su povišeni u vreme ispoljavanja

akutnog hiperglikemijskog stanja. Međutim, nakon razrešavanja akutnih hiperglikemijskih stanja intenziviranom insulinskom terapijom ustanovljen je pad kako inflamatornih tako i hemostatskih markera.

Zaključak: Akutna hiperglikemijska stanja, DKA i HHS, u pacijenata sa T1D i T2D, gojaznih i negojaznih, su povezana sa porastom insulinske rezistencije i vezanih inflamatornih i hemostatskih kardiovaskularnih markera rizika. Istovremeno, normalizacija ovih metaboličkih parametara može se ostvariti primenom intenzivirane insulinske terapije, u čijoj osnovi je i snažan antiinflamatorni efekat insulina.

Ključne reči: akutno hiperglikemijsko stanje, insulinska rezistencija, lipidni parametri, kardiovaskularni markeri rizika

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Endokrinologija

The effects of the basal insulin level and insulin resistance on the change of cardiovascular risk factors during acute hyperglycemia complications in diabetes

Abstract

Background: Acute hyperglycemic crisis (AHC) involving diabetic ketoacidosis (DKA) and hyperosmolar hyperglycemic state (HHS) are the most severe hyperglycemic metabolic impairments in patients with type 1 diabetes (T1D) and type 2 diabetes (T2D). It has been shown that AHS is associated with increased insulin resistance and cardiovascular risk. Therefore, the aim of this study was to analyze the changes in of insulin resistance markers (basal insulin and HOMA index), and related cardiovascular inflammatory (CRP and IL-6) and haemostatic (homocysteine) risk markers in lean and obese patients with AHC.

Methods: Study included 90 participants in total, 60 of them were hospitalized in Metabolic Unit Emergency Centre Clinical centre of Serbia during one year, because of DKA or HHS. DKA and HHS were diagnosed according to standard criteria: level of glycaemia, bicarbonats, anion gap and presence of ketonuria. Control group consisted on 30 subjects. All participants were classified in lean and obese groups according to body mass index. Exclusion criteria were infection, presence of other precipitating factor as well as acute cardiovascular condition (less than 6 months from cardiovascular ischemic event). Intravenous insulin infusion was administered in all patients with DKA and HHS. On admission and 24h after insulin therapy, blood samples were taken in order to determine basal insulin level (RIA), lipid parameters (enzymatic methods), CRP, IL6, homocysteine (ELISA) and contraregulatory hormones (RIA).

Results: In patients with DKA, both obese and lean, insulin resistance decreased after resolving AHC. On the other side, patients with HHS, lean and obese didn't improve insulin sensitivity after resolving AHC. Intensive insulin treatment in patients with T1D and T2D during AHC, had a beneficial effect on lipid parameters and contraregulatory hormones levels, in both lean and obese patients. In all groups of patients, cardiovascular risk markers, inflammatory and haemostatic were increased during AHC. After intensive insulin therapy, inflammatory and haemostatic markers decreased.

Conclusion:Our study confirmed that AHC, which involved DKA and HHS, is associated with increased levels of insulin resistance and related inflammatory and hemostatic cardiovascular risk markers. In addition, the normalization of them can be obtained by intensive insulin therapy, which appears to be based on the strong antiinflammatory effect of insulin.

Key words:acute hyperglycemic crisis, insulin resistance, lipid parameters, cardiovascular risk markers

Scientific area: Medicine

Specific scientific area: Endocrinology

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1 Epidemiologija Dijabetes melitusa	1
1.2 Insulinska rezistencija	1
1.3 Deficit insulina i poremećaj osmolarnosti	5
1.4 Insulin u metabolizmu ugljenih hidrata.....	6
1.5 Insulin u metabolizmu masti	13
1.6 Akutne komplikacije Diabetes mellitusa	18
1.6.1 Dijabetesna ketoacidoza	18
1.6.2 Hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje	22
1.7 Glikozilirani hemoglobin – faktor glikemijske kontrole	25
1.7.1 Lipidni parametri – faktor kardiovaskularnog rizika	27
1.7.2 Lipidi i aterogeneza	29
1.8 Markeri kardiovaskularnog rizika	32
1.8.1 Inflamatorni markeri-citokini.....	32
1.8.2 C- Reaktivni protein.....	35
1.8.3 Hemostatski marker- homocistein	37
1.8.4 Kontraregulatorni hormoni – kortizol i hormon rasta	39
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	43
3. METODI ISTRAŽIVANJA.....	44
3.1. Izbor ispitanika	44

3.2. Dijagnoza akutnog hiperglikemijskog stanja	44
3.3 Dijagnostičke metode	45
3.4 Dizajn istraživanja	46
3.5 Statističke metode	46
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA	47
4.1 Lipidni profil u akutnim hiperglikemijskim stanjima u dijabetesu.	51
4.2 Markeri insulinske rezistencije u akutnim hiperglikemijskim stanjima u dijabetesu.....	54
4.3 Inflamatorni markeri kardiovaskularnog rizika u akutnim hiperglikemijskim Stanjima u dijabetesu.....	56
4.4 Hemostatski marker kardiovaskularnog rizika u akutnim hiperglikemijskim Stanjima u dijabetesu.....	60
4.5 Kontraregulatorni hormoni u akutnim hiperglikemijskim stanjima	62
5. DISKUSIJA	64
6. ZAKLJUČCI.	84
7. LITERATURA	87

1. UVOD

1.1 Epidemiologija Dijabetes melitusa

Prevalenca dijabetesa u svetu se dramatično povećala u poslednje dve decenije i ima tendenciju za daljim širenjem u bliskoj budućnosti. Mada je prevalenca tipa 1 i tipa 2 povećana širom sveta, prevalenca tipa 2 povećaće se brže u budućnosti zbog povećanja gojaznosti i smanjenog nivoa fizičke aktivnosti. Povećan rizik za Dijabetes melitus tip 1 (T1D) veruje se da je povezan sa učestalošću visoko rizičnih HLA alela u etničkim grupama u različitim geografskim područijima.(1-3) Dijabetes melitus je nasledna bolest sa poligenkim poremećajima, sistemska po manifestacijama, a hronična po toku. Karakterišu je poremećaji metabolizma insulina, ugljenih hidrata, masti i belančevina, kao i strukturne i funkcione promene na krvnim sudovima.(6)

1.2 Insulinska rezistencija

U etiopatogenezi T2D važnu ulogu imaju insulinska rezistencija i poremećaj u lučenju insulina. Različiti genetski i metabolički defekti u dejstvu insulina i/ili lučenju dovode do zajedničkog fenotipa hiperglikemije u T2D.(9) Prepoznavanje različitih patogenetskih procesa u T2D ima važan potencijalni terapijski značaj, s obzirom da postoje farmakološki agensi koji deluju na specifične metaboličke poremećaje.(10)

Insulinska rezistencija (IR) je stanje kada postoji prepreka ili poremećaj u ostvarivanju efekata insulina preko insulinskog receptora. Drugim rečima, IR se opisuje kao poremećeni biološki odgovor na insulin i može nastati kao posledica prereceptorskog, receptorskog ili postreceptorskog defekta, usled čega nastaje smanjeno uvođenje glukoze u ćelije, gde se ona može preraditi u energiju ili skladištiti u vidu glikogena. Pod normalnim okolnostima, nakon vezivanja insulina za receptore dolazi do autofosforilacije beta subjedinice našta se nadovezuje fosforilacija nekoliko unutarćelijskih proteina (uključujući i insulin receptorski supstrat-1, IRS-1), koji su snažno povezani sa enzimom fosfatidil-inozitol-3-kinazom (PI3k). Vezivanje insulina za receptor dovodi do značajnog povećanja aktivnosti PI3k što je od ključnog značaja za unutarćelijsko prenošenje signala kako u kardiovaskularnim tako i u drugim insulin-senzitivnim tkivima. Povećanje aktivnosti enzima PI3k dovodi do porasta nivoa azot

oksida (NO), aktivnosti natrijumske pumpe, kalijumskih kanala i senzitivnosti miofilamenata na kalcijum, odnosno vazodilatacije, a rezistencija na dejstva insulina u vaskularnim i drugim insulin-senzitivnim tkivima se može povezati sa smanjenom aktivnošću PI3k.(10).

Na koji način su metabolička i endotelijalna insulinska rezistencija povezane nije još uvek u potpunosti jasno. Smatra se da je endotelijalna disfunkcija direktno povezana sa endotelijalnom insulinskom rezistencijom (primarnom ili sekundarnom). Endotelijalna disfunkcija nastaje kao rezultat uticaja hiperglikemije i drugih faktora rizika koji prate IR. Hiperglikemija u krvi provocira beta ćelije na još veće lučenje insulina. Insulin u normalnoj koncentraciji nije efikasan u snižavanju glukoze u krvi. Zato se izlučuje još više insulina, te postoji hiperinsulinemija, koja obezbeđuje normoglikemiju. Vremenom ovo stanje prerasta u hiperinsulinemiju i hiperglikemiju.(10,11)

Nastanak IR može biti genetski uslovljen. Međutim, na njeno ispoljavanje utiču i faktori iz spoljašnje sredine. Hrana je važna u nastanku insulinske rezistencije. Hrana koja je bogata ugljenim hidratima smanjuje broj insulinskih receptora. Namirnice bogate transmasnim kiselinama smanjuju vezivanje insulina za receptor. Poremećen odnos omega-6 prema omega-3 masnim kiselinama, takođe remeti osetljivost tkiva na insulin.(12,13)

Fizička neaktivnost dovodi do insulinske rezistencije mehanizmima koji nisu dovoljno rasvetljeni. Fizička neaktivnost indukuje proinflamatorno stanje sa povećanjem nivoa adipokina i cirkulišućih citokina. To dovodi do disfunkcije endotela sa smanjenom vazodilatacijom i do dislipidemije. Čak i kratkotrajna fizička aktivnost povećava preuzimanje glukoze u mišićno tkivo i smanjuje hepatičku funkciju glukoze. Na nivou masnog tkiva fizička aktivnost povećava skladištenje masnih kiselina, ali i njihovu mobilizaciju radi sagorevanja u energiju. Alkohol povećava insulinsku rezistenciju. Konzumiranje veće količine alkohola tokom dužeg vremena povećava ukupni kalorijski unos (1 g alkohola= 9 kcal) i dovodi do viscelarne gojaznosti. Umerena upotreba alkohola može imati kardioprotektivni efekat.(14,20)

Abdominalna gojaznost dovodi do rezistencije perifernih tkiva na insulin, posebno kada je povezana sa fizičkom neaktivnošću. Svakodnevno treniranje

povećava broj transportera za glukozu u ćelijama mišićnog tkiva i njeno iskorišćavanje za energiju.(15)

Hiperinsulinemija je stanje kada postoji velika koncentracija insulina u krvi. Taj insulin nije efikasan za važne metaboličke funkcije: sagorevanje glukoze, glukoneogenezu, sintezu belančevina i smanjenje lipolize. Međutim, veoma je efikasan u povećanju krvnog pritiska, triglicerida, agregacije trombocita i podsticanju disfunkcije endotela i vazokonstrukcije zbog smanjene sinteze nitritoksida.(17)

HOMA-IR je indeks insulinske senzitivnosti, izračunava se iz parova istovremeno uzorkovanih plazma vrednosti insulin i glikemija našte pomoću sledeće formule:

$$\text{HOMA -IR} = \frac{\text{Insulin našte (mU/l)} \times \text{glikemija našte (mmol/l)}}{22,5}$$

Vrednost HOMA-IR u zdravih iznosi 1. Ovaj indeks numerički izražava perifernu i hepatičku insulinsku rezistenciju.(16)

Hepatička insulinska rezistencija je rezistencija na efekte insulina na nivou jetre. U jetri insulin koči hepatičku produkciju glukoze. Kada postoji hepatička insulinska rezistencija svako uzimanje hrane stimuliše lučenje insulina koji nije efikasan da zakoči hepatičku produkciju glukoze iz jetre. Ona u izvesnoj meri doprinosi post-prandijalnoj hiperglikemiji. Međutim, još važniji poremećaj dešava se tokom noći. Kada postoji hepatička insulinska rezistencija, bazalna sekrecija insulina je nedovoljna da spreči glikoneogenezu i glikogenolizu u jetri i zato se javlja jutarnja hiperglikemija iako je izostavljen večernji obrok.

Periferna IR je rezistencija na dejstvo insulina na nivou mišićnog i masnog tkiva. U mišićima insulin podstiče ulazak glukoze u ćelije i fosforilaciju u glukoza-6 fosfat. Nakon toga glukoza se metaboliše na dva načina glikolizom i oksidacijom sa stvaranjem ugljendioksida i vode ili se skladišti u vidu glikogena. Oba puta mogu biti pogođena insulinskom rezistencijom ali u početku obično postoji veća rezistencija na stvaranje glikogena. Periferna IR dovodi do postprandijalne hiperglikemije pošto se glukoza ne može izmetabolisati.(18)

Metabolizam glukoze u mišićima je manje osetljiv na dejstvo insulina od jetre. Koncentracija insulina koja je potrebna da bi se obezbedila sinteza glikogena u mišićima je 4 - 5 puta viša od koncentracije insulina potrebne za supresiju hepaticke produkcije glukoze. U praksi to znači da mala doza bazalnog insulina može da zakoči hepaticku produkciju glukoze, ali nije efikasna u podsticanju oksidacije glukoze u mišićima, odnosno u savladavanju postprandijalne hiperglikemije.

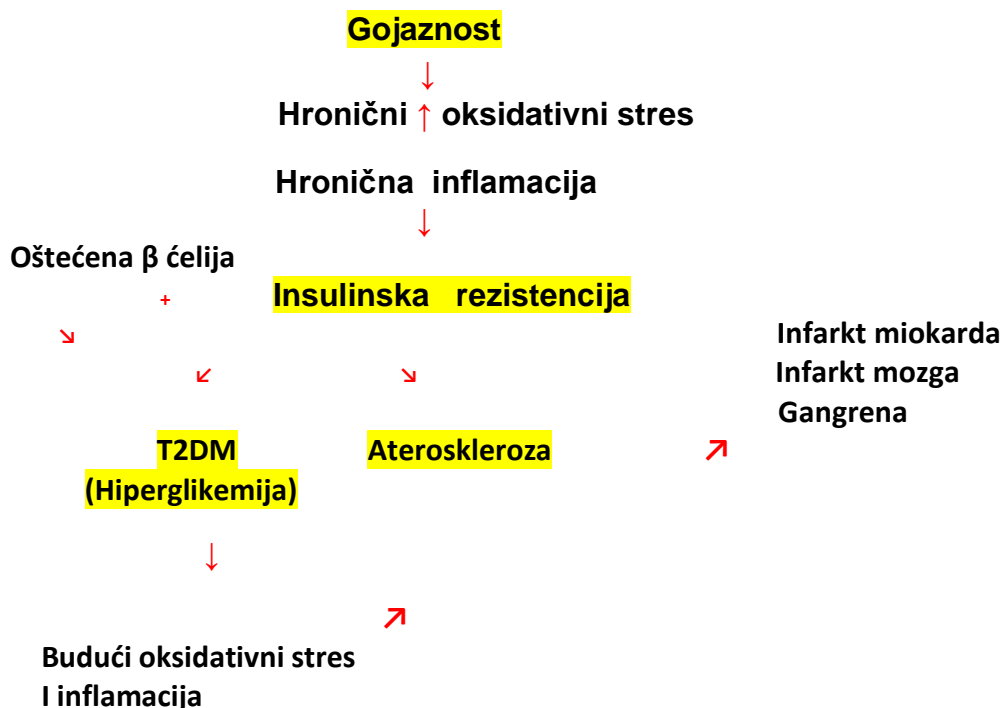
Postoji povezanost između insulinske rezistencije i oksidativnog stresa. Oksidativni stres je stanje kada postoji povećana produkcija oksidativnih radikala ili smanjena prirodna antioksidativna zaštita. Povećava se sa starenjem i hiperglikemijom. T2D je klasičan primer oboljenja koje je usko povezano sa oksidativnim stresom.(18)

Hiperglikemija indukuje stvaranje oksidativnih radikala u mitohondrijama. Beta ćelije pankreasa su naročito osetljive na oksidativne radikale. Oksidativni stres smanjuje sekreciju insulina iz beta ćelija, a može indukovati i njihovu apoptozu.

Oksidativni stres indukuje nastanak insulinske rezistencije. Insulinska rezistencija se pogoršava u stanju oksidativnog stresa. Kada insulinska rezistencija dovede do iscrpljivanja beta ćelije javlja se T2D.

Zbog hiperinsulinemije, koja je posledica insulinske rezistencije i proliferativnog efekta insulina dolazi do pojave povišenog krvnog pritiska, disfunkcije endotela i proliferacije glatke muskulature u zidu krvnog suda. Proliferativni efekti se dopunjuju metaboličkim efektima insulina, dislipidemijom i hiperglikemijom.(19)

Na slici br. 1 prikazana je povezanost između gojaznosti, hronične inflamacije, insulinske rezistencije i razvoja T2D kao i vaskularnih komplikacija.



Slika br. 1

1.3 Deficit insulina i poremećaj osmolarnosti

Imajući u vidu predmet ove disertacije prikazane su samo važne uloge insulina u metabolizmu ugljenih hidrata i masti, da bi pokazali kako deficit ovog hormona, menjajući promet ugljenih hidrata, uslovljava i poremećaje osmolalne ravnoteže u dijabetičara, istovremeno bitno remeteći lipogenezu i lipolizu, što je od interesa u dijabetesu uopšte, a posebno u hiperosmolarnom neketogenom ispoljavanju ove bolesti.

Sigurno je da je danas sasvim jasna multipotentnost ovog hormona. Insulin posredno ili neposredno utiče na svaku biohemijsku komponentu u organizmu. U suštini dejstva insulina je podizanje energetskeg nivoa u biološkom sistemu i ubrzavanje energetskeg obrta na najekonomičniji način. Chain B.1959.(21)

1.4 Insulin u metabolizmu ugljenih hidrata

Insulin učestvuje u mnogobrojnim metaboličkim karikama razgradnje i sinteze ugljenih hidrata. Apsolutni ili relativni nedostatak insulina dovodi do porasta glikemije i osmolalnosti vanćelijske tečnosti, sa svim posledicama koje proističu iz ovako izmenjenog stanja.(22)

Konačni produkti digestije ugljenih hidrata jesu monosaharidi: glukoza, fruktoza i galaktoza. Da bi ćelije mogle u svom metabolizmu da koriste ove monosaharide neophodno je da oni prvobitno prođu kroz ćelijsku membranu iz intersticijske tečnosti u citoplazmu ćelije. Kroz ćelijsku membranu moguća je difuzija molekula čija molekulska težina ne prelazi 100, ali navedeni monosaharidi imaju molekulska težinu 180. Uprkos ovoj činjenici monosaharidi prilično lako prolaze kroz ćelijske membrane što se objašnjava da u membrani ćelija postoje specifični transporteri za glukoze. Smatra se da spajanje glukoze sa ovim transporterom čini glukoze topljivom u membrani i da u takvom stanju prolazi kroz membranu, a zatim se odvoji od transportnog sistema. O prirodi ovog mehanizma postoje sledeće činjenice:

1. Ovaj specifični transportni sistem deluje u oba pravca, prenoseći monosaharide u ćeliju i iz nje.
2. Pokazuje fenomen zasićenosti čiji je cilj, da propusti malu količinu šećera u odnosu na velike količine koje se nalaze u vanćelijskoj tečnosti.
3. Ispoljava strogu specifičnost i spaja se sa glukozom, galaktozom, D-ksilozom i L-arabinozom, a ne i sa D-arabinozom, ramnozom, glukonatom i glikuronatom.
4. U toku transporta ne dolazi do fosforilacije šećera.
5. Insulin izrazito ubrzava transport glukoze kroz ćelijsku membranu što se smatra najbitnijom ulogom insulina kako su to još 1955. godine dokazali Levine R. i Goldstein S.(23)

U nedostatku insulina, ili ako je neutralisan antiinsulinskim serumom (Froesch R i sar. 1963) smanjuje se transport glukoze na 20 do 25 % od fizioloških količina i obrnuto, kada insulina ima mnogo transport glukoze može se ubrzati čak i dvadesetostuko. Transport glukoze nikada se ne vrši protiv gradijenta koncentracije što znači da transport prestaje kada se koncentracija glukoze izjednači sa onom van ćelije. Povećane koncentracije vanćelijske glukoze povećavaju ulazak šećera u ćeliju i bez

prisustva insulina kako je to Mirsky dokazao još 1937. godine. Metabolički to znači isto kao i davanje insulina u prisustvu manje koncentracije glukoze. Ovo se smatra jednom od presudnih činjenica za razumevanje hiperosmolalnog neketogenog stanja u dijabetesu.(24)

Butterfield W. i Whichelow M 1965. godine su utvrdili tkivni prag za glukozu: neophodna je određena koncentracija glukoze u arterijskoj krvi da bi mogla da uđe u tkiva i taj prag je promenljiv, u dijabetičara raste, a insulin vraća tkivni prag u dijabetičara na normalne vrednosti.(25)

Membrane ćelija masnog tkiva posebno su osetljive na dejstvo insulina u smislu ubrzanog transfera glukoze. Dovoljne su čak i manje koncentracije insulina od 1 mj./ml da ubrza transport glukoze u ovim ćelijama. Na ovoj konstataciji zasnovane su mnoge pretpostavke o antiketogenim pojavama u hiperosmolarnom stanju.

Dobro je poznata činjenica da insulin ne podstiče prenošenje glukoze u eritrocite i ćelije CNS-a, ne potpomaže tubulsku reapsorpciju glukoze i ne utiče na apsorpciju glukoze u crevima.

Pošto je glukoza prošla ćelijsku membranu i ušla u ćeliju dolazi do fosforilizacije na položaju 6 i nastaje glukozo-6-fosfat. Za ovu reakciju potrebno je prisustvo adenzin-trifosfata (ATP). Proces pretvaranja glukoze u glukozo-6-fosfat katališe enzim glukokinaza (fruktokinaza i galaktokinaza za fruktozu i galaktozu), uz prisustvo magnezijuma. Ova reakcija je takođe zavisna od insulina, koji aktivira heksokinazu i trajno kontroliše njenu količinu. Fosforilizacija monosaharida je sasvim ireverzibilan proces, pošto je ćelijska membrana neprolazna za estere fosforne kiseline. Fosforilizacija glukoze, ustvari zadržava glukozu unutar ćelije. Kada su monosaharidi jednom ušli u ćeliju, nemoguće je da difunduju nazad. Fosforilizacija je i vremenski proces koji uslovljava brzinu prometa glukoze u ćeliji. Izuzetak su ćelije jetre, bubrežnih kanalića i crevne sluznice koje raspolažu fosfatazom, enzimom koji vrši defosforilizaciju, iz glukozo-6-fosfata izdvaja fosfat. Tako oslobođena glukoza može iz pomenutih ćelija da se vrati nazad u intersticijsku tečnost. Zahvaljujući ovom mehanizmu u pomenutim organima, posebno u jetri, glukoza može slobodno da prelazi ćelijsku membranu u oba pravca. Ovaj proces predstavlja glavni izvor ne alimentarne glukoze. U odsustvu insulina, kada glukoza otežano ulazi u ćeliju, iz ćelija jetre

glukoza lako izlazi, što još više pogoršava stepen hiperglikemije, a samim tim i osmolalnost vanćelijske sredine. U drugim organima, posebno u ćelijama mišića, glukogenoliza povećava količinu glukozo-6-fosfata, koji se dalje metaboliše, ali se ne može defosforilisati, jer ove ćelije ne raspolažu glukozo-6-fosfatazom. Male količine glukozo-6-fosfataze nalaze se i u placenti kao i u beta ćelijama Langerhansovih ostrvaca pankreasa.(26)

Smatra se da se dejstvo oralnih antidijabetika zasniva na inhibiciji fosfataze u beta ćelijama, usled čega raste koncentracija glukozo-6-fosfata, koji je specifičan stimulus za sintezu i izlučivanje insulina. Insulin, sa druge strane, inhibiše dejstvo fosfataze i na taj način se formira jedan specifičan unutrašnji, intraćelijski spreg sistem. U dijabetičara, zbog nedostatka insulina, aktivnost fosfataze je jako povećana. U normalnim okolnostima vanredno mala količina glukozo-6-fosfata se defosforiliše. Najveći deo glukozo-6-fosfata ide drugim metaboličkim putevima, čiji je glavni cilj sinteza ATP. Oksidacija glukozo-6-fosfata oslobađa ogromnu količinu energije postepeno u skladu sa potrebama ćelijske aktivnosti, a vezano je nizom hemijskih reakcija i enzimskih sistema.

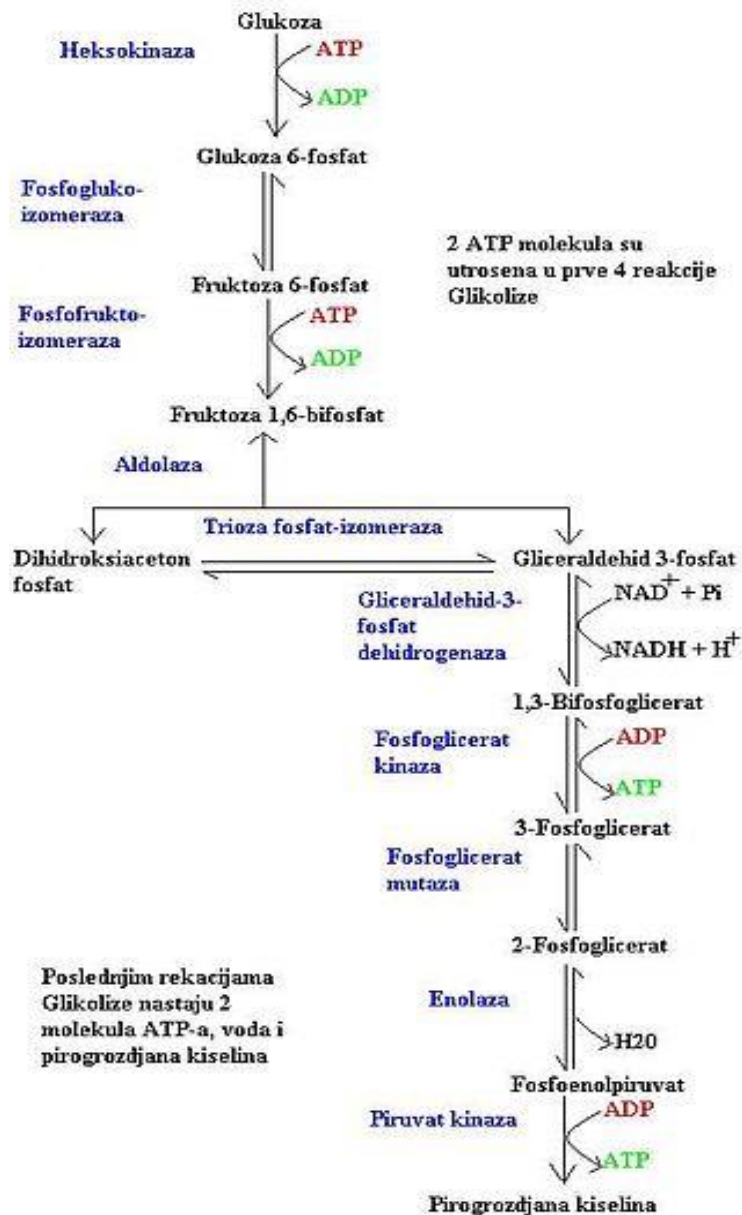
U glikolitičkom putu (Slika br. 2), koji služi za stvaranje ATP, u deset uzastopnih hemijskih reakcija, katalizovanih specifičnim enzimima, od jednog molekula glukoze nastaju dva molekula pirogroždane kiseline, koje u daljoj etapi daju dva molekula acetil-koenzima-A koji nastaje i iz masnih kiselina. On može da se metaboliše u više smerova: da se oksidiše u Krebsovom ciklusu, da se ugradi u masne kiseline dugih lanaca, da ide u pravcu stvaranja holesterola ili da se metaboliše u acetoacetat i betaoksibuternu kiselinu. Ako acetil-koenzim-A uđe u Krebsov ciklus trikarbonskih kiselina, acetilni deo razgrađuje se do CO₂ i atoma vodonika. Kako se acetilni deo kataboliše ostaje koenzim-A. Koenzim-A ponovo stupa u reakciju sa pirogroždanom kiselinom dajući nove količine acetil-koenzim-A. U ovim reakcijama oslobađa se veliki broj atoma vodonika, koji svojom oksidacijom daju ogromnu energiju, koja se koristi za stvaranje ATP. Oslobađanje atoma vodonika u ovim procesima katalizuju specifični enzimi-dehidrogenaze. Najveći broj atoma vodonika (20 od ukupno 24) odmah se spajaju sa difosfopiridin-nukleotidom (DPN), derivatom nikotin-amida, koji služi kao prenosilac vodonika. Vodonik u DPN ulazi kao DPNH u oksidativne hemijske reakcije koje stvaraju velike količine ATP. U različitim

stadijumima glikolize ADP prelazi u ATP i ako u bilo kom stadijumu nema ADP ne može doći do reakcije pa se tako zaustavlja metabolizam glukoze. Kada ATP bude utrošen u različitim ćelijskim funkcijama, stvara se novi ADP, koji sada automatski omogućuje da glikoliza ponovo otpočne.(27)

Za pretvaranje glukoze u pirogroždanu kiselinu nije potrebno prisustvo kiseonika, zato se taj deo hemijskih reakcija može odvijati i pod anaerobnim uslovima. U tim uslovima dolazi do nagomilavanja pirogroždane kiseline i DPNH, jer za njihovu dalju razgradnju je neophodan kiseonik. Kada ova dva produkta postignu određenu koncentraciju stupaju u međusobnu reakciju stvarajući mlečnu kiselinu. Mlečna kiselina vrlo lako difunduje iz ćelije u vanćelijski prostor i na taj način odstranjuju se konačni produkti. To omogućuje da glikoliza traje duže nego što bi bio slučaj da se pirogroždana kiselina i kiseonik ne uklanjaju iz citoplazme. Glikoliza, ovako može trajati i nekoliko minuta bez prisustva kiseonika i da organizam snabde značajnim količinama ATP. Prelazak pirogroždane kiseline u mlečnu je reverzibilan proces: u prisustvu kiseonika proces se odvija u suprotnom smeru, pa mlečna kiselina može se pretvoriti u pirogroždanu. Mlečna kiselina može se iskoristiti i direktno za dobijanje energije, što se pretežno dešava u jetri, ali i u nekim drugim tkivima, na prvom mestu u miokardu. To je od posebnog značaja jer se pri velikim fizičkim naporima oslobađa ogromna količina mlečne kiseline.

Procesom glikolize razgradi se 95 % unetih ugljenih hidrata. Razgradnja glukoze može se obaviti i nezavisno od svih enzima iz ciklusa trikarbonskih kiseline. To je i jedan model sigurnosti u cilju stvaranja energije i u slučajevima kada postoji defekt u ovim enzimima. To je fosfoglukonatni put. Razgradnja glukoze na ovaj način moguća je u hepatocitima i ćelijama masnog tkiva, a ne postoji u mišićnim ćelijama. Iz glukoze, posle nekoliko prelaznih procesa, oslobađa se vodonik, ugljen dioksid i D-ribuloza, šećer sa 5 ugljenikovih atoma u molekulu. Ovaj šećer zatim prelazi u druge šećere sa različitim brojem ugljenikovih atoma (4,7). Spajanjem ovih šećera u različitim kombinacijama može ponovo da se stvori glukoza. To označava da je fosfoglukonatni put ciklični proces u kome se pri svakom ciklusu razgradi jedan molekul glukoze. Na kraju procesa oslobađa se znatna količina vodonika koji oksidacijom oslobađa veliku količinu energije. Za razliku od glikolitičkog puta vodonik oslobođen u toku fosfoglukonatnog puta, ne spaja se sa DPN, već za trifosfo-

piridin-nukleotidom (TPN), koji za razliku od DPN ima jedan fosfatni radikal više. Ovo je važno jer se za sintezu masti iz ugljenih hidrata može upotrebiti samo spoj vodonika sa TPN u vidu TPNH koji je veoma važan činilac u lipogenezi. Nedostatak TPNH doprinosi pojavi ketoze i ketoacidoze u dijabetesu. Insulin povećava aktivnost fosfoglukonatnog puta, u krajnjoj liniji dovodi do povećanja TPNH i ubrzava sintezu lipida u ćelijama jetre i masnog tkiva.(28)



Slika br. 2 Glikolitički put (D. Voet, J.G.Voet, Glycolysis in Biochemistry, 2005)

Metabolički put glukoze može ići i u pravcu stvaranja glukuronske kiseline. Posle prelaska glukozo-6-fosfata u glukozo-1-fosfat, poslednji reaguje sa uridin-trifosfatom i stvara se uridin-difosfat-glukoza (UDPG). Ovo jedinjenje može da se metaboliše na više načina: u pravcu stvaranja glikogena, za sintezu uridin-difosfogalaktoze, da stvara manozu i galaktozamin ili da stvori glukuronsku kiselinu. Oksidacijom šestog ugljenikovog atoma glukoze u UDPG stvara se uridin-difosfo-glukuronska kiselina ili jednostavnije glukuronska kiselina. Ova kiselina može se upotrebiti za sintezu polisaharida ili za spajanje sa mnogim supstancama kao što su bilirubin i steroidi. Ova kiselina može preći i u L-glukonat, L-ksilulozu, ksilol-3-ketogulonat, D-ksilulozu i D-ksilulozu-fosfat. D-ksiluloza-fosfat koristi se u fosfoglukonatnom put. Vrlo male količine glukoze imaju metabolički put stvaranja glukuronske kiseline. Međutim u dijabetesu put glukuronske kiseline postaje vrlo aktivan. Winegrad A. i Burden C. su još daleke 1966. dokazali postojanje povećanih količina L-ksiluloze u osoba sa neregulisanim dijabetesom. U toku adekvatne terapije insulinom, količine L-ksiluloze naglo padaju, a aktivnost ciklusa glukuronske kiseline postaje ponovo neznatna.(28)

Najveća količina glukoze koja je ušla u ćeliju pošto zadovolji potrebe u stvaranju energije, prvenstveno se deponuje u vidu glikogena. Najveći depoi glikogena nalaze se u jetri i mišićima. Kada ove ćelije deponuju maksimalnu količinu glikogena, tek onda metabolizam glukoze ide u pravcu stvaranja masti. Kako je već poznato glukozo-6-fosfat preko glukozo-1-fosfata stvara UDPG, a pod uticajem enzima sintetaze glikogena od UDPG se stvara glikogen.

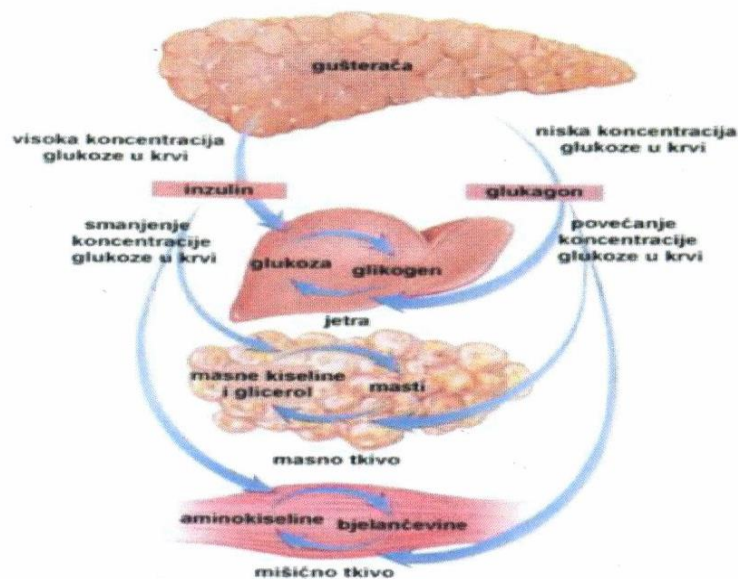
Jedna od glavnih tačaka dejstva insulina je upravo enzim sintetaza glikogena. Kada je količina raspoloživog insulina normalna postoji intenzivna aktivnost ovog enzima i glikogeneza se nesmetano odvija. U dijabetičara aktivnost sintetaze glikogena postaje neznatna, pa procesi glikogenolize preovladavaju što je jedan od važnih razloga pogoršanja hiperglikemije i hiperosmolalnosti vanćelijske sredine u ovih bolesnika.(29)

Sa stanovišta osmotskih odnosa, stvaranje glikogena predstavlja važnu pojavu. Molekuli glikogena mogu se polimerizovati do bilo koje molekulske težine. Činjenica da se monosaharidi mogu pretvoriti u jedinjenje velike molekulske težine omogućuje da se deponuju velike količine ugljenih hidrata, a da se osmotski odnosi intraćelijske sredine znatnije ne promene. U dijabetesu, može biti teško narušena osmolarnost

unutrašnje sredine, upravo zbog nemogućnosti stvaranja ovakvih molekularnih kompleksa.

Glikogenoliza je proces ponovnog stvaranja glukoze iz glikogena. Kateholamini i glukagon stimulišu sistem adenil-ciklaze koja katališe proces stvaranja cikličnog 3,5-adenozin-monofosfata (3,5 AMP). Ciklični 3,5 AMP zajedno sa kinazom fosforilaze pretvara neaktivnu fosforilazu B u aktivnu fosforilazu A (Southerland W i sar. , 1966), koja iz glikogenskog polimera otcepljuje jednu po jednu molekulu glukoze, odnosno glukozo-1-fosfat iz koje nastaje glukozo-6-fosfat. Kao što je već izneto u hepatocitima jer sadrže fosfataze, nastaje proces defosforilizacije i molekul ovako oslobođene glukoze može da napusti ćeliju i uđe u vanćelijsku tečnost.(30) Mišićne ćelije, s obzirom da ne sadrže fosfataze, glukozu koriste u druge metaboličke svrhe. Količina oslobođene glukoze iz ćelija jetre u skladu je sa veličinom glikemije: ukoliko je glikemija veća oslobađanje glukoze je manje ili sasvim prestaje i obrnuto. Insulin je jedan od bitnih regulatora ove sprege jer direktno inhibiše aktivnost adenil-ciklaze. U dijabetičara ovaj sklad je duboko narušen jer i pored hiperglikemija nastavlja se oslobađanje glukoze što bitno remeti osmotske odnose između ćelijske i vanćelijske sredine. Na slici br. 3 prikazan je odnos između koncentracije glukoze u krvi i lučenja insulina i glukagona.

Uloga insulina i glukagona



Slika br. 3 *Atlas Nutricija, Zagreb, Croatia, 2013,*

U slučajevima akutne glikogenolize, nastaje glikoneogeneza. Prethodnici glukoze u toku glikoneogeneze su aminokiseline i glicerol, nastao u procesima katabolizma masnih kiselina. Aminokiseline se deaminišu i pretvaraju u piruvate ili u intermedijarne produkte ciklusa trikarbonskih kiselina iz čega mogu nastati glikogen i glukoza.

Kontrola procesa glikoneogeneze je krajnje komplikovana. Glukagon kako je već izneto, indukuje glikogenolizu što konsektivno povećava glikogenezu. Dokazano je da i slobodne masne kiseline ubrzavaju glikoneogenezu, što predstavlja značajnu pojavu u dijabetesu s obzirom na prisustvo velikih količina raspoloživih masnih kiselina.(31)

1.5. Insulin u metabolizmu masti

Danas je dobro poznat uticaj insulina na metabolizam masti. U nedostatku insulina dolazi do pada lipogeneze, a povećava se lipoliza. Istovremeno povećava se količina energije dobijena iz masti, proporcionalno smanjenju količine energije iz metabolizma ugljenih hidrata.

Resorbovane masti u limfi se nalaze u vidu hilomikrona, samo masti kratkih lanaca mogu biti resorbovane direktno u venu portu. Hilomikroni su agregati triglicerida, prosečne veličine oko 0,5 mikrona. U ovim hilomikronskim agregatima nalaze se i male količine fosfolipida, holesterola i proteina. Proteini se nalaze na površini hilomikrona, čime je povećana stabilnost suspenzije i sprečavaju da se hilomikroni nagomilavaju na unutrašnjim zidovima krvnih sudova. Neposredno posle obroka količina hilomikrona u plazmi je povećana zbog čega plazma može da bude zamućena. Međutim, u zdravih osoba za dva do tri sata hilomikronski agregati isčezavaju iz plazme i serum postaje bistar. Najvažniji činilac u procesu odstranjivanja hilomikrona iz plazme jeste enzim lipoproteinska lipaza koja je vezana za tkiva. Heparin ubrzava oslobađanje lipoproteinske lipaze što omogućava da serum postane bistar. Ako postoji urođen deficit lipoproteinske lipaze, heparin ne pokazuje dejstvo (tip I hiperlipoproteinemije po Fredricksonu). Količina i aktivnost lipoproteinske lipaze u velikoj meri zavisi od prisustva insulina. Nedostatak insulina direktno snižava klirens hilomikrona i dovodi do hiperhilomikronemije, odnosno do

hipertirigliceridemije. Neki dijabetičari tokom bolesti razvijaju stečeni oblik egzogene hipertrigliceridemije. Nagomilavanje hilomikrona u plazmi, u ovih bolesnika nastaje i pored normalne koncentracije enzima lipoproteinske lipaze. Sasvim je razumljivo da do ovoga dolazi zbog nedostatka insulina, aktivatora sistema lipoproteinske lipaze. Isto tako je jasno da ovi bolesnici raspolažu upravo takvom količinom endogenog insulina koja sprečava razvoj ketoze, ali je nedovoljna da aktivira lipoproteinsku lipazu. To je jedan od glavnih razloga porasta triglicerida u krvi dijabetičara, u toku nereguliranih glikemija i jedna od indikacija za uvođenje insulina u terapiju.(32)

Lipoproteinska lipaza razlaže trigliceride na glicerol i masne kiseline i taj proces se odvija izvan ćelije. Glicerol oslobođen iz hilomikrona putem ćelijskih enzima pretvara se u gliceraldehid, koji ulazi u fosfoglukonatni put razgradnje glukoze ili ulazi u proces glukoneogeneze. Molekuli masnih kiselina udružuju se sa molekulima albumina i na taj način transportuju se do raznih delova tela. Masne kiseline kada uđu u ćelije mogu se oksidisati i stvoriti energiju ili što je najčešće, ćelije masnog tkiva mogu ih resintetizovati u nove trigliceride koji se deponuju u masnim ćelijama. Trigliceridi u adipocitima mogu se sintetizovati i iz glicerola, koji nastaje u toku metabolizma glukoze. Prema tome, insulin ima višestruku ulogu: preko lipoproteinske lipaze ubrzava oslobađanje masnih kiselina iz triglicerida hilomikronskih agregata, istovremeno ubrzava prolazak glukoze kroz membranu adipocita, čime intraćelijsku sredinu snabdeva velikim količinama glicerola, koji sa masnim kiselinama stvara trigliceride. Na taj način insulin omogućava ponovnu esterifikaciju masnih kiselina u adipocitima i u krajnjoj liniji deponovanje triglicerida. Insulin prema tome, stimuliše proces lipogeneze. U nedostatku insulina, odnosno u neregulisanom dijabetesu stepen sinteze triglicerida brzo se smanjuje kako u masnom tkivu tako i u ćelijama jetre. Nivo sinteze triglicerida obrnuto je proporcionalan količini masti u hrani: stvaranje triglicerida povećan je pri ishrani sa malo masti a sa dosta ugljenih hidrata.

Sinteza masnih kiselina takođe je zavisna od insulina. Insulin povećava količinu raspoložive glukoze za interćelijski metabolizam. U mitohondrijama se iz pirogroždane kiseline stvara acetil-koenzim-A, koji može direktno da se koristi za sintezu masnih kiselina. Kada lanci masnih kiselina narastu toliko da sadrže 14 do 18 ugljenikovih atoma, pretvaraju se u trigliceride. Kao što je rečeno, glicerolski deo triglicerida nastaje u toku glikolitičkog puta razgradnje glukoze, preko triofofosfata i

alfa-glicerofosfata. Celokupan proces sinteze triglicerida iz ugljenih hidrata zavisi od koncentracije alfa-glicerofosfata. Proces se može odvijati ukoliko ima dovoljno raspoložive glukoze, odnosno dovoljno insulina. Ukoliko postoji deficit insulina ovaj mehanizam lipogeneze postaje insuficijentan.(28)

Oslobađanje masnih kiselina iz masnog tkiva rezultat je sinhronog delovanja mnogobrojnih hormonskih i enzimskih sistema. Ćelijska lipaza, odgovorna za oslobađanje masnih kiselina i glicerola iz triglicerida deponovanog u ćeliji stoji pod kontrolom cikličnog 3,5 AMP. Kateholamini, ACTH, TSH, ADH, glukagon (poznati kao hormoni sa brzim dejstvom na lipolizu), kao i somatotropin i kortizol (hormoni sa sporim dejstvom na lipolizu) aktivišu adenil-ciklazu koja reguliše proces pretvaranja ATP u ciklični 3,5 AMP. Povećane količine cikličnog 3,5 AMP stimulišu intraćelijsku lipazu. Posebno je značajna činjenica da insulin ima snažno inhibitorno dejstvo na proces lipolize, zbog svog inhibitornog efekta na adenil-ciklazu. U ovoj karici lanca metaboličkih zbivanja dejstvo insulina je tako snažno, da se praktično sam suprotstavlja dejstvima svih hormona koji stimulišuće deluju na sistem adenilciklaze. U fiziološkim uslovima slobodnih masnih kiselina ima malo, ali je to način na koji se lipidi transportuju iz jednog ćelijskog sistema u drugi (iz jetre transport masti ide preko lipoprotina). Mada je u pitanju mala količina slobodnih masnih kiselina, brzina njihovog prometa je velika. Svaka dva do tri minuta polovina ove količine zameni se novim slobodnim masnim kiselinama. U uslovima nedostatka insulina ili njegove nedovoljne količine lipoliza postaje vrlo intenzivna, a količina slobodnih masnih kiselina može da se poveća i do deset puta. U normalnim okolnostima, masne kiseline se razgrađuju tako da se postepeno oslobađaju segmenti sa dva ugljenikova atoma u obliku acetil-koenzima-A, u procesu beta-oksidacije. Taj proces se ponavlja dok se čitava molekula masne kiseline ne podeli na acetil-koenzim-A, koji se i dalje potpuno razgrađuje kao i onaj nastao u toku metabolizma glukoze.

Međutim, hepatociti za metaboličke procese ne mogu ni približno da upotrebe svu raspoloživu količinu masnih kiselina. Zbog toga se po dve molekule acetil-koenzima-A spajaju u jedan molekul acetosirćetne kiseline koja slobodno difunduje kroz membranu hepatocita i putem krvi se prenosi u ćelije perifernih tkiva gde se odvija obrnuta reakcija: iz jednog molekula acetosirćetne kiseline ponovo se stvaraju dva molekula acetil-koenzima-A koji se preko ciklusa limunske kiseline oksidiše u

energiju. Acetosirćetna kiselina se još u hepatocitima u izsvesnoj meri redukuje u beta-hidroroksibuternu kiselinu a ona dekarboksilacijom u aceton. Ova dva jedinjenja prelaze u krv i praktično prolaze kao i acetosirćetna kiselina. U uslovima deficita insulina oslobađanje slobodnih masnih kiselina postaje vrlo intenzivno i njihov dalji metabolički put je izmenjen: ide u pravcu intenzivnog stvaranja ketonskih tela ili stvaranja lipoproteina vrlo male gustine (VLDL). Zbog povećanog priliva slobodnih masnih kiselina u jetri, u mitohondrijama hepatocita dolazi do nagomilavanja redukovanog koenzima i acetil-koenzima-A, sa konsektivnim stvaranjem acetosirćetne kiseline u velikim količinama.(32) Oksidacija ove kiseline je ograničena. Može da se oksidiše kao što je već izneto, ali u malim količinama i to iz sledećih razloga:

1) brzina oksidacije acetosirćetne kiseline zavisi od brzine stvaranja ADP, koji je neophodan za otpočinjanje oksidativnih reakcija

2) usled nedostatka ugljenih hidrata u ćelijama, smanjuje se aktivnost lipaze-citrata koji reguliše brzinu reakcije u ciklusu limunske kiseline, u kome se razgrađuje i acetosirćetna kiselina.

Zbog nedostatka insulina acetosirćetna kiselina se stvara u velikim količinama, a sa druge strane njena razgradnja je bitno smanjena što vodi akumuliranju ove kiseline, a preko nje i svih drugih ketonskih tela. Slobodne masne kiseline možemo reći da su preteča ketonskih tela.

Pored ketonskih tela u mišićne ćelije ulaze i slobodne masne kiseline, koje se u mitohondrijama oksidišu preko acetil-koenzima-A u ugljen-dioksid i vodu. Zbog nagomilavanja acetil-koenzima-A nastalog na ovaj način inhibiše se pretvaranje pirogroždane kiseline u acetil-koenzim-A. Ovu inhibiciju vrše već nagomilane količine acetil-koenzim-A. Istovremeno smanjuje se aktivnost fosfofrutokinaze, zbog povećane količine limunske kiseline i dolazi do inhibicije oksidacije glukoze. Time se zatvara krug: nedostatak insulina smanjuje metabolizam ugljenih hidrata, zbog toga dolazi do povećanog oslobađanja slobodnih masnih kiselina, one koče glikolizu, a rezultat ovoga je još veći skok slobodnih masnih kiselina. To je suština poznatog koncepta ciklusa glukoza-slobodne masne kiseline. Ovim se na prihvatljiv način objašnjava relativna neosetljivost tkiva na insulin u dijabetičara, posebno u stanjima izražene ketoze.

Interesantna je i pojava adaptacije na povećani nivo metabolizma masti. Ako se postepeno smanjuje metabolizam ugljenih hidrata, a povećava metabolizam masti, organizam može da adaptira svoj metabolizam u pravcu većeg iskorišćavanja acetosirćetne kiseline, nego što je to obično i u tom slučaju i pored intenzivnog metabolizma masti ne nastaje ketoza.(28)

U slučajevima kada se slobodne masne kiseline naglo mobilišu iz masnog tkiva, povećava se i koncentracija triglicerida u plazmi, stvarajući frakciju lipoproteina vrlo male gustine (VLDL) čiji je sastav: trigliceridi 65%, holesterol 13% (odnos trigliceridi – holesterol 5/1), fosfolipidi 12% i proteini 10%. Ovde se radi o trigliceridima endogenog porekla, sintetisanim u jetri iz slobodnih masnih kiselina. Lipoproteini vrlo male gustine stvaraju se iz triglicerida jetre, međutim nesumnjivo je da stvaranje lipoproteina vrlo male gustine zavisi i od lipoproteina velike gustine jer su njihovi peptidni ostaci otkriveni u lipoproteinima vrlo male gustine. Takođe, postoji obrnut odnos u plazmi između koncentracija lipoproteina velike i lipoproteina male i vrlo male gustine.(33)

Sinteza holesterola dobrim delom zavisi od prisustva ili odsustva fizioloških efekata insulina. Holesterol takođe nastaje iz acetil-koenzima-A, preko beta-hidroksi-beta-metil-glutaril-koenzima-A. iz ovog među proizvoda stvaraju se i holesterol i ketonska tela. Usled opšte mobilizacije lipida u dijabetesu raste i količina holesterola u plazmi, ali u težim oblicima dijabetesa ustanovljena je i smanjena holesterologeneza, verovatno što se u tim slučajevima iz beta-hidroksi-beta-metil-glutaril-koenzima-A stvaraju ketonska tela a ne holesterol.

1.6 Akutne komplikacije Dijabetes melitusa

Dijabetesna ketoacidoza (DKA) i hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje (HHS) su najozbiljnije akutne hiperglikemijske komplikacije i značajni uzroci morbiditeta i mortaliteta u pacijenata sa tipom 1 i tipom 2 dijabetesa.(5)

DKA i HHS su dva hitna hiperglikemijska stanja za koja je pokazano da se karakterišu hipoinsulinemijom, dehidracijom, elektrolitskim disbalansom i brojnim poremećajima metabolizma ugljenih hidrata, lipida i proteina. Prethodni radovi sugerišu značajno smanjen endogeni kapacitet insulinske sekrecije u DKA i HHS.

1.6.1 Dijabetesna ketoacidoza

Alberti je definisao dijabetesnu ketoacidozu (DKA), kao ozbiljan nekontrolisani dijabetes koji zahteva hitnu terapiju insulinom i intravenskom primenom tečnosti, a sa ketonskim telima u krvi u koncentraciji većoj od 5 mmol/l (Alberti KGMM, 1974). DKA može biti prva manifestacija insulin-zavisnog dijabetes melitusa.

Glavni biohemijski znaci DKA su hiperglikemija, hiperketonemija i metabolička acidoza.(34) Javlja se uglavnom u mlađih bolesnika sa insulin-zavisnim oblikom šećerne bolesti (T1D), ali se može javiti u bolesnika svih uzrasta tokom ozbiljnih interkurentnih oboljenja. Fatalni ishod DKA može biti neizbežna posledica ozbiljne infekcije ili infarkta srca, ali može biti i posledica kasno postavljene dijagnoze ili grešaka u terapiji, kao i prekid insulinske terapije, fizički ili emocionalni stres uprkos redovne primene insulinske terapije.(Foster DW, 1994). Poboľšanjem opšte zdravstvene nege, incidenca i mortalitet DKA značajno su se smanjili u zapadno-evropskim zemljama u poslednjoj dekadi.(1)

Mortalitet od DKA u razvijenim zemljama je uglavnom posledica sepse ili plućnih i kardiovaskularnih komplikacija, posebno u starijih od 65 godina u kojih stopa mortaliteta iznosi 20 % u poređenju sa 2 % u mlađih odraslih osoba.(35)

Pri prekidu insulinske terapije dolazi do brzog porasta koncentracije glukagona u krvi, dok u stresu raste koncentracija hormona kontraregulatornih insulinu: glukagona, kateholamina, kortizola, hormona rasta. DKA može nastati postepeno posle dužeg perioda loše metaboličke kontrole. Hipovolemija izazvana poliurijom povećava sekreciju glukagona, kateholamina i drugih stresnih hormona, a smanjujući cirkulaciju krvi kroz bubrege smanjuje degradaciju glukagona putem bubrega. Smanjena cirkulacija krvi kroz bubrege smanjuje i eliminaciju glukoze putem bubrega, tako se gubi još jedan zaštitni mehanizam za sprečavanje nastanka hiperglikemije.

DKA je izazvana nedostatkom insulina u prisustvu povećane koncentracije glukagona, odnosno padom odnosa insulin/glukagon. Nagli pad ovog odnosa može biti posledica prekida insulinske terapije ili nekog drugog stanja koje dovodi do porasta kontraregulatornih hormona. Kontraregulatorni hormoni insulinu (kateholamini, kortizol, hormon rasta, vazopresin, beta-endorfin) snižavaju sekreciju i dejstvo insulina, stimulišu sekreciju glukagona i potenciraju efekat nedostatka insulina u mišićnom i masnom tkivu, kao i dejstvo glukagona na jetru. Mada, rezidualna endogena insulinska sekrecija štiti od DKA bolesnike sa T2D, supresija sekrecije beta ćelija kateholaminima tokom interkurentnih oboljenja može dovesti do DKA u T2D.

Dehidracija i acidoza stimulišu sekreciju kateholamina i kortizola stvarajući začarani krug u kome pogoršanje metaboličke dekompenzacije dalje stimuliše sekreciju kataboličkih hormona.(36)

U nastajanju DKA primarnu ulogu ima pojačano stvaranje glukoze i ketona u jetri, dok smanjeno korišćenje ovih substrata u perifernim tkivima i mozgu ima ulogu u održavanju metaboličkog poremećaja. Po ukidanju insulina u T1D dolazi do naglog porasta stvaranja glukoze i ketonskih tela u jetri. Kada se količina glukoze koja se stvara u jetri, izjednači sa količinom glukoze koja se gubi putem urina, hiperglikemija dostiže nivo 17-28 mmol/l. Po ukidnju insulina dolazi do progresivnog povećanja kako stvaranja tako i korišćenja ketonskih tela. Koncentracija ketona u plazmi progresivno raste jer stvaranje ketona uvek prevazilazi njihovo korišćenje.

Deficit insulina smanjuje korišćenje glukoze u insulin-zavisnim tkivima, aktivira lipolizu u masnom tkivu, aktivira proteolizu u mišićima, dovodi do hiperglukagonemije i potencira dejstvo glukagona na jetru. Povećana koncentracija glukagona je prvenstveno odgovorna za hepatičku komponentu dijabetesne dekompenzacije: povećanu glikogenolizu, glikoneogenezu i ketogenezu. Insulin je odgovoran za povećano dopremanje u jetru substrata za stvaranje glukoze i ketona (aminokiselina i slobodno masnih kiselina), a glukagon aktivira procese za stvaranje glukoze i ketona u jetri.(37)

Glavni simptomi DKA su gubitak apetita, mučnina, povraćanje, opšta slabost uz poliuriju i polidipsiju. Često se javlja bol u truhu, posebno kod mlađih bolesnika, a može se javiti glavobolja i mialgija. Ako se DKA ne leči pogoršava se stanje svesti do kome. Simptomi se razvijaju postepeno tokom nekoliko dana i često je tek povraćanje prvi znak koji dovodi do hitne hospitalizacije. Gastrointestinalni simptomi mogu se objasniti ketozom. Bol u stomaku može biti veoma jak i nekada dovodi do nepotrebne hiruške intervencije pod sumnjom na akutni abdomen.

Pregledom se može ustanoviti Kussmaulovo disanje i znaci smanjenja volumena. Acidoza ($\text{pH} < 7,2$) stimuliše respiratorni centar u meduli i dovodi do dubokih i brzih respiracija. Ketoza se sastoji od beta-hidroksibutirata i acetoacetata, koji su odgovorni za acidozu. Acetoacetat se delimično ireverzibilno konvertuje u aceton. Koncentracija acetona u krvi je mala i nema značajnu ulogu u nastajanju acidoze. Pošto se delimično odstranjuje putem pluća, aceton ima dijagnostičku vrednost zbog svog voćnog mirisa. Dehidracija, hipotenzija i tahikardija su izrazite u uznapredovaloj DKA. Takođe, se javlja i hiporefleksija tokom lečenja DKA sa sniženjem koncentracije kalijuma u krvi. Hipotonija, nekoordinisani pokreti očiju i dilatacija zenica koje ne reaguju na draži su loš prognostički znak.

Gubitak tečnosti i elektrolita u DKA je impresivan. Gubitak tečnosti urinom kod bolesnika teškog 70 kg tokom prvih 24 sata DKA iznosi 6,5 l što iznosi polovinu volumena ekstracelularne tečnosti te osobe. U DKA se tokom prvih 24 sata izgubi više od 15% razmenjivog natrijuma, 15 – 20 % ukupnog razmenjivog hlorida i 10 – 20 % ukupne količine kalijuma prisutne u organizmu. Od ukupne količine magnezijuma 7%

se izgubi u DKA. Tokom prvih 24 sata osoba teška 70 kg izgubi putem urina 70 mmol fosfora što je mali procenat ukupne količine fosfora u organizmu, ali predstavlja značajan deo ukupnog neorganskog fosfora. Pokazano je da dolazi do značajne retencije fosfora (do 400 mmol) tokom nekoliko nedelja posle oporavka od DKA. Gubitak tečnosti i elektrolita kao i smanjenje pH ekstracelularne tečnosti ugrožava sve ćelije organizma i fatalni ishod je neminovan ako se ne primeni odgovarajuća terapija.(38)

Plan terapije DKA je prikazan na tabeli 2. Lečenje treba da bude brzo, a odlaganje terapije za nekoliko sati može imati fatalne posledice. Treba slediti protokol za lečenje DKA.

Tabela br. 2

Plan terapije DKA

TEČNOST

Količina: 1 l/h prva 2-3 h, potom zavisno od potreba 6-10 l/24 h

Vrsta: izotoni rastvor soli, hipotoni rastvor soli ($\text{Na} > 150 \text{ mmol/l}$) 5 % glukoza

INSULIN

Kontinuirana i.v. infuzija 5-10 i.j. u početku potom 2-4 i.j./h

ELEKTROLITI

Nadoknada kalijuma, ako je $\text{K} < 3,5 \text{ mmol/l}$

Nadoknada bikarbonata ako je $\text{pH} < 7$ ili $\text{HCO}_3 < 5 \text{ mmol/l}$

DRUGE MERE

Lečiti precipitirajući uzrok

Tabela br. 3

Plan terapije HHS

TEČNOST

Količina: 1 l/h prva 2-3 h, potom zavisno od potreba 6-10 l/24 h

Vrsta: izotoni rastvor soli, hipotoni rastvor soli ($\text{Na} > 150 \text{ mmol/l}$) 5 % glukoza

INSULIN

Kontinuirana i.v. infuzija 5-10 i.j. u početku potom 2-4 i.j./h

ELEKTROLITI

Nadoknada kalijuma, ako je $\text{K} < 3,5 \text{ mmol/l}$

DRUGE MERE

Lečiti precipitirajući uzrok

U tabeli br. 2 i 3 prikazan je plan terapije za oba akutna hiperglikemijska stanja DKA i HHS sa preporukom za nadoknadu tečnosti kontinuiranom rehidracijom izotonim ili hipotonim fiziološkim rastvorom soli ili 5% glukoze u zavisnosti od elektrolitnog statusa i vrednosti glikemije. U DKA potrebna je nadoknada bikarbonata zbog metaboličke acidoze, dok u HHS nije prisutna acidoza. U oba stanja potrebna je nadoknada kalijuma ali je obično potrebna ranije u HHS nego u DKA zbog ranijeg ulaska kalijuma u ćelije u odsustvu acidoze. U druge mere lečenja ubrajamo: lečenje precipitirajućeg uzroka, plasiranje nazogastrične sonde zbog poremećaja stanja svesti, lečenje respiratornog distress sindroma, edema mozga i tromboembolijskih komplikacija ako se razviju.(38)

1.6.2 Hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje

Hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje (HHS) prvi put je opisano pre 1900. godine, a sporadični slučajevi su opisivani u prvoj polovini prošlog veka, 1957. godine. HHS je najčešće akutna komplikacija u T2D i mortalitet je značajno veći od DKA (5-20% a može biti i 50%). Stopa mortaliteta zavisi od starosne strukture i visoke osmolarnosti seruma. Loši prognostički faktori uključuju komu, šok, druge komorbiditete. Sindrom se karakteriše izrazitom hiperglikemijom, hiperosmolarnošću ($> 350 \text{ mOsm/l}$), izrazitom dehidracijom sa prerenalnom uremijom i poremećajem stanja svesti, ali bez ketoze. Obično se javlja u starijih bolesnika u kojih interkurentno oboljenje (infekcija, moždani udar) povećava stvaranje glukoze zbog povećane

koncentracije stresnih hormona kontraregulatornih insulinu i sprečava adekvatan unos vode. U 50 % slučajeva hiperosmolarna koma se javlja u bolesnika sa prethodno nedijagnostikovanim dijabetesom. (39)

Precipitirajući faktori izazivaju hiperosmolarnu komu sledećim mehanizmima:

1. Inhibicija sekrecije insulina: zapaljenje i tumori pankreasa, hipokalemija, alkohol i različite grupe lekova kao što su diazoksid, fenitoin, tiazidni diuretici i furosemid, beta blokatori i blokatori kalcijumskih kanala.

2. Antagonizujuće dejstvo insulina direktno ili putem stresnih hormona koji su kontraregulatorni insulinu u moždanom udaru, infarktu miokarda, infekciji, akromegaliji, Kušingovom sindromu, opsežnim opekotinama hipotermiji, toplotnom udaru, hipokalemiji i lekovima (tiazidni diuretici i furosemid).

3. Primena hipertoničnih rastvora: peritonealna dijaliza sa rastvorima koji sadrže glukozu, visoko kalorijski unos hrane putem katetera, intravenska infuzija manitola ili rastvora bogatih glukozom.

U T1D i T2D hiperglikemija se razvija zbog nedostatka insulina i insulinske rezistencije koji imaju za posledicu izražene metaboličke faktore: povećanu glukoneogenezu, ubranu glikolizu i oštećenu utilizaciju glukoze u perifernim tkivima. Loša utilizacija glukoze u perifernim tkivima povezana je sa hormonskom disregulacijom izazavanom povećanjem kontraregulatornih hormona - glukagona, kateholamina, kortizola, HR (University of Missouri Kansas City 2005).

Karakteristični simptomi za HHS su polidipsija, poliurija i postepeni poremećaj stanja svesti do kome. Poliurija i polidipsija se mogu razvijati tokom nekoliko nedelja, a posebno su izražene tri do sedam dana pre prijema. Bol u trbuhu, mučnina i povraćanje mogu se javiti ali ređe nego u DKA. Često se javljaju fokalni neurološki simptomi.(40)

Glavni znaci HHS su dehidracija i neurološki poremećaji. Česti su epi napadi generalizovani ili Džeksonovog tipa. Fokalni neurološki znaci su: afazija, homonimna hemianopsija, hemipareza i hemiplegija, hemisenzorni defekti, unilateralna hiperrefleksija i unilateralni Babinski. Mogu se javiti halucinacije i psihički

poremećaji. Ređe se javlja abnormalni tonus mišića, tonična devijacija očiju nistagmus. EEG nalaz može pokazati poremećaj koji se normalizuje sa rehidracijom. Zbog izrazite dehidracije česte su tromboze. Može se javiti krvarenje verovatno kao posledica diseminovane intravaskularne koagulacije. Distenzija želuca, ileus i hematemeza su česte i mogu se povući sa lečenjem hiperosmolarnog stanja. Kussmaulovo disanje se ne javlja obzirom da nema izrazite acidoze. Međutim, česta je laktična acidoza zbog hipotenzije i smanjenog snabdevanja tkiva kiseonikom. Intenzivna glikozurija bez ketonurije karakteristika je svih bolesnika sa HHS.(41)

Uspešno lečenje HHS zavisi od dobre opšte nege bolesnika i brzog prepoznavanja i lečenja uzroka. Najvažnija mera je brza rehidracija da bi se nadoknadio vaskularni volumen i poboljšala diureza. Prosečan deficit tečnosti je 10 litara i više, znatno veći od onog u DKA. Rehidraciju treba početi izotonom rastvorom i dati 2 do 3 litra tokom prvih 1 do 2 časa čak i u starijih osoba sa nepoznatom srčanom funkcijom. Polovinu ukupnog deficita tečnosti treba dati tokom prvih šest časova. Nadoknada intravaskularnog volumena snižava koncentraciju glukagona, kateholamina i drugih hormona stresa i obnavlja eliminaciju glukoze ako je bubrežna funkcija intaktna. Na taj način se koriguje hiperglikemija nezavisno od primene insulina koji se inače daje kontinuiranom intravenskom infuzijom. Nadoknada kalijuma je obično potrebna ranije nego u lečenju DKA zbog ranijeg ulaska kalijuma u ćelije u odsustvu acidoze.(41)

Mortalitet je visok (veći od 50 %) i zavisi od životnog doba, stepena kome i ozbiljnosti udruženih oboljenja i komplikacija. Česti uzroci smrti su gram-negativna sepsa i tromboza.(38)

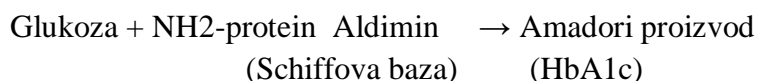
1.7 Glikozilirani hemoglobin – faktor glikemijske kontrole

Humani hemoglobin u odraslih sastoji se od nekoliko frakcija. Osnovna frakcija A₀ je najzastupljenija i čini 90 – 92 % ukupnog hemoglobina. Sastoji se iz molekula hema i dva para polipeptidnih lanaca (alfa i beta). Ostale frakcije su znatno manje zastupljene i to: fetalni hemoglobin 0,5 -1 %; hemoglobin A₂ zastupljen do 2 %; hemoglobin A₁ u zdravih osoba čini 6 – 8 % ukupnog hemoglobina i sastoji se od nekoliko subfrakcija: a₁, a₂, b, c, d i e. Hemijska struktura HbA_{1c} koja se od HbA₀ razlikuje samo u molekulu glukoze koji je vezan za terminalnu aminokiselinu beta lanca, najzastupljenija je i predstavlja 75 – 80 % od ukupne frakcije HbA₁, odnosno 4 – 6 % od totalnog hemoglobina (42).

Obzirom da HbA_{1c} nastaje vezivanjem glukoze za molekul HbA₀ naziva se glikozilirani hemoglobin.

Koncentracija glukoze u krvi je jedan od najvažnijih faktora koji utiču na obim sinteze glikoziliranog hemoglobina – HbA_{1c}. Iz tog razloga je određivanje nivoa HbA_{1c} pokazatelj prosečnog nivoa glikoregulacije u vremenskom periodu od 8 – 12 nedelja (43) .

Proces sinteze je ne enzimski reakcija koja podrazumeva dva stepena. U prvom stepenu, kovalentnim vezivanjem molekula glukoze za terminalnu amino grupu valina na beta lancu HbA₀ nastaje aldimin (Schiffova baza). Ova reakcija je brza i reverzibilna. Tokom drugog stepena iz aldimina sporom i skoro ireverzibilnom reakcijom nastaje stabilan ketoamin HbA_{1c}.



Proces glikozilacije hemoglobina odvija se kontinuirano, tokom čitavog života eritrocita koji traje 120 dana, proporcionalno srednjoj koncentraciji intraeritrocitne glukoze. U jednoj populaciji normalnih eritrocita, nivo HbA_{1c} je niži u mladim ćelijama i povećava se sa njihovim starenjem (44)

U više studija je razmatran uticaj glikozilacije hemoglobina na cirkulatorne poremećaje koji bi mogli da doprinesu razvoju dijabetesne mikroangiopatije. Povišen nivo glikoziliranog hemoglobina u dijabetičara mogao bi da bude odgovoran za kompromitovanu oksigenaciju tkiva. Poznato je da je priliv kiseonika u tkiva određen:

- a) Volumenom krvnog protoka kroz mikrocirkulaciju
- b) Koncentracijom hemoglobina
- c) Stepenom oslobađanja kiseonika u toku njihovog protoka kroz kapilare.

Ova tri faktora obezbeđuju konstantan priliv kiseonika do tkiva. U eritrocitima se nalazi organski fosfat 2,3 difosfoglicerat (2,3 DPG) kao važan metabolički kofaktor sposoban da reguliše otpuštanje kiseonika u tkiva. Negativno naelektrisan 2,3 DPG vezuje se za molekul hemoglobina preko pozitivno naelektrisanih amino-grupa valina, lizina i histidina na beta lancu. Ovo vezivanje umanjuje afinitet hemoglobina za kiseonik i obezbeđuje njegovo normalno odavanje tkivima. Međutim, prethodna glikozilacija hemoglobina smanjuje mogućnost vezivanja hemoglobina za 2,3 DPG čime se objašnjava povećan afinitet ovako modifikovanog hemoglobina za kiseonikom (45).

Posledica ovoga je kompromitovana oksigenacija i hipoksija tkiva kako su to dokazali Mc Donald (1979), Ditzel (1979) i Imagawa (1982).

Glikozilacija hemoglobina prouzrokuje i povećanu intraeritrocitnu viskoznost. Naime, pri uobičajenoj koncentraciji hemoglobina rastojanje između molekula hemoglobina je oko 8 angstrema. Glikozilacijom hemoglobina ovo rastojanje se značajno smanjuje i omogućava bliži kontakt i kasniju interrekciju molekula što ima za posledicu stvaranje intermolekularnih agregata i povećanje intraćelijske viskoznosti. Glikozilacija hemoglobina može da utiče i na smanjenu pokretljivost i fleksibilnost eritrocita, izazivajući njihovu povećanu agregaciju i poremećaje u mikrocirkulaciji. (46)

U tabeli br. 4 su prikazane ciljne vrednosti glikoziliranog hemoglobina koje omogućavaju dobru glikoregulaciju kod pacijenata sa T2D.

Tabela br. 4 Ciljne vrednosti glikemije

parametar	vrednost
HbA1c	< 7,0
preprandijalno	< 7,0
postprandijalno	< 9,0

U T2DM poželjna je strožija kontrola glikemije sa ciljnim vrednostima HbA1c < 6,5 % za grupe pacijenata sa kraćim trajanjem bolesti, bez kardiovaskularnih komorbiditeta i kod kojih je moguće dostići ciljne vrednosti bez razvoja hipoglikemije.

Fleksibilnije vrednosti HbA1c 7,5 – 8,0 % primenjive su za grupe pacijenata sa kardiovaskularnim komorbiditetima i kod starijih pacijenata upravo zbog lošeg efekta hipoglikemija.

1.7.1 Lipidni parametri – faktor kardiovaskularnog rizika

Poremećaji u metabolizmu koji dovode do porasta jedne ili više frakcija lipida i lipoproteina u krvi se nazivaju hiperlipoproteinemije (HLP). One mogu imati različite posledice, a to je pre svega ubrzana i – ili prevremena aterogeneza. One mogu biti:

- 1) Primarne – nasledne
- 2) Sekundarne – udružene sa različitim bolestima i uzimanjem lekova

Učestalost HLP je veoma teško proceniti, ali na osnovu brojnih istraživanja u ekonomski razvijenim zemljama smatra se da postoji kod 25 – 33% odraslog stanovništva, a uočena je prisutnost u dečijem uzrastu i do 10%. U razvijenim zemljama ateroskleroza i njene komplikacije dovode do 50 % svih smrtnih ishoda i jedna trećina smrti kod ljudi između 35 i 65. godine života. HLP se mogu podeliti prema vrsti lipida koji su povišeni u krvi, ili prema patogenetskim uzrocima nastanka kao i prema tome koja je lipidska frakcija dominantno povišena. U proceni neželjenih efekata pojedinih HLP važan je nivo ukupnih vrednosti holesterola i triglicerida, ali

posebno i kakve su vrednosti LDL i HDL, non HDL holesterola, kao i njihovih međusobnih odnosa. Takođe su važne i promene u strukturi i veličini lipoproteinskih čestica, jer to određuje njihovu ulogu, metabolisanje i patološki uticaj.(47) Metabolizam lipoproteina odvija se u dva ciklusa, egzogenom i endogenom.

Masne kiseline i holesterol koji nastaju razlaganjem masti unetih hranom, uz holesterol iz žuči, apsorbuju se u intestinalnim ćelijama mukoze u kojima se reesterifikuju do triglicerida i estara holesterola. Oni se zajedno, sa fosfolipidima, apolipoproteinima – apo A i apo B izlučuju iz ćelija u limfni sistem kao hilomikroni, koji zatim ulaze u sistemska cirkulaciju. Ovaj metabolički put označen je kao egzogeni lipidni put. Hilomikroni se uglavnom metabolišu u adipoznom mišićnom tkivu do glicerola i masnih kiselina. Na kraju ovog puta trigliceridi iz hrane se raspodeljuju na adipozno tkivo i mišiće, a holesterol u jetru.

Endogeni lipidni put može se razmatrati na sledeći način: jetra je glavni izvor endogenih lipida. Trigliceridi se sintetišu iz glicerola i masnih kiselina, koji dospevaju u jetru iz depoa masti ili se sintetišu iz glukoze. Holesterol se u jetri sintetiše lokalno ili nastaje iz lipoproteina, kao što su ostaci hilomikrona nakon njihovog preuzimanja od ćelija jetre. Ovi lipidi se transportuju iz jetre u obliku VLDL. Kada se VLDL čestice izluče u cirkulaciju, podležu procesu razlaganja slično hilomikronima. Dejstvom LPL i apo CII, VLDL prelazi remnantske čestice VLDL i može da se prevede u lipoproteine intermedijarne gustine (IDL) i daljim procesom u LDL. LDL predstavlja najveću klasu lipoproteina koji nosi holesterol i ima primarnu ulogu da transportuje holesterol do perifernih ćelija. LDL se vezuje za visoko afinitetne receptore u plazma membranama i procesom internalizacije isporučuje holesterol perifernim tkivima. Posle endocitoze LDL čestice sledi njeno razlaganje u ćeliji pod dejstvom ćelijskih lizozima i hidrolaza. Slobodni holesterol koji se dobija razlaganjem LDL može da se koristi u ćelijskim membranama za sintezu hormona ili može da se reestirifikuje radi čuvanja. Poremećaji u mehanizmu LDL receptora dovode do povećanja nivoa LDL u cirkulaciji i na taj način do hiperholesterolemije, odnosno prevremene ateroskleroze.(48)

Lipoproteini imaju najznačajniju ulogu u transportu holesterola od jetre putem krvnih sudova do perifernih tkiva. Međutim, kada je snabdevanje prekomerno holesterol se akumulira u tkivima. HDL ima glavnu ulogu u reverznom putu transporta

holesterola, odnosno procesu uklanjanja holesterola iz perifernih tkiva. U ovom procesu nascentni HDL koji se stvara u jetri i tankom crevu apsorbuje slobodan holesterol iz perifernih tkiva (i iz makrofaga) i prevodi ga u ester holesterola radi skladištenja unutar HDL tokom transporta. U metabolizmu lipoproteina najznačajniji mehanizam je interakcija između apolipoproteina na površini lipoproteina i receptora na površini različitih ćelija. LDL – receptori prepoznaju apo E i apo B 100 i posreduju celularno vezivanje, unos i razgradnju LDL i drugih lipoproteina (VLDL i IDL) koji sadrži apo B 100. Široko su rasprostranjeni i imaju veoma značajnu ulogu u ćelijskoj i sistemske homeostazi holesterola. Remnantski receptori prepoznaju apo E i oni su glavni receptori za klirens hilomikronskih remnantata i beta – VLDL iz krvi. Oni takođe vezuju HDL koji sadrži apo E. Scavenger receptori se nalaze na površinama makrofaga i drugih ćelija kao što su mišićne ćelije i posreduju uklanjanje modifikovanog LDL, uključujući oksidovani LDL i beta – VLDL (hilomikronski remnant i VLDL remnant) iz krvi. Za razliku od LDL receptora, pojava ovih receptora nije regulisana intracelularnom koncentracijom holesterola. Makrofage mogu kontinuirano da uzimaju holesterol od modifikovanog LDL preko scavenger receptora.(49,50)

1.7.2 Lipidi i aterogeneza

Lipidski poremećaji imaju fundamentalni značaj za aterogenezu i pojavu ishemijske bolesti srca i drugih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti. Oni su često udruženi sa dijabetesom, gojaznošću i hipertenzijom sa kojima deluju sinergistički dovodeći do arteriosklerotičnih promena. Ateroskleroza je prouzrokovana promenama u zidu krvnih sudova koji se karakterišu deponovanjem lipida i proliferacijom ćelija. Deponovani lipidi u zidu krvnog suda potiču iz lipoproteina plazme, a povišen holesterol, posebno LDL, predstavlja glavni faktor rizika. U aterogene lipoproteine spadaju pored LDL i gotovo sve klase lipoproteina koje sadrže apo B (VLDL, ostaci VLDL, IDL, Lp(s), oksidisani LDL). Zajednička karakteristika svih aterogenih lipoproteina je da sadrže različite količine holesterolskih estara i ili apo B 100 ili apo B 48. (50)

Elhadd i sar. 1999 godine ukazao je da su kod dece sa T1D kod kojih klinički nije nađeno oboljenje krvnih sudova postojale abnormalne vrednosti markera disfunkcije endotela i oksidativnog stresa.(130)

Studija koja je ispitivala kardiovaskularni rizik kod premenopauzalnih žena je pokazala da je učestalost koronarne bolesti niža nego kod muškaraca zbog njihove hormonalne zaštite. Angina pektoris se javlja kod žena oko 10 godina kasnije nego kod muškaraca, ipak mortalitet od ishemijske bolesti srca ostaje viši kod žena nego kod muškaraca. Postoje studije koje se fokusiraju na nove biomarkere kardiovaskularnog rizika. Smatra se da tradicionalni faktori kardiovaskularnog rizika kao i njihova procena se nedovoljno fokusira na polnu strukturu, odnosno potcenjuje se rizik kod žena. (144) Kardiovaskularna bolest (KVB) predstavlja vodeći uzrok smrti kod žena u Evropi. Oko 53% smrti kod žena pripisuje se KVB, posebno koronarnoj bolesti i moždanom udaru. Ovo su značajne razlike što se tiče koronarne bolesti u odnosu na polove: veća prevalenca kod žena preko 75 godina, prvi koronarni događaj 10 godina kasnije nego kod muškaraca, atipični simptomi, visoka učestalost nonQ infarkta miokarda, a prevalenca koronarnih arterija bez angiografskih nalaza je dva puta češća nego kod muškaraca. Vodiči iz 2004. godine naglašavaju značaj prepoznavanja faktora kardiovaskularnog rizika kod žena i klasifikuju žene u kategoriju visokog, srednjeg i idealnog kardiovaskularnog rizika. Visoko rizični status nije definisan samo prisustvom oboljenja koronarne arterije, hronične arterijske okluzije, aneurizme aorte ili Framinghamskog skora preko 10 % već i prisustvom hroničnog oboljenja bubrega ili dijabetesa.

Novi markeri kardiovaskularnog rizika izabrani su zbog toga što njihovi povećani nivoi u plazmi pogoršavaju disfunkciju i inflamaciju endotela a oba su ključni faktori u patogenezi mikrovaskularne angine koja je uobičajna pojava kod žena. Hormonska ispitivanja koja je vršila Women's Health Initiative pokazala su da je najmanje 18 novih biomarkera korisno u proceni kardiovaskularnog rizika kod postmenopauzalnih žena. To su: lipoprotein (a), homocistein, insulin, CRP, IL-6,PAI-1,E selectin, matrix, metaloproteinaza-9, fibrin, D dimer, faktor VIII, von Wilebrand faktor, fibrinogen, hematokrit, leukociti i trombociti. (144)

Ateroskleroza se na današnjem stepenu razvoja medicinske nauke smatra neizbežnim procesom. Smatra se da je u većine ljudi starosti oko 85 godine života oko

60 % koronarne cirkulacije prekriveno aterosklerotičnim plakovima, i to pod uslovom da tokom života nisu prisutni faktori rizika. U prisustvu faktora rizika situacija se značajno menja, i kod hipoholesterolemije promene na koronarnim krvnim sudovima se javljaju već u 42 godini života. Ta rana ateroskleroza danas predstavlja globalni problem čovečanstva. Kao glavni faktori rizika za kardiovaskularne bolesti od bitnog značaja su vrednosti ukupnog, LDL i HDL holesterola. Framingharm Heart studija pokazala je da je petogodišnji rizik za ishemisku bolest srca 3 – 5 puta veći u muškaraca koji imaju ukupni holesterol veći od 300 mg% a u žena veći od 200 mg%.(51) Takođe je pokazano da viši HDL ima protektivni efekat. Prema PROCAM studiji kao najozbiljniji faktor rizika se izdvaja nivo LDL holesterola preko 5 mmol-l. Ova studija je pokazala i da povišen nivo triglicerida takođe povećava incidencu ishemijske bolesti srca i to čak i kad je nivo HDL normalan.(52)

Na osnovu ovakvih studija zaključeno je da je u proceni ukupnog individualnog rizika važan nivo ukupnog holesterola, ali je kao terapijski cilj uzet povišen LDL.

Mnoge studije su pokazale da su povećane vrednosti VLDL – hipertrigliceridemija snažan faktor rizika za pojavu koronarne skleroze nezavisno od vrednosti holesterola u plazmi. Javlja se u dijabetičara sa lošom metaboličkom kontrolom, a popravljiva se sa poboljšanjem glikoregulacije. Ateroskleroza se pre javlja ukoliko se u plazmi nalaze čestice VLDL male gustine. Smatra se da se čestice male gustine lakše fagocituju od makrofaga čime počinje prvi stadijum ateroskleroze, a to je nakupljanje lipida. (48,50)

Hiperholesterolemija u vidu umerenog povećanja LDL se takođe vidi u dijabetičara. Popravljanjem metaboličke kontrole dolazi do smanjenja vrednosti LDL usled poboljšanja funkcije receptora za LDL i povećanog klirensa ove supstance. Vrednost ateroskleroznog indeksa holesterol – lecitin u sastavu LDL je povećan kod dijabetičara (53)

Vrednosti HDL – zaštitnog lipoproteina su smanjene u novootkrivenih dijabetičara. Rezultati sedmgodišnje studije (49) pokazali su da pacijenti sa T2D kojih se razvila koronarna bolest imaju viši nivo ukupnih i VLDL holesterola uz niži nivo HDL u poređenju sa osobama bez koronarne bolesti. Ali dobijeni rezultati multivarijantne analize pokazali su da povišeni nivoi ukunog i LDL holesterola nisu

bili povezani sa pojavom koronarne bolesti, dok visok nivo triglicerida dvostruko povećava rizik za nastanak koronarne bolesti. Najsnažniji predisponirajući faktor bio je niži nivo HDL koji povećava rizik od smrti zbog koronarne bolesti 4 puta, a rizik za razvoj koronarne bolesti 2 puta, posebno ako je ovaj poremećaj udružen i sa povišenim nivoom triglicerida i LDL (47)

Već pomenuti apo B 100 je najčešći sastavni deo VLDL i LDL, a naročito je prisutan u česticama LDL male gustine za koje se smatra da su direktno povezane sa pojavom koronarne bolesti u T2D. Većina autora se slaže da povišen nivo apo B uz snižen nivo apo A1 kao i snižen odnos apo A1-B i u dijabetičara i nedijabetičara mogu predstavljati faktor rizika za razvoj koronarne bolesti (54,55)

1.8 Markeri kardiovaskularnog rizika

Poznato je iz ranijih studija da se akutna hiperglikemija karakteriše povišenim nivom kardiovaskularnih faktora rizika, a naročito proinflamatornih citokina. Potvrđeno je u ovoj studiji kao i u prethodnim da u trenutku ispoljavanja akutnih hiperglikemijskih komplikacija u dijabetesu, DKA i HHS bez istovremenog postojanja vaskularnog oboljenja ili infekcije postoji povišen nivo markera kardiovaskularnog rizika, i to markera inflamacije, C-reaktivnog proteina i interleukina-6 (IL 6) i hemostatskog markera, homocisteina, kao i porast kontraregulatornih hormona stresa, kortizola i hormona rasta kako gojaznih tako i u normalno uhranjenih ispitanika.(56)

1.8.1 Inflamatorni markeri - citokini

Citokini (Interleukini) su pored molekula antitela, najvažniji sekretorni proizvodi ćelija imunog sistema. Kako je većina citokina produkt leukocita (makrofaga ili T ćelija) i deluju na druge leukocite oni se nazivaju i interleukini. Citokini su proteini male molekulske mase i deluju kao posrednici između elemenata imunog sistema. Citokini su po svojoj strukturi veoma slični i svi pripadaju porodici glikoproteina. Citokini su neophodni za normalno odvijanje svih faza imunog odgovora i značajan su faktor regulacije imune reakcije. Nema imunog odgovora u organizmu bez produkcije citokina. Citokine izlučuju različite ćelije: limfociti, monociti, makrofazi i fibroblasti,

ali i neke druge ćelije organizma van imunog sistema. Dejstvo citokina je uglavnom lokalno autokrino i parakrino, ređe endokrino.(57,58)

Regulaciju aktivnosti citokina u organizmu vrše tzv. prirodni inhibitori:

- Citokini sa antagonističkim dejstvom
- Rastvorljivi receptori
- Antagonisti receptora za citokine

U autoimunim bolestima citokini su izuzetno važna komponenta patogeneze. Oni utiču na stalnu stimulaciju imuno/imflamatornih ćelija i posredno ili neposredno izazivaju oštećenje ciljnih tkiva.(58)

Nomenklatura citokina najčešće potiče od vrste ćelije koja ga produkuje:

- Monokini – citokini koje produkuju mononuklearni fagociti
- Linfokini – citokini koje produkuju limfociti
- Interleukini – citokini sa stotinu ili manje aminokiselina se nazivaju i interleukini (od IL -1 do IL – 29), većina citokina je produkt leukocita (makrofaga ili T ćelija) i deluju na druge leukocite.(59)

Citokini deluju preko specifičnih receptora u samoj ćeliji i na ćelijskoj membrani. Oni mogu biti pozitivni i negativni regulatori imunog odgovora i neka vrsta glasnika koji pored hormona i neurotransmitera spadaju u vrlo važne činioce u komunikaciji između ćelija u organizmu. Citokini predaju informaciju ciljnoj ćeliji koja ispoljava odgovarajući receptor. Nakon predaje informacije nastaje aktivacija gena sa posledičnim fenotipskim ili funkcionalnim promenama ciljne ćelije.(59-61)

Sintezu i otpuštanje citokina mogu zaustaviti razni inhibitori, modulirajući biološku aktivnost citokina ili inhibišući sposobnost odgovora ciljne ćelije.

Citokini se u organizmu ponašaju kao snažne molekule koje se oslobađaju iz ćelija i transportuju u druge delove organizma gde deluju na funkcije drugih ćelija što dovodi do brojnih bioloških efekata. Efektorske funkcije ovih proteina su aktivacija i diferencijacija ćelija, hemotaksija i proliferacija širokog spektra ćelija. Aktivnost citokina zavisi od njihove koncentracije i jačine ekspresije specifičnih receptora na

površini ciljne ćelije. Svaka živa ćelija sa jedrom u ljudskom organizmu stvara citokin čija vrsta i količina sekrecije zavisi od tipa, stadijuma diferencijacije ćelije i njenog aktivacijskog stadijuma. Stvaranje citokina je stimulisano antigen specifičnom aktivacijom T4 limfocita.(62)

U citokine spada grupa interleukina, tumorskih faktora rasta i interferona. Ovakva podela odgovara biološkim i strukturalnim razlikama ali i sličnostima ovih medijatora. Interleukin je prihvaćen naziv za grupu medijatora odgovornih za međusobno komuniciranje leukocita. Danas postoji 29 vrsta interleukina, ali i preko 30 različitih citokina. Mnogi od njih su faktori rasta ćelija, neki su hematopoetski faktori rasta, dok neki imaju antivirusnu aktivnost i nazivamo ih interferonom (IFN). Regulišu rast i diferencijaciju ćelija imunog sistema, T i B limfocita i makrofaga, a isto tako obim i dužinu zapaljenskog odgovora. Modifikuju biološki odgovor i međusobno su povezani u citokinsku regulacionu mrežu. Povećano izlučivanje citokina nije udruženo samo sa infekcijama nego i sa autoimunim i neurodegenerativnim bolestima.

Linfociti T 4 ili pomoćni T limfociti i njihovi citokini su glavni regulatori imunološke reakcije. Humani imuni odgovor na infekciju regulisan je ravnotežom između Th1 citokina (IL-2, IFN- γ) i Th 2 citokina (IL-4, IL-5, IL-10). Limfociti T4 specijalizovani su u prepoznavanju intracelularnih patogena ili njihovih produkata, aktivaciji makrofaga, ostalih T limfocita, B limfocita i NK ćelija (ćelija ubica). Mogu uništiti ciljne ćelije kao što su inficirani monociti i makrofazi.(63,64)

U današnjoj medicinskoj praksi razlikujemo proinflamatorne i antiinflamatorne citokine. Inflamatorni citokini uljučujući Interleukin-6 (IL-6) aktiviraju koagulaciju i inhibiraju fibrinolizu što može izazvati difuzna oštećenja endotela kapilara sa posledičnom disfunkcijom brojnih organa i smrću. Danas je poznato da postoji interakcija između hemostaze, upalnih reakcija imunog sistema, a isto tako znamo da imunokompetentne ćelije i endotel krvnih sudova međusobno utiču jedno na drugo. Imuni odgovor počinje fazom prepoznavanja antigena i završava fazom odbrane organizma od patogena. U ovoj reakciji pored imunih ćelija učestvuju i citokini koje one luče. Interleukin, takođe utiče na metabolizam glukoze tako što menja insulinsku osetljivost. (65). Povišeni nivoi IL-6 u krvi takođe su nađeni kod T1D, ali bez kliničkih dokaza o postojanju mikro i makrovaskularnih komplikacija. Gojaznost i rezistencija na insulin takođe se povezuju sa sekrecijom IL-6.(66)

Proinflammatorni citokini uključujući IL-6 oslobođeni iz aktiviranih makrofaga povećavaju ekspresiju i sintezu fibrinogena u jetri, pa zato koncentracija fibrinogena u plazmi raste a usled toga povećava se i relativni rizik za trombozu i nepovoljan kardiovaskularni događaj.(67)

1.8.2 C- Reaktivni protein

C-reaktivni protein (CRP) je pentamer od 115 kDa koji se stvara prvenstveno u hepatocitima kao rezultat nespecificnog akutnog odgovora na oštećenje tkiva, infekciju, inflamaciju i malignu neoplaziju (72). Vezuje se sa visokim afinitetom za fosfolipide na ćelijama u apoptozi, oštećene ćelijske membrane, oksidovane lipoproteine i ćelije napadnute mikroorganizmima. Takođe nađeno je da se CRP može vezivati za lipoproteine i oštećene ćelije u ateroskleroznom plaku indukujući i aktivaciju komplekta, promovisući inflamaciju, a time i progresiju bolesti (72)

CRP je nezavistan faktor rizika za predviđanje kardiovaskularnog događaja. Kod zdravih osoba vrednost CRP < 0,55. Bez relativnog rizika za infarkt miokarda i CVI vrednost CRP od 1,0 mmol-l do 2,6 relativni rizik za razvoj infarkta miokarda i CVI. CRP veći od 2,9 predviđa budući kardiovaskularni događaj. (Laborinformation-KCH Endokrinologie 06 Avgust 2009).

CRP je pre svega marker postojanja metaboličkih poremećaja koji su povezani sa povećanim rizikom za nastanak kardiovaskularnih bolesti. Poznata je povezanost povećanog nivoa CRP sa povećanim indeksom telesne mase (ITM), hipertenzijom, hipertrigliceridemijom i sniženim HDL holesterolom, što je verovatno u vezi sa povećanim oslobađanjem citokina iz masnog tkiva.

Poslednjih godina se sve više razmatra CRP kao marker kardiovaskularnog rizika. Ovaj koncept je proizašao iz saznanja da je ateroskleroza u osnovi bolest koju odlikuje hronična arterijska inflamacija. Podaci in vitro studija nameću pomisao na mogućnost da i sam CRP doprinosi nastanku i progresiji ateroskleroze, kao i da se može smatrati ne samo markerom već i pravim faktorom rizika (72). Inflamatorini proces u arterijskom tkivu koje je pogođeno procesom ateroskleroze rezultira oslobađanjem citokina u cirkulaciju, a to započinje proces stvaranja CRP u jetri. Nivo CRP bi na taj

način mogao odražavati težinu ateroskleroze, kao i rizik za razvoj budućih kardiovaskularnih događaja.

Bilo bi od ogromnog značaja da se u potpunosti razjasni da li CRP ima direktnu funkcionalnu ulogu u procesu ateroskleroze čime bi se mogao okarakterisati kao faktor rizika. Rezultati dosadašnjih eksperimentalnih studija na životinjama i u in vitro uslovima su suprotni. Tako su Paul i saradnici utvrdili povezanost CRP sa progresijom aortne ateroskleroze, dok su studije na miševima objavljene 2005. godine odbacile mogućnost da je CRP sam po sebi dovoljan da izazove inflamatorni odgovor i razvoj ateroskleroze(72).

Američko udruženje kardiologa preporučuje da pacijenti sa srednjim ili visokim rizikom za razvoj koronarne bolesti mogu imati koristi od praćenja vrednosti CRP kao faktora rizika, za predviđanje koronarnog događaja.

Povećana vrednost CRP je povezana sa povećanim rizikom za razvoj T2D kod pacijenata sa metaboličkim sindromom. U T1D i T2D glikozilirani hemoglobin (HbA1c) je u značajnoj korelaciji sa nivoom CRP i razvojem budućeg kardiovaskularnog događaja. Takođe, nivo CRP se povećava u fazi disfunkcije beta ćelija pankreasa i insulinske rezistencije.(73)

Skorašnje studije su takođe pokazale posebnu efikasnost različitih terapijskih principa dijabetesnog lečenja na smanjenju vrednosti CRP kao markera kardiovaskularnog rizika, što se prvenstveno odnosi na intenzivnu insulinsku terapiju u akutnim hiperglikemijskim krizama, pri čemu ovaj antiinflamatorni efekat insulina može uticati na stepen težine bolesti što je i predmet ove disertacije.(73)

Nove studije će u bliskoj budućnosti razjasniti dilemu da li je CRP samo marker ili je faktor rizika za ateroskleroznu bolest u humanoj populaciji.

1.8.3 Hemostatski marker - Homocistein

Homocistein kvantitativno glavni metabolit metionina, je aminokiselina čija je hemijska struktura poznata od 1932. godine, i u suštini se samo sa čisto hemijskog aspekta ubraja u aminokiseline.

Isti se najjednostavnije može nazvati metabolitom esencijalne aminokiseline metionina. Zajedno sa glutationom i cisteinom ubraja se u karakteristična aminotiolna jedinjenja organizma sisara.

Nastanak homocisteina je složen biohemijski proces, vrlo fino regulisan koji na svom značaju dobija, tek onda kada se sagleda činjenica da učestvuje u remetilacijonom ciklusu koji ponovo vodi ka sintezi metionina.

Homocistein se u organizmu nalazi slobodan, ili u obliku disulfida i proteina. Slobodnog ili redukovanog homocisteina, ima 1 – 2 % u odnosu na ukupnu količinu homocisteina. Najzastupljeniji oblik u kome se u organizmu nalazi i do 80% je homocistein vezan za proteine, uglavnom albumin.

Regulacija metabolizma homocisteina znači obezbeđivanje ravnoteže u brzini odvijanja dva metabolička puta koji dodirnu tačku imaju baš na nivou stvaranja homocisteina. To su ciklus resinteze metionina s jedne i transulfuracioni put, s druge strane. Ovakva raspodela među konkurentskim metaboličkim putevima je najizraženija u jetri, zbog relativno viših koncentracija adenzil-metionina u jetri u odnosu na druge organe.(68)

Pojava hiperhomocisteinemije znači povećanje kako slobodnog tako i vezanog homocisteina, tako da se radi o povećanju koncentracija ukupnog homocisteina. Hiperhomocisteinemija vodi ka povećanju koncentracija intracelularnog adenzilhomocisteina, čemu rezultira inhibicija adenzilmetionina zavisnih transmetilacionih reakcija, koje mogu biti glavni uzrok kasnijih bioloških i hemijskih abnormalnosti. Radi lakšeg sagledavanja problematike nastanka i posledica hiperhomocisteinemije učinjeni su pokušaji sistematizovanja faktora koji poznatim i nepoznatim mehanizmima dovode do ove pojave. Jedna od takvih podela obuhvata sledeće faktore: genetske, fiziološke (starost, pol i način života), patološke (deficit

vitamina, cijankobolamin, piridoksalfosfat, folna kiselina) i farmakološki aktivne supstance.

Narušavanje normalnog metabolizma homocisteina postoji definitivno kod pacijenata sa T1D. Uobičajen razvoj bolesti nosi sa sobom rizik za razvoj mikro i makroangiopatije, sa retinopatijom i nefropatijom, kao pratećim komplikacijama. Homocistenemija se javlja kod dijabetesa sa makroangiografskim komplikacijama koje takođe vode nefropatiji. Tačan mehanizam za ubrzavanje ateroskleroze u pomenutim slučajevima nije razjašnjen, ali se dovodi u vezu sa narušenim metabolizmom homocisteina na nivou bubrega.

Brojni eksperimentalni podaci ukazuju na vezu između hiperhomocistenemije i povećane sklonosti ka aterogenezi. Patološke promene na vaskularnom sistemu praćene hiperhomocisteinijom i homocistinurijom se bitno razlikuju od istog tipa lezija kod deficita vitamina C u kome je smanjen oksidativni metabolizam homocisteina. Patološka ispitivanja posle smrti pacijenata sa teškim oblicima homocisteinurije pokazala su teška oštećena arterijskog zida, sa upadljivom hiperplazijom intime i fibrozom. Mnogobrojni trombi zatvaraju i ovako sužen lumen krvnih sudova. (69,71)

Za narušavanje integriteta endotelijuma pored mehanizma sulfatacije proteoglikana, postoji po novim saznanjima i direktno toksično dejstvo homocisteina izazivajući deendotelizaciju i zadebljanje intime.(70)

Period 1991 -1998 godina je vreme obimnih komparativnih studija sa ciljem utvrđivanja veze između javljanja kardiovaskularne bolesti i povećanog nivoa homocisteina u plazmi. Globalni rezultati ovih studija definitivno ukazuju da je biohemijski nalaz blago povećanih vrednosti homocisteina u plazmi, nezavistan faktor rizika za nastanak prerane arterijske koronarne bolesti, odnosno trombo-embolijskih promena u venskom delu vaskularnog sistema. Do kraja nije razjašnjen direktni uticaj homocisteina na endotelne ćelije krvnih sudova, ili uticaj drugog faktora koji učestvuje u metionin-homocistein-cisteinskom putu, odgovornom za nastanak homocisteina-vitamini B6, B12 i folna kiselina.(69)

1.8.4 Kontraregulatorni hormoni – kortizol i hormon rasta

Kortizol luči kora nadbubrežne žlezde pod kontrolom osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda (HPA). Glukokortikoidi imaju ključnu ulogu u intermedijarnom metabolizmu, metabolizmu vode i soli, regulaciji krvnog pritiska inflamaciji i imunom odgovoru (74,75). Neophodni su u vreme stresa kada omogućavaju dugotrajni signal koji pomaže da se ublaže mnogi akutni odgovori na bolest i "resetuju" metabolizam omogućujući supstrate za oksidativni metabolizam (74,75).

Dugo je već poznato da kortizol može uzrokovati insulinsku rezistenciju (76,77,78). Najvećim delom je uloga kortizola suprotna ulozi insulinu (74,75), gotovo na svakom nivou od poremećenog transporta glukoze na periferiji preko inhibicije sekrecije beta ćelija (79,80) sve do centralnog učinka na apetit. (81). U zdravih osoba jasno je ukazano da postoji inverzna povezanost između diurnalnog ritma kortizola i sekrecije insulina(82). Pogoršana glukozna tolerancija u večernjim satima uzrokovana je smanjenom osetljivošću perifernih tkiva na dejstvo insulina, te neadekvatno smanjenom sekrecijom insulina u večernjim satima (82).

U inermedijarnom metabolizmu glukokortikoidi smanjuju osetljivost na insulin, prvenstveno delujući na smanjenje transporta i utilizaciju glukoze u perifernim tkivima (83,84), na povećanje glikoneogeneze u jetri (76,85) i na povećanje lipolize (86). Translokacija GLUT-4 transportera, koji je najviše prisutan u skeletnom mišiću, kritična je komponenta u transportu glukoze u ćeliju. Insulin povećava translokaciju i izloženost GLUT-4 na ćelijskoj membrani, dok je ona u prisustvu glukokortikoida inhibirana (84,87).

Glukokortikoidi takođe povećavaju lipolizu što može imati važnu ulogu u nastanku insulinske rezistencije uzrokovane glukokortikoidima (76,78). Tačan mehanizam još nije poznat a može uključivati inhibiciju lipoproteinske lipaze (88) ili indirektno, indukujući lokalnu prooizvodnju adrenalina koji povećava slobodne masne kiseline i njihovu kompeticiju sa piruvatom za mitohondrijalni oksidativni metabolizam (89), ili eventualno uloga glukokortikoida na lipolizu ide preko pozitivne regulacije PPAR- γ (peroksizam-proliferator-aktivirani receptor).

Vagu je još 1956 (90) opisao proksimalni tip gojaznosti i već tada zapazio promenu glukokortikoidne funkcije, međutim tome se dugo nije pridavala veća pažnja. U poslednjih 20 godina sve je više dokaza da u gojaznosti proksimalnog tipa postoji

poremećaj regulacije HPA osovine (91). Glukokortikoidi inhibiraju preuzimanje glukoze u perifernim tkivima (83,84) smanjuju efekat insulina preko delovanja na transportere glukoze (84,87) i direktno smanjujući sekreciju insulina (82,83) stimulišu glukoneogenezu (76,85) i lipolizu (86), te uzrokuju porast koncentracija glukoze i insulina. Nakon uspnog lečenja sve promene se mogu potpuno povući.

Abdominalna gojaznost može imati važnu ulogu u razvoju insulinske rezistencije i posledičnih metaboličkih promena kao i u povećanju visceralnih masnih depoa delujući sinergistički sa hiperinsulinemijom (91).

Hautanen i saradnici su u nekoliko radova pokazali da u muškaraca postoji poremećaj u adrenalnoj funkciji tranzitorni hiperkorticizam u predijabetesu (92), u akutnim komplikacijama šećerne bolesti prvenstveno hipoglikemiji (93), lošoj regulaciji dijabetesa i ketoacidozi (94,95). Neki autori su smatrali da poremećena HPA osovina ima uticaj na razvoj komplikacija dijabetesa (96) međutim tada se nije obraćala pažnja na stepen gojaznosti i regionalnu raspodelu masnog tkiva.

U novoj literaturi takođe, nema mnogo podataka o adrenalnoj funkciji i aktivnosti HPA osovine u dijabetesu. Većina autora je proučavala T1D (96-105) uglavnom mlade osobe, normalno uhranjene bez drugih bolesti osim hroničnih komplikacija dijabetesa i to najčešće retinopatiju, neuropatiju i ređe proteinuriju.

U dijabetičara većina autora opisuje povišene bazalne vrednosti kortizola (96,100-103,106). Neki autori u dijabetičara opisuju očuvan diurnalni ritam ali promenjen oblik krivulje. Cameron (107) opisuje zaravnjenu krivulju sa povećanim popodnevnim vrednostima, a Wutzburger (103) pad koncentracije kortizola između 20 h i 02 h u loše regulisanih bolesnika. Drugi autori u dijabetičara bez neuropatije opisuju normalni diurnalni ritam kortizola i ACTH uz očuvane pikove oba hormona oko podne, bez promene u odnosu na kontrolnu grupu, dok su u pacijenata sa neuropatijom koncentracije kortizola i ACTH povećane, uz očuvan i nepromenjen oblik krivulje tokom dana. (97)

Većina autora opisuje povećane koncentracije kortizola u 24 urinu. (98,100,104) Roy je opisala povišene koncentracije kortizola u 24 h urinu koje dobro koreliraju sa petogodišnjim prosekom HbA1c i sa ukupnim dnevnim brojem jedinica insulina. (98) U drugom radu isti autori su pokazali da su vrednosti kortizola u 24 h urinu veće u dijabetičara, posebno u onih sa retinopatijom i kardiovaskularnim komorbiditetima i da signifikantno koreliraju sa trajanjem dijabetesa, (100)

Dacou (104) je objavio istražujući na velikom broju pacijenata sa T2D koji nisu imali hronične komplikacije dijabetesa niti kardiovaskularne bolesti, imali su značajno povišene koncentracije insulina, povećan HOMA-IR index insulinske rezistencije, značajno višu koncentraciju kortizola a nižu hormona rasta. Hiperinsulinemija, hiperkortizolemija i snižen hormon rasta dobro su korelirali sa proksimalnim tipom gojaznosti (108).

Dijabetesnu ketoacidozu prati povećanje kataboličkih hormona-kortizola, glukagona, kateholamina i hormona rasta čija je koncentracija 3 do 7 puta veća od normalnih vrednosti (Schade i Eaton 1979). Katabolički hormoni deluju kao antagonisti insulina u određenim tkivima. Nedostatak insulina i višak kataboličkih hormona uzrokuju povećanu proizvodnju glukoze i inhibiraju periferni unos glukoze u periferna tkiva – masno tkivo, jetru i mišiće što dovodi do hiperglikemije. (Gerich i saradnici 1976)

Gladovanje takođe podstiče ketoacidozu tako da postupno smanjuje koncentraciju insulina uz istovremeno povećanje koncentracije antagonističkih hormona. Rezultat gladovanja su smanjeno periferno korišćenje ketona i poremećena ketogeneza u jetri što dovodi do hiperketonemije. Kombinacija nedostatka insulina i povećane koncentracije kontraregulatornih hormona uzrokuju aktivaciju lipaza u masnom tkivu koje uzrokuju lipolizu, glikolizu triglicerida u masnom tkivu na glicerol i masne kiseline.

Hormon rasta ili somatotropin (HR) je peptidni hormon koga luči prednji režanj hipofize, koji stimuliše rast organizma i ima ulogu u regulaciji raznih metaboličkih procesa. Po sastavu je jednolančani polipeptid i sadrži 191 aminokiselinu. Geni za hormon rasta se nalaze na hromozomu 17 u lokusu q22-24. Luči se u acidofilnim ćelijama prednjeg režnja hipofize. Sekretija HR iz hipofize se nalazi pod kontrolom inhibišućih i aktivišućih hormona hipotalamusa. HR oslobađajući hormon (GHRH) stimuliše stvaranje somatropina i sastoji se od 44 aminokiseline. HR se stvara i oslobađa i na drugim mestima kao što su D – ćelije endokrinog pankreasa (Langerhansova ostrvca) koja sekretuju HR koji inhibiše sekreciju insulina i glukagona.(108)

Ovaj hormon je i hormon stresa, tako da se u slučaju povrede, bola, hladnoće, gladovanja luče veće koncentracije ovog hormona. Pojedine aminokiseline naročito

arginin koje se unose ishranom stimulišu lučenje hormona rasta. Hipoglikemija stimuliše a hiperglikemija inhibiše oslobađanje HR.(109)

Hormon rasta izaziva oslobađanje masnih kiselina iz masnog tkiva i njihovog korišćenja kao izvora energije što predstavlja njegovo lipolitičko dejstvo. Pretvaranje masnih kiselina u acil koenzim A se povećava. Acetil koenzim A se može koristiti za dobijanje energije i sintezu ketonskih tela. Pod uticajem velikih količina HR oslobađanje masnih kiselina je toliko veliko da se u jetri stvara velika količina ketonskih tela što izaziva ketozu. HR smanjuje korišćenje i razgradnju glukoze. Smanjuje se korišćenje glukoze kao glavnih izvora energije na račun masti i podstiče se odlaganje glikogena u ćelijama, povećava se sekrecija insulina, ali se smanjuje osetljivost ćelija na insulin.

Razmatrana povezanost insulina i hormona rasta/IGF-1 1988.(110) HR je jedan od kontraregulatornih hormona koji se povećava kao reakcija na hipoglikemiju, ali ima i hiperglikemijsku aktivnost izazivajući insulinsku rezistenciju. IGF-1 i njegov receptor ima visok nivo i strukturalne i funkcionalne homologije na insulin i njegov receptor. Insulin može da reguliše proizvodnju IGF-1 što deluje na receptorskom i postreceptorskom nivou HR. S druge strane, IGF-1 omogućava pravilan odnos između insulina i glukoze. Zapaženo je da kod loše glikoregulacije nivo HR raste pri normalnom ili niskom IGF-1 što ukazuje na to da ova dva faktora nisu povezana. Kod dijabetičara poremećen odnos HR/IGF-1 izazvan lošom metaboličkom kontrolom dovodi do teških akutnih komplikacija. Ovaj poremećen odnos HR/IGF-1 značajan je i u hroničnim dijabetičnim komplikacijama-proliferativna retinopatija.(110,111)

U ispitivanoj grupi dece sa DKA (Journal of pediatrics 1971) kao prvom manifestacijom novootkrivenog dijabetesa vrednosti HR u nekim slučajevima bile su jasno povećane uz hiperglikemiju.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

1. Ispitati povezanost nivoa insulinemije i insulinske rezistencije sa promenama nivoa lipidnih frakcija u toku DKA i HHS.
2. Utvrditi povezanost nivoa insulinemije i insulinske rezistencije sa promenama nivoa CRP-a, IL-6 kao inflamatornih markera kardiovaskularnog rizika u toku DKA i HHS.
3. Ustanoviti povezanost nivoa insulinemije i insulinske rezistencije sa promenama nivoa homocisteina kao hemostatskog markera kardiovaskularnog rizika u toku DKA i HHS.
4. Istražiti povezanost nivoa insulinemije i insulinske rezistencije sa promenama nivoa kontraregulatornih hormona, kortizola i HR u toku DKA i HHS.

3. METODE ISTRAŽIVANJA

3.1. Izbor ispitanika

Naše ispitivanje je obuhvatilo ukupno 90 bolesnika oba pola starosne dobi 35-70 godina. Svi bolesnici su lečeni od DK i HHS u Metaboličkoj jedinici Urgentnog Centra Kliničkog Centra Srbije.

U ispitivanje su uključene sledeće grupe pacijenta:

1. 20 gojaznih pacijenata sa DK (grupa A)
2. 20 negojaznih pacijenata sa DK (grupa B)
3. 10 gojaznih pacijenata sa HHS (grupa C)
4. 10 negojaznih pacijenata sa HHS (grupa D)
5. 15 gojaznih zdravih ispitanika (grupa E)
6. 15 negojaznih zdravih ispitanika (grupa F)

3.2. Dijagnoza akutnog hiperglikemijskog stanja

Dijagnoza akutnog hiperglikemijskog stanja postavljena je na osnovu sledećih kriterijuma:

- a) DKA je definisana na osnovu nivoa glikemije >13.9 mmol/l, nivoa pH <7.3 mmol/l, nivoa bikarbonata <18 mmol/l, anjonskog zjapa >15 mmol/l i pozitivne ketonurije.
- b) HHS je definisana na osnovu nivoa glikemije >22.4 mmol/l, nivoa pH >7.3 mmol/l i nivoa bikarbonata >18 mmol/l

Kriterijum za korekciju hiperglikemijskog stanja bio je sniženje nivoa glikemije na <13.9 mmol/l, povećanje nivoa bikarbonata >18 mmol/l i nivoa pH >7.3 mmol/l uz normalizaciju anjonskog zjapa.

Bolesnici sa infekcijom ili drugim precipitirajućim faktorom za DKA i HHS kao i postojanjem akutnog kardiovaskularnog obolenja (manje od 6 meseci od ishemijskog događaja) nisu bili uključeni u ovo ispitivanje.

Svim ispitanicima je pre početka studije objašnjeno predviđeno ispitivanje i uz njihov pristanak sprovedeno u skladu sa Deklaracijom iz Helsinkija.

3.3 Dijagnostičke metode

Svim bolesnicima koji učestvuju u studiji pri prijemu u Metaboličku jedinicu su određivani sledeći parametri:

- a) telesna visina i telesna težina na osnovu kojih je izračunat ITM
- b) fizički pregled sa merenjem telesne temperature
- c) laboratorijske analize: glikemija, nivo pH arterijske krvi, nivo standardnih bikarbonata, nivo elektrolita, nivo HbA1c

Postojanje dijabetesa je utvrđeno u skladu sa definicijom SZO a gojaznosti na osnovu $ITM > 30 \text{ kg/m}^2$.

U okviru ispitivanja praćeni su sledeći biohemijski parametri:

1. određivanje nivoa insulinemije metodom radioimunoeseja;
2. detekcija nivoa insulinske rezistencije određivanjem HOMA-IR koji se izračunava na osnovu formule $\text{glikemija (mmol/l)} \times \text{insulinemija (U/ml)} / 22.5$;
3. određivanje nivoa lipidnog profila - ukupnog holesterola , HDL-h, LDL-h i triglicerida (mmol/l) enzimskim metodama;
4. određivanje nivoa CRP (mg/l) i homocisteina ($\mu\text{mol/l}$) ELISA metodom;
5. određivanje nivoa proinflamatornih citokina, IL-6 ($\rho\text{g/ml}$) ELISA metodom;
6. određivanje nivoa kontraregulatornih hormona, kortizola i HR (mmol/l) metodom radioimunoeseja.

Pacijenti su bili na terapiji intravenskom insulinskom infuzijom prema standardnom protokolu, bolus doza 0.2 i.j. /kg TT a zatim 0,1 i.j./kg TT/h

Uzorci krvi za određivanje nivoa insulinemije, lipidnih parametara, CRP, homocisteina i, proinflammatoryh citokina interleukina-6 (IL-6) i kontraregulatornih hormona kortizola i hormona rasta (HR) su uzimani u vreme ispoljavanja DKA i HHS i nakon 24 sata od započinjanja insulinske terapije posle korekcije akutnog hiperglikemijskog stanja (glikemija <13 mmol/l, nivoa Ph <7.3).

3.4 Dizajn istraživanja

Svi pacijenti po prijemu na odeljenje intenzivne nege bili su na terapiji intravenskom insulinskom infuzijom prema standardnom protokolu – bolus doza 0.2 i.j. /kgtt , a potom na kontinuiranoj infuziji 0.1 i.j./kgtt/h.

Uzorci krvi za određivanje nivoa insulinemije, lipidnih parametara, CRP, homocisteina, proinflammatoryh citokina IL-6 i kontraregulatornih hormona uzeti su u vreme ispoljavanja DKA i HHS i nakon 24 sata od započinjanja insulinske terapije posle korekcije akutnog hiperglikemijskog stanja (glikemija <13 mmol/l, pH >7.3).

3.5 Statističke metode

Prikupljeni podaci su statistički obrađeni i analizirani na računaru primenom odgovarajućih statističkih programa.

Posmatrana obeležja, atributivna i numerička prikazana su tabelarno i grafički.

U analizi prikupljenih podataka korišćene su metode deskriptivne statistike i statističkog zaključivanja. Korišćeni su sledeći statistički testovi: parametarski (Studentov t-test za nezavisne i uparene uzorke), neparametarski testovi (Kolmogorov-Smirnov, Wilcoxonov test uparenih uzoraka, Mann-Whitney test), Pirsonova i Spirmanova korelacija. U procesu testiranja za nivo značajnosti razlike korišćen je kriterijum $p < 0.05$.

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

U studiji je poređeno četiri grupe pacijenata i dve kontrolne grupe, ukupno 90 ispitanika. Od toga po 20 pacijenata sa DKA (gojazni i negojazni), sa HHS po 10 pacijenata (gojazni i negojazni). Kontrolnu grupu ispitanika je činilo ukupno 30, po 15 u obe grupe, takođe gojaznih i negojaznih.

Analizom starosti pacijenata u ispitivanoj grupi negojaznih pacijenata sa DKA prosečna starost je bila 51.7 godina, a gojaznih pacijenata sa DKA je bila 47.1 godina. Negojazni pacijenti sa HHS bili su prosečne starosti 68 godina, dok su gojazni pacijenti sa HHS bili prosečne starosti 63.7 godina. Analiza starosti u kontrolnoj grupi negojaznih ispitanika bila je 45 godina, a gojaznih ispitanika 47.1 godina.

Analizom grupa prema polu u ispitivanoj grupi negojaznih pacijenata sa DKA bilo je 13 žena i 7 muškaraca, gojaznih pacijenata sa DKA bilo je 14 žena i 6 muškaraca. U grupi negojaznih pacijenata sa HHS bilo je 7 žena i 3 muškarca i grupi gojaznih pacijenata sa HHS bilo je po 5 pacijenata oba pola. U kontrolnoj grupi negojaznih ispitanika bilo je 11 žena i 4 muškarca, dok je u kontrolnoj grupi gojaznih ispitanika bilo 8 žena i 7 muškaraca.

Kod pacijenata u svim ispitivanim i kontrolnim grupama nije bilo povišene telesne temperature.

Indeks telesne mase (ITM) kao faktor određivanja stepena uhranjenosti ispitanika kretao se kod negojaznih pacijenata sa HHS i DKA 21.31 – 22.84 kg/m², a kod gojaznih pacijenata sa HHS i DKA 31.33 – 31.69 kg/m². U kontrolnoj grupi ITM je bio veći i to u grupi negojaznih ispitanika 28.09 kg/m², a u grupi gojaznih ispitanika 45.52 kg/m².

Glikozilirani hemoglobin (HbA1c) kao pokazatelj glikoregulacije u obe ispitivane grupe pacijenata sa DKA bio je oko 10.8 %, a u obe ispitivane grupe pacijenata sa HHS bio je sa nešto boljom glikemijskom kontrolom oko 8 %, dok je u obe kontrolne grupe ispitanika HbA1c bio od 5.5 – 5.8 %.

Navedene kliničke karakteristike prikazane su u tabeli br. 5

Tabela br. 5

Kliničke karakteristike negojaznih i gojaznih pacijenata sa dijabetesnom ketoacidozom (DKA) ili hiperosmolarnim hiperglikemijskim stanjem (HHS) i kontrolne grupe ispitanika

Parametri	Negojazni DKA	Gojazni DKA	Negojazni HHS	Gojazni HHS	Negojazni kontrolna grupa	Gojazni kontrolna grupa
Pacijenti (n)	20	20	10	10	15	15
Starost	51.7 ± 3.08	47.1 ± 2.46	68 ± 0.71	63.7 ± 1.15	45 ± 3.05	47.13 ± 1.91
Pol (M/Ž)	7/13	6/14	3/7	5/5	4/11	7/8
ITM (kg/m ²)	22.84 ± 0.88	31.69 ± 0.19	21.31 ± 0.47	31.33 ± 0.31	28.09 ± 0.30	45.52 ± 0.93
HbA1c(%)	10.89 ± 0.34	10.75 ± 0.41	7.99 ± 0.21	8.16 ± 0.22	5.49 ± 0.12	5.8 ± 0.08

Rezultati su dati pomoću $\bar{x} \pm SE$, i u frekvencijama.

Analizirana je grupa gojaznih pacijenata sa akutnim hiperglikemijskim stanjima DKA i HHS pre primenjene insulinske terapije i 24 h posle. Vrednost glikemije u gojaznih pacijenata sa DKA pre primenjene terapije bila je 34.08 mmol/l, a posle insulinske terapije je snižena na 12.79 mmol/l (utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0.01$). Vrednost glikemije u gojaznih pacijenata sa HHS pre primenjene insulinske terapije bila je 27.0 mmol/l da bi se posle primenjene terapije insulinom smanjila na 13.88 mmol/l (utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0.01$). U kontrolnoj grupi gojaznih ispitanika vrednost glikemije je bila u opsegu normalnih vrednosti i iznosila 4.83 mmol/l.

Acido-bazni status prikazan vrednošću pH krvi i bikarbonata (HCO_3) u grupi gojaznih pacijenata sa DKA pokazao je značajan stepen metaboličke acidoze pre započinjanja terapije i to vrednost pH iznosila je 7.06 mmol/l uz HCO_3 5.24 mmol/l, a posle primenjene terapije došlo je do značajnog oporavka vrednosti acido-baznog statusa i pH je bio 7.34 mmol/l uz HCO_3 17.63 mmol/l (utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0.01$). Vrednost acido-baznog statusa u gojaznih pacijenata sa HHS nije

pokazala metaboličku acidozu već normalne vrednosti pre terapije pH je bio 7.38 mmol/l uz bikarbonat 22.91 mmol/l, a posle primenjene terapije pH je bio 7.42 mmol/l (utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0.05$) uz bikarbonat 24.33 mmol/l što pokazuje normalne vrednosti acidobaznog statusa u gojaznih pacijenata sa HHS pre i posle primenjene terapije. Vrednost acido-baznog statusa u gojaznih ispitanika kontrolne grupe je bila normalnih vrednosti gde je pH bio 7.40 mmol/l i HCO_3 21.55 mmol/l.

Parametri glikemije i acido-baznog statusa u gojaznih pacijenata sa akutnim hiperglikemijskim stanjima DKA i HHS i kontrolne grupe gojaznih ispitanika prikazani su u Tabeli br. 6

Tabela br. 6

Laboratorijski parametri gojaznih pacijenata sa dijabetesnom ketoacidozom (DKA) ili hiperosmolarnim hiperglikemijskim stanjem (HHS) i kontrolne grupe ispitanika pre i posle terapije

	Gojazni DKA		Gojazni HHS		Kontrolna grupa
	Pre terapije	Posle terapije	Pre terapije	Posle terapije	
Glikemija (mmol/l)	34.08 ± 3.60	12.79 ± 1.21*	27.00 ± 1.28	13.88 ± 0.79*	4.83 ± 0.13
pH	7.06 ± 0.02	7.34 ± 0.01*	7.38 ± 0.02	7.42 ± 0.01 [#]	7.40 ± 0.01
HCO_3 (mmol/l)	5.24 ± 0.54	17.63 ± 0.77*	22.91 ± 0.96	24.33 ± 0.22	21.55 ± 0.33

Rezultati su dati pomoću $\bar{x} \pm \text{SE}$. * $p < 0.01$ vs. vrednosti pre terapije, [#] $p < 0.05$ vs. vrednosti pre terapije

Analizirali smo kao i u prethodnoj tabeli parametre glikemije i acidobaznog statusa, ali u negojaznih pacijenata sa akutnim hiperglikemijskim stanjima DKA i HHS pre i 24 h posle primenjene insulinske terapije. Vrednost glikemije u negojaznih pacijenata sa DKA pre primenjene terapije iznosila je 37.26 mmol/l, a posle primenjene terapije u toku 24 h značajno je snižena na 12.75 mmol/l (utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0.01$). Hiperglikemija u negojaznih pacijenata sa HHS pre primenjene insulinske terapije bila je 30.91 mmol/l da bi se posle primenjene insulinske

terapije u toku 24 h značajno snizila na 14.04 mmol/l (utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0.01$). U kontrolnoj grupi negojaznih ispitanika glikemija je bila normalne vrednosti od 4.65 mmol/l.

Parametri acido-baznog statusa u negojaznih pacijenata sa DKA pre insulinske terapije pokazali su značajan stepen metaboličke acidoze sa pH 7.02 mmol/l uz HCO₃ od 4.90 mmol/l koji su se takođe značajno ispravili posle primenjene 24 h insulinske terapije, pa je pH bio 7.34 mmol/l uz bikarbonat HCO₃ od 21.88 mmol/l (utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0.01$). U negojaznih pacijenata sa HHS nije bilo znakova metaboličke acidoze prikazanim parametrima acido-baznog statusa pre primenjene terapije i pH je iznosio 7.41 mmol/l a HCO₃ 21.61 mmol/l a posle primenjene terapije tokom 24 h pH je bio 7.42 mmol/l a HCO₃ je bio 24.46 mmol/l (za HCO₃ je utvrđena statistički značajna razlika, $p < 0.01$). U kontrolnoj grupi negojaznih ispitanika vrednost pH je bila 7.41 mmol/l, a HCO₃ je bio 20.91 mmol/l.

Ovi laboratorijski parametri glikemije i acido-baznog statusa u negojaznih pacijenata sa akutnim hiperglikemijskim stanjima DKA i HHS pre i posle primenjene insulinske terapije tokom 24 h i kontrolne grupe negojaznih ispitanika prikazan je u tabeli br. 7.

Tabela br. 7

Laboratorijski parametri negojaznih pacijenata sa dijabetesnom ketoacidozom (DKA) ili hiperosmolarnim hiperglikemijskim stanjem (HHS) i kontrolne grupe ispitanika pre i posle terapije

Parametri	Negojazni DKA		Negojazni HHS		Kontrolna grupa
	Pre terapije	Posle terapije	Pre terapije	Posle terapije	
Glikemija (mmol/l)	37.26 ± 3.71	12.75 ± 0.89*	30.91 ± 2.53	14.04 ± 0.70*	4.65 ± 0.24
pH	7.02 ± 0.03	7.34 ± 0.02*	7.41 ± 0.01	7.42 ± 0.01	7.41 ± 0.01
HCO ₃ ((mmol/l)	4.90 ± 0.57	21.88 ± 0.49 ^{#b}	21.61 ± 0.46	24.46 ± 0.21*	20.91 ± 0.26

Rezultati su dati pomoću $\bar{X} \pm SE$. * $p < 0.01$ vs. vrednosti pre terapije, # $p < 0.05$ vs. vrednosti pre terapije, ^b $p < 0.01$ vs. gojazni DKA

4.1 Lipidni profil u akutnim hiperglikemijskim stanjima u dijabetesu

Rezultati lipidnog profila u gojaznih pacijenata sa akutnim hiperglikemijskim stanjem DKA pre primenjene insulinske terapije pokazali su vrednost ukupnog holesterola od 7.18 mmol/l, koji se 24 h posle primenjene terapije smanjio na 6.90 mmol/l uz HDL holesterol od 1.11 mmol/l pre terapije koji se povećao posle primenjene insulinske terapije tokom 24 h na 1.23 mmol/l. Vrednost LDL holesterola u gojaznih pacijenata sa DKA pre terapije iznosila je 4.23 mmol/l, a posle primenjene terapije smanjila se na 4.11 mmol/l. Trigliceridi su u gojaznih pacijenata sa DKA iznosili 4.80 mmol/l pre terapije, a smanjili su se na 4.68 mmol/l posle primenjene terapije (utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0.01$, za sve parametre lipidnog profila).

U gojaznih pacijenata sa HHS ukupna vrednost holesterola pre primenjene terapija iznosila je 7.45 mmol/l da bi se posle primenjene terapije posle 24 h smanjila na 6.88 mmol/l. Vrednost HDL holesterola pre primenjene terapije iznosila je 0.56 mmol/l, a posle primenjene terapije povećala se na 0.78 mmol/l. LDL holesterol u gojaznih pacijenata s HHS pre primenjene terapije bio je 4.03 mmol/l, a posle primenjene insulinske terapije smanjio se na 3.84 mmol/l. Trigliceridi u gojaznih pacijenata sa HHS pre primenjene terapije bili su 2.39 mmol/l i smanjili su se posle primenjene insulinske terapije na 2.19 mmol/l (utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0.01$, za sve parametre lipidnog profila).

U kontrolnoj grupi gojaznih ispitanika ukupni holesterol bio je 5.26 mmol/l, HDL 1.09 mmol/l, LDL 3.32 mmol/l i trigliceridi 1.86 mmol/l. Lipidni parametri u gojaznih pacijenata sa akutnim hiperglikemijskim stanjima DKA i HHS pre i posle primenjene insulinske terapije tokom 24 h prikazani su u tabeli br. 8.

Tabela br. 8

Lipidni profil gojaznih pacijenata sa dijabetesnom ketoacidozom (DKA) ili hiperosmolarnim hiperglikemijskim stanjem (HHS) i kontrolne grupe ispitanika pre i posle terapije

	Gojazni DKA		Gojazni HHS		Kontrolna grupa
	Pre terapije	Posle terapije	Pre terapije	Posle terapije	
UK hol (mmol/l)	7.18 ± 0.25	6.90 ± 0.23*	7.45 ± 0.15	6.88 ± 0.19*	5.26 ± 0.24
HDL (mmol/l)	1.11 ± 0.08	1.23 ± 0.08*	0.56 ± 0.06	0.78 ± 0.05*	1.09 ± 0.05
LDL (mmol/l)	4.23 ± 0.14	4.11 ± 0.14*	4.03 ± 0.14	3.84 ± 0.15*	3.32 ± 0.19
TGL (mmol/l)	4.80 ± 1.04	4.68 ± 1.03*	2.39 ± 0.25	2.19 ± 0.25*	1.86 ± 0.18

Rezultati su dati pomoću $\bar{x} \pm SE$. *p<0.01 vs. vrednosti pre terapije

U rezultatima lipidnog profila negojaznih pacijenata sa akutnim hiperglikemijskim stanjem DKA ukupni holesterol iznosio je 6.39 mmol/l pre terapije, da bi se posle insulinske terapije smanjio na 6.04 mmol/l. Vrednost HDL holesterola u negojaznih pacijenata sa DKA pre primenjene terapije iznosila je 1.12 mmol/l da bi se povećala na 1.23 mmol/l posle primenjene terapije tokom 24 h. LDL holesterol bio je 2.78 mmol/l pre primenjene terapije i snizio se posle primenjene terapije na 2.67 mmol/l. Trigliceridi u negojaznih pacijenata sa DKA pre primenjene terapije iznosili su 5.95 mmol/l, a posle primenjene terapije smanjili su se na 5.68 mmol/l (utvrđena je statistički značajna razlika, p<0.01, za sve parametre lipidnog statusa).

Analizom lipidnih parametara u negojaznih pacijenata sa HHS, ukupni holesterol pre primenjene terapije iznosio je 4.85 mmol/l a posle terapije se smanjio na vrednost 4.66 mmol/l. HDL pre primenjene terapije bio je 0.81 mmol/l, a posle primenjene insulinske terapije povećao se na 0.94 mmol/l. LDL u negojaznih pacijenata sa HHS pre primenjene terapije bio je 3.16 mmol/l a posle primenjene insulinske terapije snizio se na 2.89 mmol/l. Trigliceridi u grupi negojaznih pacijenata sa HHS pre primenjene terapije bili su 1.58 mmol/l a posle primenjene insulinske terapije snizile se na 1.34

mmol/l (utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0.01$, za sve parametre lipidnog profila).

U kontrolnoj grupi negojaznih ispitanika ukupni holesterol iznosio je 5.39 mmol/l. HDL 1.22 mmol/l, LDL 3.30 mmol/l i trigliceridi 1.80 mmol/l.

Lipidni parametri u negojaznih pacijenata sa akutnim hiperglikemijskim stanjima DKA i HHS pre i posle primenjene insulinske terapije tokom 24 h prikazani su u tabeli br. 9.

Tabela br. 9

Lipidni profil negojaznih pacijenata sa dijabetesnom ketoacidozom (DKA) ili hiperosmolarnim hiperglikemijskim stanjem (HHS) i kontrolne grupe ispitanika pre i posle terapije

	Negojazni DKA		Negojazni HHS		Kontrolna grupa
	Pre terapije	Posle terapije	Pre terapije	Posle terapije	
UK hol (mmol/l)	6.39 ± 0.83 ^b	6.04 ± 0.76 ^{*d}	4.85 ± 0.41 ^a	4.66 ± 0.40 ^{*a}	5.39 ± 0.22
HDL (mmol/l)	1.12 ± 0.10	1.23 ± 0.09 [*]	0.81 ± 0.12	0.94 ± 0.11 [*]	1.22 ± 0.05
LDL (mmol/l)	2.78 ± 0.23 ^b	2.67 ± 0.23 ^{*b}	3.16 ± 0.22 ^c	2.89 ± 0.21 ^{*a}	3.30 ± 0.16
TGL (mmol/l)	5.95 ± 1.75	5.68 ± 1.68 [*]	1.58 ± 0.10 ^c	1.34 ± 0.11 ^{*c}	1.80 ± 0.25

Rezultati su dati pomoću $\bar{x} \pm SE$. ^{*} $p < 0.01$ vs. vrednosti pre terapije, ^a $p < 0.01$ vs. gojazni HHS, ^c $p < 0.05$ vs. gojazni HHS, ^b $p < 0.01$ vs. gojazni DKA, ^d $p < 0.05$ vs. gojazni DKA

4.2 Markeri insulinske rezistencije u akutnim hiperglikemijskim stanjima u dijabetesu

Analizom parametara insulinske rezistencije u gojaznih pacijenata sa akutnim hiperglikemijskim stanjima DKA i HHS praćen je HOMA-IR index i insulinemija na tašte.

U gojaznih pacijenata sa DKA vrednost HOMA-IR pre insulinske terapije bio je 17.77 mmol/l, a posle primenjene terapije tokom 24 h smanjio se na 7.85 mmol/l uz insulinemiju na tašte koja je pre terapije iznosila 12.27 mmol/l, a posle terapije se povećala na 13.56 mmol/l (utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0.01$, i za HOMA-IR i za insulin).

U gojaznih pacijenata sa HHS vrednost HOMA-IR pre terapije bio je niži nego u gojaznih pacijenata sa DKA i iznosio je 6.64 mmol/l, a posle terapije se povećao na 6.90 mmol/l uz insulinemiju na tašte koja je u gojaznih pacijenata sa HHS bila značajno niža od gojaznih pacijenata sa DKA i iznosila je 5.64 mmol/l pre terapije, a posle primenjene terapije povećala se na 11.17 mmol/l (utvrđena je statistički značajna razlika za insulin, $p < 0.01$). U kontrolnoj grupi gojaznih ispitanika HOMA-IR iznosio je 4.94 mmol/l uz insulinemiju na tašte od 23.33 mmol/l. Markeri insulinske rezistencije u gojaznih pacijenata sa akutnim hiperglikemijskim stanjima i kontrolne grupe ispitanika prikazana je u tabeli br. 10.

Tabela br. 10

Markeri insulinske rezistencije u gojaznih bolesnika sa dijabetesnom ketoacidozom (DKA) ili hiperosmolarnim hiperglikemijskim stanjem (HHS) i kontrolne grupe ispitanika pre i posle terapije

	Gojazni DKA		Gojazni HHS		Kontrolna grupa
	Pre terapije	Posle terapije	Pre terapije	Posle terapije	
Insulin (mU/l)	12.27 ± 1.68	13.56 ± 1.80*	5.64 ± 0.55	11.17 ± 0.49*	23.33 ± 2.10
HOMA-IR	17.77 ± 2.46	7.85 ± 1.20*	6.64 ± 0.64	6.90 ± 0.53	4.94 ± 0.38

Rezultati su dati pomoću $\bar{x} \pm SE$. * $p < 0.01$ vs. vrednosti pre terapije

Analizom parametara insulinske rezistencije u negojaznih pacijenata sa akutnim hiperglikemijskim stanjima DKA i HHS praćen je HOMA-IR index i insulinemija na tašte.

HOMA-IR u negojaznih pacijenata sa DKA pre insulinske terapije bio je 3.66 mmol/l a posle primenjene terapije tokom 24 h smanjio se na 2.12 mmol/l (utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0.05$) uz insulinemiju na tašte koja je pre terapije iznosila 2.57 mmol/l, a posle terapije se povećala na 3.87 mmol/l (utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0.01$).

U negojaznih pacijenata sa HHS vrednost HOMA-IR pre terapije bio je nešto viši nego u negojaznih pacijenata sa DKA i iznosio je 4.01 mmol/l, a posle terapije se povećao na 4.15 mmol/l uz insulinemiju na tašte koja je u negojaznih pacijenata sa HHS bila istih vrednosti kao u negojaznih pacijenata sa DKA i iznosila je 2.57 mmol/l pre terapije, a posle primenjene terapije povećala se na 6.19 mmol/l (utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0.05$).

U kontrolnoj grupi gojaznih ispitanika HOMA-IR iznosio je 3.50 mmol/l uz insulinemiju na tašte od 17.06 mmol/l. Marker insulinske rezistencije u negojaznih pacijenata sa akutnim hiperglikemijskim stanjima i kontrolne grupe ispitanika prikazana je u tabeli br. 11.

Tabela br. 11

Markeri insulinske rezistencije u negojaznih pacijenata sa dijabetesnom ketoacidozom (DKA) ili hiperosmolarnim hiperglikemijskim stanjem (HHS) i kontrolne grupe ispitanika pre i posle terapije

Parametri	Negojazni DKA		Negojazni HHS		Kontrolna grupa
	Pre terapije	Posle terapije	Pre terapije	Posle terapije	
Insulin (mU/l)	2.57 ± 0.64 ^b	3.87 ± 0.76 ^{*b}	2.57 ± 0.84 ^c	6.19 ± 1.49 ^{#c}	17.06 ± 1.19
HOMA-IR	3.66 ± 0.97 ^b	2.12 ± 0.44 ^{#b}	4.01 ± 1.52	4.15 ± 1.12	3.50 ± 0.28

Rezultati su dati pomoću $\bar{x} \pm SE$. ^{*} $p < 0.01$ vs. vrednosti pre terapije, ^c $p < 0.05$ vs. gojazni HHS, ^b $p < 0.01$ vs. gojazni DKA

4.3 Inflamatorni markeri kardiovaskularnog rizika u akutnim hiperglikemijskim stanjima u dijabetesu

Ova studija je analizirala inflamatorne markere kardiovaskularnog rizika u akutnim hiperglikemijskim stanjima DKA i HHS, i to CRP i IL-6 u gojaznih i negojaznih pacijenata pre i posle primenjene insulinske terapije u toku 24 h.

CRP u gojaznih pacijenata sa DKA pre insulinske terapije bio je 24.26 mmol/l a posle primenjene terapije tokom 24 h smanjio se na 12.63 mmol/l, vrednost IL-6 pre terapije iznosila je 53.95 mmol/l a posle terapije se smanjila na 33.32 mmol/l. U gojaznih pacijenata sa HHS vrednost CRP pre terapije bila je slična vrednosti u DKA i iznosila pre terapije 21.7 mmol/l a posle primenjene insulinske terapije se smanjila na 10.26 mmol/l. IL-6 je u gojaznih pacijenata sa HHS bio pre terapije viši nego u gojaznih pacijenata sa DKA i iznosio 84.74 mmol/l da bi se posle primenjene insulinske terapije u toku 24 h smanjio na 36.61 mmol/l. U kontrolnoj grupi gojaznih ispitanika CRP je iznosio 2.14 mmol/l, a IL-6 79.71 mmol/l.

Inflamatorni markeri kardiovaskularnog rizika u gojaznih pacijenata sa akutnim hiperglikemijskim stanjima DKA ili HHS pre i posle primenjene terapije tokom 24 h u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika prikazani su u tabeli br. 12.

Tabela br. 12

Inflamatorni markeri kardiovaskularnog rizika u gojaznih pacijenata sa akutnim hiperglikemijskim stanjima DKA i HHS pre i posle primenjene terapije u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika

	Gojazni DKA		Gojazni HHS		Kontrolna grupa
	Pre terapije	Posle terapije	Pre terapije	Posle terapije	
CRP	24.26 ± 2.27	12.63 ± 1.09*	21.7 ± 1.59	10.26 ± 0.79*	2.14 ± 0.24
IL-6	53.95 ± 19.99	33.32 ± 18.74*	84.74 ± 31.2	36.61 ± 12.59#	79.71 ± 1.77

Rezultati su dati pomoću $\bar{x} \pm SE$. *p<0.01 vs. vrednosti pre terapije, #p<0.05 vs. vrednosti pre terapije

CRP u negojaznih pacijenata sa DKA pre insulinske terapije bio je 16.87 mmol/l, a posle primenjene terapije tokom 24 h smanjio se na 13.86 mmol/l (utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0.01$), vrednost IL-6 pre terapije iznosila je 37.73 mmol/l, a posle terapije se smanjila na 28.70 mmol/l (utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0.01$). U negojaznih pacijenata sa HHS vrednost CRP pre terapije bila je nešto viša u odnosu na vrednost u DKA i iznosila je 22.25 mmol/l a posle primenjene insulinske terapije se smanjila na 12.64 mmol/l. IL-6 je u negojaznih pacijenata sa HHS bio pre terapije značajno viši nego u negojaznih pacijenata sa DKA i iznosio 107.24 mmol/l da bi se posle primenjene insulinske terapije u toku 24 h smanjio na 75.80 mmol/l. U kontrolnoj grupi negojaznih ispitanika CRP je iznosio 2.21 mmol/l IL-6 je bio 78.06 mmol/l.

Inflamatorni markeri kardiovaskularnog rizika u negojaznih pacijenata sa akutnim hiperglikemijskim stanjima DKA i HHS pre i posle primenjene terapije tokom 24 h u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika u tabeli br. 13.

Tabela br. 13

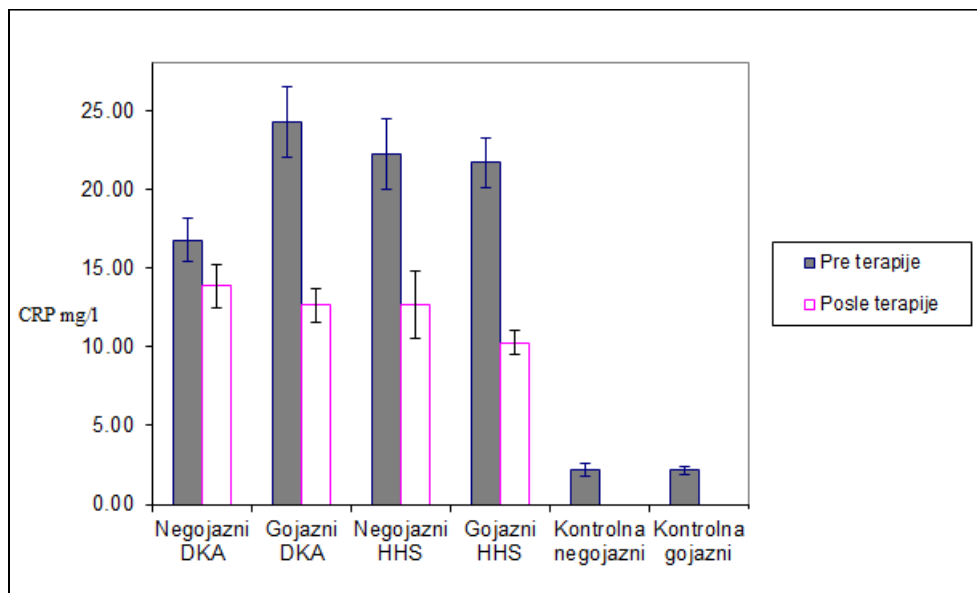
Inflamatorni markeri kardiovaskularnog rizika u negojaznih pacijenata sa akutnim hiperglikemijskim stanjima DKA ili HHS pre i posle primenjene terapije u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika

Parametri	Negojazni DKA		Negojazni HHS		Kontrolna grupa
	Pre terapije	Posle terapije	Pre terapije	Posle terapije	
CRP (mg/l)	16.77 ± 1.37 ^b	13.86 ± 1.40 [*]	22.25 ± 2.24	12.64 ± 2.13 [*]	2.21 ± 0.41
IL-6 (pg/ml)	37.73 ± 2.51	28.70 ± 2.11 ^{*b}	107.24 ± 27.29	75.80 ± 14.27 ^{*c}	78.06 ± 1.25

Rezultati su dati pomoću $\bar{X} \pm SE$. ^{*} $p < 0.01$ vs. vrednosti pre terapije, [#] $p < 0.05$ vs. vrednosti pre terapije, ^b $p < 0.01$ vs. gojazni DKA, ^c $p < 0.05$ vs. gojazni HHS.

Grafikon br. 1

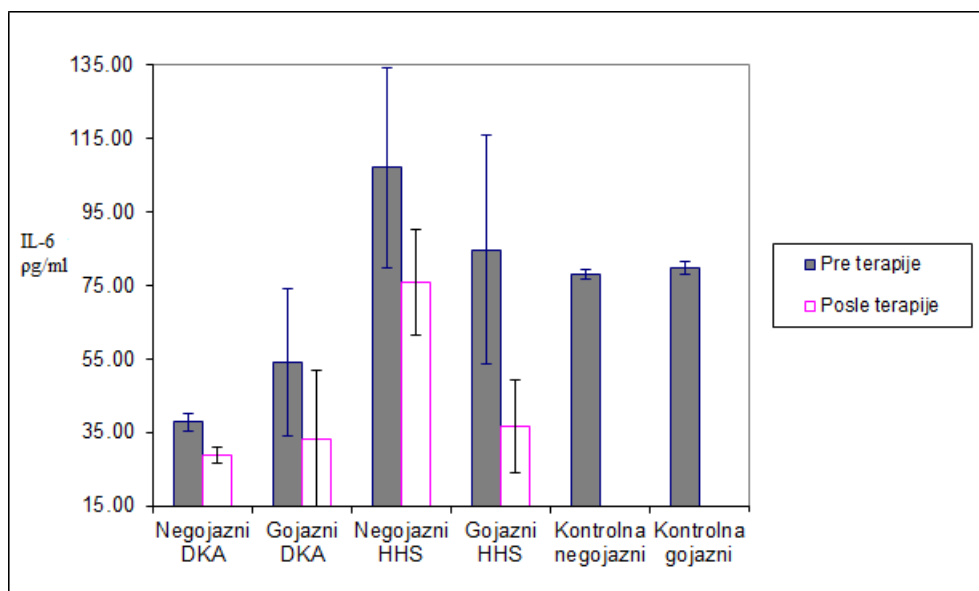
Nivo CRP u gojaznih i negojaznih pacijenata sa dijabetesnom ketoacidozom (DKA) ili hiperosmolarnim hiperglikemijskim stanjem (HHS) i kontrolne grupe pre i posle primenjene terapije



Grafikon prikazuje svaku od posmatranih grupa ispitanika \pm SD. Nivoi CRP bili su značajno niži po izlasku iz akutnih hiperglikemijskih stanja u odnosu na prijem kod negojaznih i gojaznih pacijenata sa DKA i HHS. Nivoi CRP bili su značajno viši kod gojaznih i negojaznih pacijenata sa DKA i HHS u odnosu na kontrolnu grupu. ($p < 0,001$, $p < 0,05$)

Grafikon br. 2

Nivo IL-6 u gojaznih i negojaznih pacijenata sa dijabetesnom ketoacidozom (DKA) ili hiperosmolarnim hiperglikemijskim stanjem (HHS) i kontrolne grupe pre i posle primenjene terapije



Grafikon pokazuje sve ispitivane grupe \pm SD. Nivo IL-6 je značajno snižen po rešavanju akutnih hiperglikemijskih stanja u odnosu na prijem u gojaznih i negojaznih pacijenata sa DKA i HHS. Isto tako, nivo IL-6 u negojaznih pacijenata sa HHS po rešavanju akutnih hiperglikemijskih kriza nije se razlikovao od kontrolne grupe, dok su sve ostale grupe imale niži nivo od kontrolne. (HHS gojazni $p < 0,001$, DKA $p < 0,005$, HHS negojazni $p > 0,05$)

4.4 Hemostatski marker kardiovaskularnog rizika u akutnim hiperglikemijskim stanjima u dijabetesu

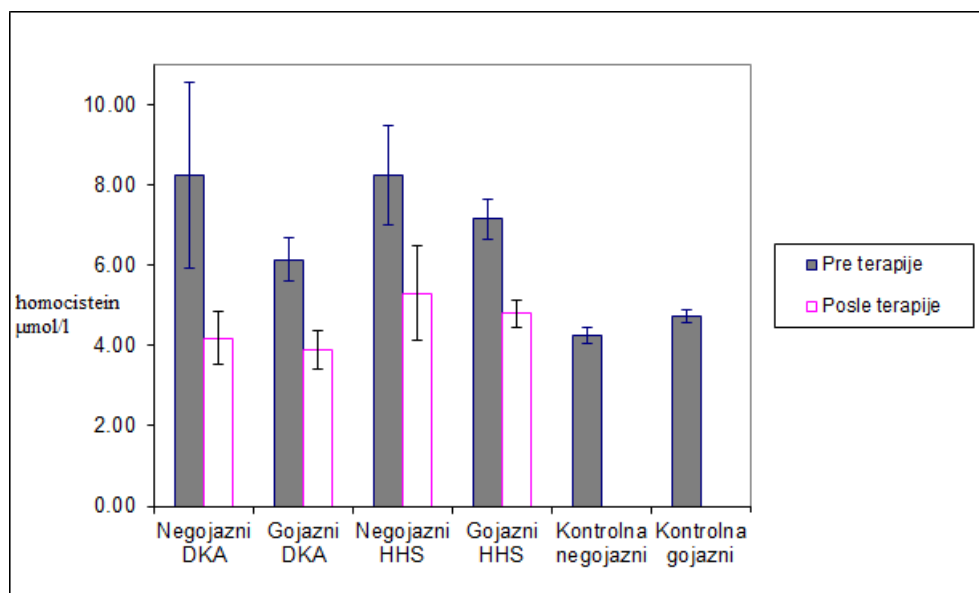
Kada je razmatran nivo trećeg ispitivanog markera kardiovaskularnog rizika, homocisteina utvrđeno je da je nivo homocisteina značajno smanjen po izlasku iz akutnih hiperglikemijskih stanja u poređenju sa prijemom kod negojaznih i gojaznih pacijenata sa DKA i HHS.

Homocistein je u gojaznih pacijenata sa DKA pre terapije iznosio 6.14 mmol/l a posle insulinske terapije se smanjio na 3.89 mmol/l (utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0.01$, za sve proinflamatorne parametre) dok je u gojaznih pacijenata sa HHS bio viši i iznosio 7.16 mmol/l pre terapije, da bi se posle insulinske terapije smanjio na 4.80 mmol/l (utvrđena je statistička značajnost od $p < 0.01$). U kontrolnoj grupi gojaznih ispitanika homocistein je iznosio 4.74 mmol/l.

Homocistein je u negojaznih pacijenata sa DKA pre terapije iznosio 8.25 mmol/l a posle insulinske terapije se smanjio na 4.19 mmol/l (utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0.05$), dok je u negojaznih pacijenata sa HHS iznosio isto 8.25 mmol/l pre terapije, a posle terapije se smanjio na 5.31 mmol/l (utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0.01$). Šta više, po rešavanju akutnih hiperglikemijskih stanja nivoi homocisteina u obe grupe, gojaznih i negojaznih pacijenata sa DKA i HHS, nisu se razlikovali od kontrolnih grupa (kontrolna grupa gojaznih 4.74 mmol/l, kontrolna grupa negojaznih 4.26 mmol/l, $p > 0.05$) što je prikazano u grafikonu br. 3.

Grafikon br. 3

Nivo homocisteina u gojaznih i negojaznih pacijenata sa DKA i HHS pre i posle primenjene terapije



Grafikon prikazuje nivo homocisteina meren u plazmi u gojaznih i negojaznih pacijenata sa DKA, ili HHS i kontrolne grupe pre i posle rešavanja akutnih hiperglikemijskih stanja. Grafikoni pokazuju značajnost \pm SD za svaku od grupu pacijenata. Nivoi homocisteina značajno su sniženi po rešavanju akutnih hiperglikemijskih stanja u odnosu na prijem u negojaznih i gojaznih pacijenata sa DKA i HHS. Isto tako, po izlasku iz akutnih hiperglikemijskih stanja nivoi homocisteina u gojaznih i negojaznih pacijenata sa DKA i HHS nisu se razlikovale od kontrolnih grupa.

4.5 Kontraregulatorni hormoni u akutnim hiperglikemijskim stanjima u dijabetesu

Analizirane su vrednosti kontraregulatornih hormona, kortizola i hormona rasta (HR) u gojaznih i negojaznih pacijenata sa akutnim hiperglikemijskim stanjima, DKA i HHS pre i posle primenjene insulinske terapije tokom 24 h. U gojaznih pacijenata sa DKA vrednost kortizola pre terapije iznosila je 1540.47 mmol/l, da bi se posle primenjene insulinske terapije smanjila na 742.79 mmol/l (utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0.01$), a HR pre terapije je iznosio 17.36 mmol/l a posle primenjene terapije smanjio se na 8.61 mmol/l (utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0.01$).

U gojaznih pacijenata sa HHS, vrednost kortizola bila je 1512.38 mmol/l pre primenjene terapije i nešto se manje smanjila posle primenjene terapije i to na 1073 mmol/l u odnosu na smanjenje vrednosti kortizola u gojaznih pacijenata sa DKA posle primenjene terapije (utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0.01$). HR je u gojaznih pacijenata sa HHS pre primenjene terapije iznosio 2.58 mmol/l i bio niži nego u gojaznih pacijenata sa DKA pre primenjene terapije, i posle primenjene terapije u gojaznih pacijenata sa HHS se vrednost HR smanjila na 1.23 mmol/l (utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0.01$).

Parametri kortizola i HR u gojaznih pacijenata pre i posle primenjene insulinske terapije prikazani su u tabeli br.14.

Tabela br. 14

Kontraregulatorni hormoni (kortizol i hormon rasta) u gojaznih pacijenata sa DKA i HHS

Parametri	Gojazni DKA		Gojazni HHS	
	Pre terapije	Posle terapije	Pre terapije	Posle terapije
Kortizol	1540.47 ± 145.21	742.79 ± 95.14*	1512.38 ± 223.66	1073.00 ± 170.89*
HR	17.36 ± 1.00	8.61 ± 0.80*	2.58 ± 0.34	1.23 ± 0.19*

Rezultati su dati pomoću $\bar{x} \pm SE$. * $p < 0.01$ vs. vrednosti pre terapije

Što se tiče nivoa kontraregulatornih hormona, kortizola i HR u negojaznih pacijenata sa akutnim hiperglikemijskim stanjima DKA i HHS pre i posle primenjene insulinske terapije tokom 24 h, u DKA vrednost kortizola pre terapije iznosila je 1028.55 mmol/l, da bi se posle primenjene insulinske terapije smanjila na 891.92 mmol/l, a HR pre terapije je iznosio 14.34 mmol/l a posle primenjene terapije smanjio se na 7.27 mmol/l (utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0.01$).

U negojaznih pacijenata sa HHS, vrednost kortizola bila je 1615.12 mmol/l pre primenjene terapije, da bi se smanjila posle primenjene terapije na 1154.66 mmol/l (utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0.01$). HR je u negojaznih pacijenata sa HHS pre primenjene terapije iznosio 11.68 mmol/l, a posle primenjene terapije u negojaznih pacijenata sa HHS se vrednost HR smanjila na 5.83 mmol/l (utvrđena je statistički značajna razlika, $p < 0.01$).

Parametri kortizola i HR u negojaznih pacijenata pre i posle primenjene insulinske terapije prikazani su u tabeli br.15.

Tabela br. 15

Kontraregulatorni hormoni (kortizol i hormon rasta) u negojaznih pacijenata sa DKA i HHS

Parametri	Negojazni DKA		Negojazni HHS	
	Pre terapije	Posle terapije	Pre terapije	Posle terapije
Kortizol	1028.55 ± 104.40 ^d	891.92 ± 89.90	1615.12 ± 254.90	1154.66 ± 169.74*
HR	14.34 ± 1.20	7.27 ± 0.93*	11.68 ± 1.04 ^a	5.83 ± 0.92 ^{*a}

Rezultati su dati pomoću $\bar{x} \pm SE$. * $p < 0.01$ vs. vrednosti pre terapije, ^a $p < 0.01$ vs. gojazni HHS, ^d $p < 0.05$ vs. gojazni DKA

5. DISKUSIJA

Prevalenca dijabetesa je u značajnom porastu u svetu. Glavne kliničke manifestacije T2D obuhvataju apsolutni ili relativni nedostatak insulina, povećane vrednosti kontraregulatornih hormona, disregulaciju elektrolita i proteina kao i metabolizam masti i ugljenih hidrata. (Kitabchi, Umpierrez, Miles & Fisher, 2009). Saznanja proistekla iz mnogih studija, koja su pokazala specifičnosti kardiovaskularnih događaja u dijabetičara, rezultirala su opsežnim ispitivanjima povezanosti ove dve bolesti. Kliničke studije pokazale su da oni koji imaju ponovljene hiperglikemijske krize imaju i povećani rizik od infarkta miokarda, srčane slabosti i kardiogenog šoka. S toga, akutna hiperglikemija se smatra faktorom rizika za infarkt miokarda (Ceriello, 2008). (141) DKA i HHS su dva akutna hiperglikemijska stanja koja karakterišu smanjena koncentracija insulina, leukocitoza, dehidracija, povećanje nivoa kontraregulatornih hormona i poremećaj elektrolita i mineralnog metabolizma uz ozbiljne promene metabolizma proteina, masti i ugljenih hidrata.(113)

T2D se često povezuje sa "niskim stepenom inflamacije" koji je praćen insulinskom rezistencijom. Šta više nekontrolisana hiperglikemija uzrokovana defektom u sekreciji insulina ili insulinskom rezistencijom dovodi do velikog broja komplikacija uključujući perifernu vaskularnu bolest, nefropatiju, neuropatiju, retinopatiju i mortalitet. Hiperglikemija se vezuje za povećan morbiditet i mortalitet kod hospitalizovanih pacijenata primljenih u intenzivnu negu, bez obzira da li imaju raniji podatak o postojanju dijabetesa. Studija Finney i sar. 2003. godine pokazala je direktnu korelaciju između visokih nivoa glukoze u krvi i povećanog mortaliteta.(120) Patofiziološki mehanizam kojim se može objasniti povezanost hiperglikemije i proizvodnje proinflamatornih citokina jeste da hiperglikemija može da indukuje monocite da proizvode proinflamatorne citokine i hemokine, a karakterišu je povećane vrednosti serumskih proteina i citokina u akutnoj fazi, kao što su TNF- α , IL-6 i IL-1 β , što izaziva promenu u insulinskoj senzitivnosti i posledično utiče na metabolizam glukoze.(Vaarala & Yki-Jarvinen, 2012).

Aterosklerozna bolest ima kompleksnu genezu povezanu sa izvesnim brojem faktora rizika, gde dijabetes predstavlja nezavisni faktor rizika.

Dijabetes dovodi do nespecifičnih vaskularnih oštećenja u velikim krvnim sudovima, slično onima koje izazivaju i drugi faktori rizika, ali su ateromatozne promene učestalije i teže. Uticaj dijabetesa na razvoj aterosklerotičnih promena u velikim krvnim sudovima objašnjava se poremećajima metabolizma lipoproteina u tipu 1 i tipu 2, hiperinsulinizmom i insulinskom rezistencijom, hipertenzijom i centralnim tipom gojaznosti.(141)

Specifične promene za dijabetes melitus jesu mikroangiopatske i one zahvataju male krvne sudove kapilare i prekapilare. Karakterističan nalaz je zadebljanje bazalnih membrana svih kapilara u organizmu. Jedan od mehanizama odgovoran za ove specifične promene jeste i glikozilacija proteina koja dovodi do promena u strukturi i funkciji proteina.

Veliko je interesovanje za potencijalni doprinos oksidativnog stresa u patogenezi dijabetesa i njegovim komplikacijama. Hiperglikemija indukuje oksidativni stres i inflamaciju (Dandona et al 2005). Akutna hiperglikemija takođe može da smanji ekspresiju slobodnih radikala dok oscilacije vrednosti glukoze u krvi mogu da izazovu oksidativni stres.(Chaudhuri & Umipierrez, 2012; Monnier et al, 2006).

Oksidativni stres se može definisati kao povećano stvaranje reaktivnih kiseoničnih radikala (ROS). Velike količine ROS u biološkom sistemu mogu da dovedu do oštećenja ćelijskih membrana, lipida, proteina i DNK. Hiperglikemija izaziva porast markera oksidativnog stresa kao što je lipidna peroksidacija ćelijske membrane (Rains & Jain, 2011). Step en lipidne peroksidacije je direktno proporcijalan koncentracijama glukoze u krvi kod dijabetičara. Smatra se da se ovo događa putem nekoliko dobro proučenih mehanizama uključujući povećani poliolski put, povećano intracelularno formiranje krajnjih proizvoda glikacije, aktivaciju proteinkinaze C ili hiperprodukciju superoksida putem mitohondrijskog lanca prenosa elektrona. (Brownlee, 2001; Rains & Jain, 2011) (142)

Oksidativni stres je uključen u razvoj hroničnih komplikacija u dijabetesu i takođe, doprinosi kako nastanku tako i razvoju dijabetesa. Hronična izloženost hiperglikemiji može da poveća metabolički fluks u mitohondrijama kroz heksozaminski

put i da dovede do hiperprodukcije ROS što može poremetiti lučenje insulina i opstanak beta ćelija.(142) Hronična hiperglikemija je odgovorna za višestruke mikro i makrovaskularne komplikacije, kako su opisali Brownlee (8) i King I Brownlee (7).

Oksidativni stres indukovani hiperglikemijom nije samo povezan sa dijabetesom već i sa velikim brojem biohemijskih mehanizama i oscilacijama glukoze u krvi tokom insulinske terapije. (Chaudhuri & Umpierrez, 2012) Pošto su oscilacije glukoze u krvi kritični pokazatelj mortaliteta pacijenata oscilacije glukoze u krvi moraju da se svedu na minimum kada se leče hiperglikemijske krize. (Krinsley, 2008; Krinsley & Keegan, 2010)

Predhodna istraživanja pokazuju da je kod pacijenata sa T2D i hiperglikemijskim sindromom povećan oksidativni stres koji ostaje značajno viši u remisiji ali je ipak snižen nakon insulinske infuzije. (142)

Hiperglikemija je široko poznat uzrok povećanih koncentracija slobodnih radikala i smanjenih sposobnosti sistema antioksidantne odbrane. Ovaj mehanizam može da se javi na četiri različita načina:

- povećanom glikolizom
- intercelularnom aktivacijom sorbitola
- autooksidacijom glukoze
- neenzimskom gliklacijom proteina

Istražuje se geneza slobodnih radikala u hiper i hipounsulinemiji, ali i razjašnjava povratni odnos između aktivnosti insulina i slobodnih radikala. Povećanje slobodnih radikala u dijabetesu može izazvati aterosklerozu, degeneraciju bioloških makromolekula, proteina ili lipoproteina i druge degenerativne poremećaje. (Medical Journal of Islamic World Academy of Sciences 2005) Akutna hiperglikemija može značajno da poveća inflamatorne i imune citokine u perifernoj cirkulaciji koji imaju značajnu ulogu u imunom sistemu dijabetičara. (Ceriello, 2005) Povišene vrednosti IL-6 i TNF α mogu da imaju za posledicu insulinsku rezistenciju tako što utiču na signalni put insulinskog receptora u masnom tkivu i skeletnim mišićima. (Hube & Hauner,

2000). Interleukin 1 β smanjuje insulinsku senzitivnost putem prevelikog autokrinog i parakrinog signala u makrofagima i okolnom tkivu. (Su et al 2009) Zaključeno je da su IL1- β , IL-6 i TNF- α bili značajno povećani kod pacijenata sa hiperglikemijskim krizama i potom značajno smanjeni posle insulinske terapije, iako su vrednosti u remisiji ostale značajno više nego u kontrolnoj grupi što pokazuju prethodne studije (Esposito et al 2002; Kolb & Mandrup-Poulsen, 2005) a što je potvrđeno i u našoj studiji.(141)

Pored toga, oscilacije glukoze u krvi tokom terapije predstavljaju dodatni važan faktor koji indukuje proizvodnju proinflamatornih citokina. Povećane vrednosti IL1- β , IL-6 i TNF- α kod pacijenata sa hiperglikemijskim krizama utiču na insulinsku senzitivnost putem različitih mehanizama, kao što je smanjena ekspresija PPAR- γ (Pick up, 2004) i direktno utiču na fosforilaciju insulinskih receptora u perifernom tkivu što dalje utiče na insulinski signal, a indirektno na oslobađanje leptina u masnom tkivu, remeti aktivaciju hipotalamo-hipofizne-adrenalne osovine što smanjuje insulinsku senzitivnost (Kolb & Mandrup-Poulsen, 2005) i povećava ekspresiju athezionih molekula koji učestvuju u oštećenju endotelnih ćelija. Proinflamatorni citokini su značajno smanjeni kod pacijenata sa hiperglikemijskim krizama nakon insulinske terapije što pokazuje da insulin ima antiinflamatornu ulogu u hiperglikemijskim stanjima. Smatra se da se antiinflamatorna uloga insulina može objasniti tako što inhibira NF-kB (nuklearni faktor kapa-lakog lanca aktiviranih β ćelija) u jedrima monocita i smanjuje ekspresiju subjednice p47phox, čime smanjuje proizvodnju slobodnih radikala i intercelularni athezioni molekul-1 (ICAM-1), monocitni hemoatraktant protein-1, PAI-1. (Dandona et al, 2009).

Gojaznost i insulinska rezistencija se takođe povezuju sa sekrecijom IL-6. Poznato je da normoglikemični gojazni pojedinci kao i pacijenti sa T2D imaju povišene nivoe CRP, IL-6. Stoga ovi kardiovaskularni faktori rizika mogu da imaju značajnu ulogu u predviđanju dijabetesa i predstavljaju sastavni deo sindroma insulinske rezistencije.(112). Kao što je već rečeno, pacijenti sa T2D i hiperglikemijskom krizom pokazuju povećani oksidativni stres i inflamaciju te je od posebnog značaja da se insulin primeni kontinuirano i pravovremeno da bi se olakšala remisija, zaštitila endotelna funkcija, povećala insulinska senzitivnost, smanjio rizik od kardiovaskularnih događaja i poboljšala prognoza. (141)

U radu Fonseca i sar. naglašava se značaj netradicionalnih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti u dijabetičara i razmatra njihovu ulogu u patogenezi prekomernog kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kod ovih pacijenata. Takođe se razmatra i terapijski pristup u pacijenata sa dijabetesom i netradicionalnim faktorima rizika. U kliničkoj praksi iako novi podaci o ulozi CRP pokazuju da njegova vrednost veća od 4,18 mmol/l predviđa tri puta veći rizik za nastanak T2D pokazano je u multivarijantnoj petogodišnjoj analizi i to nezavisno od utvrđenih faktora rizika. Značajno je merenje mikroalbuminurije kao i endotelijalne funkcije i abnormalnosti vaskularnog zida, metode procene fibrinolize i koagulabilnosti kao i merenje nivoa homocisteina u plazmi. Značajno je određivanje postprandijalne glikemije kao dela strategije poboljšanja glikemijske kontrole. Postoji značajan napredak u shvatanju uloge netradicionalnih faktora rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti kod dijabetičara. Ovo saznanje treba postepeno da dovede do razvoja efektivnih terapijskih principa za sprečavanje kardiovaskularnih događaja.(133)

Povezanost dijabetesa i kardiovaskularnih bolesti sa faktorima inflamacije je od posebnog značaja uključujući CRP, IL-6, rezistin, leptin i TNF- α . Iako ova doktorska disertacija nije analizirala sve navedene faktore inflamacije smatra se da je od značaja navesti i hemerin kao novi adipokin koji ima ulogu u regulaciji adipogeneze i metabolizma adipocita kao i ulogu u homeostazi glukoze što je utvrđeno u studijama o intoleranciji glukoze. (Ernst at al 2010), (Goralski at al 2007) Kod humane populacije hemerin verovatno direktno utiče na inflamaciju adipocita više nego na homeostazu glukoze pošto primena rekombinantnog TNF- α indukuje sekreciju hemerina iz adipocita. (Catalan at al 2011)

Apelin je peptid koji se proizvodi u velikom broju tkiva i ima pozitivne efekte na insulinsku senzitivnost, podizanje nivoa glukoze i lipolizu u skeletnim mišićima i adipoznom tkivu. (Boucher at al 2005; Pray at al 2008; Yue at al 2011; Attane at al 2012) Studije su pokazale porast apelina u plazmi kod gojaznih, morbidno gojaznih, intoleranciju glukoze u T2D i redukciju apelina kod smanjenja telesne težine kao rezultat dijete ili barijatrijske hirurgije. Ovi rezultati sugerišu rezistentnost na apelin kao

i na insulin i leptin. (Heinonen et al 2005; Li et al 2006; Castan-Laurell et al 2008; Erdem et al 2008; Soringer et al 2009; Zhang et al 2009) (137)

Rezultati dobijeni ovom studijom biće diskutovani u odnosu na postojeće podatke u literaturi koji se odnose na ovu oblast istraživanja.

Analizirano je 90 ispitanika, od kojih je kod 60 postavljena dijagnoza akutnih hiperglikemijskih stanja – DKA i HHS, a kontrolnu grupu činilo je 30 zdravih ispitanika. Ispitanici su bili podeljeni u dve grupe: gojazne i negojazne. Analizom starosti pacijenata utvrđeno je da je prosečna starost u DKA bila niža nego kod pacijenata sa HHS što odgovara poznatoj činjenici da se hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje javlja u starijoj populaciji dijabetičara.

U polnoj strukturi ispitivane grupe bilo je više žena nego muškaraca, dok je ITM odgovarao grupi negojaznih i gojaznih ispitanika.

Vrednosti glikoziliranog hemoglobina u grupi pacijenata sa DKA bila je značajno veća od grupe bolesnika sa HHS.

Za postavljanje dijagnoze DKA i/ili HHS od značaja je nalaz acidobaznog statusa za koji znamo da je u DKA prisutna metabolička acidoza za razliku od HHS. Metabolička acidoza u obe ispitivane grupe pacijenata sa DKA bila je izrazitog stepena (pH 7,02-7,06 i HCO₃ 4,90-5,24). Prema tome, kao što je poznato da se kod pacijenata sa HHS ne javlja metabolička acidoza niti ketoza. Izostanak ketoacidoze je bitan u patofiziologiji HHS. Prosečan gubitak tečnosti u HHS je 9 l za razliku od DKA gde je 6,5 l.(114) Jedno od mogućih objašnjenja za izostanak ketoze je supresija lipolize hiperosmolarnim stanjem.(115) Druga moguća objašnjenja su rezistencija na glukagon i održavanje visoke koncentracije malonil CoA putem povećane aktivnosti Korijevog ciklusa. Korijev ciklus konvertuje glukozu u laktat u perifernim tkivima sa vraćanjem laktata u jetru za glukoneogenezu. Laktat je i prekurzor malonil CoA.

Hiperglikemija kao parametar loše glikoregulacije bila je izrazitog stepena u svim ispitivanim grupama pacijenata sa DKA i HHS. U grupi pacijenata sa DKA i HHS pokazano je visoko statistički značajno smanjenje glikemije posle 24 h po primenjenoj insulinskoj terapiji. Kod gojaznih pacijenata sa DKA postoji statistički značajno

povećanje vrednosti acidobaznog statusa nakon primenjene adekvatne terapije. Nije bilo statistički značajne razlike u promeni vrednosti acidobaznog statusa kod gojaznih pacijenata sa HHS.

U obe grupe pacijenata 24 h po primenjenoj insulinskoj terapiji postignuto je statistički značajno sniženje glikemije. U grupi pacijenata sa DKA postoji statistički značajna korekcija acidobaznog statusa 24 h po primeni insulinske terapije, dok u grupi pacijenata sa HHS nije bilo statistički značajne razlike u vrednosti acidobaznog statusa. Kod obe ispitivane grupe pacijenata postojalo je statistički značajno povećanje insulinemije po izlasku iz hiperglikemijske krize.

Hiperglikemija se vezuje za povećan morbiditet i mortalitet kod hospitalizovanih pacijenata u intenzivnim negama bez obzira da li imaju raniji podatak o postojanju dijabetesa. Ova studija kao i druge ukazuju na povoljan efekat insulina koji poboljšava klinički tok kod pacijenata sa hiperglikemijom.(116-120).

Osobe obolele od dijabetesa imaju i poremećaj lipidnih parametara, hiperlipidemiju koja udruženo sa hiperglikemijom predstavlja visoki rizik za razvoj kardiovaskularnih događaja.(121) Kao što se zna, dislipidemiju u dijabetesu odlikuje povećanje nivoa triglicerida i snižen nivo HDL-holesterola uz predominaciju malih gustih LDL partikula. Framingamska studija navodi da je nivo holesterola veći od 7 mmol/l povezan sa dvostrukom incidencom ishemijske bolesti srca. (51)

Poznato je da su nezavisni lipidni faktori rizika za razvoj kardiovaskularnih događaja nivo ukupnog holesterola, LDL holesterola, triglicerida, lipoproteina (a), a faktori koji deluju protektivno povećan nivo HDL holesterola i apolipoproteina A1.

Postoje dokazi da intenzivna terapija hiperlipidemije redukuje progresiju i incidencu ishemijske bolesti srca. Studija o zaštiti srca (Heart Protection Study, HPS) pokazuje da je kod pacijenata redukcija LDL povezana sa značajnom redukcijom kardiovaskularnih događaja (ukupnog i vaskularnog mortaliteta, koronarnih događaja, moždanog udara i ne-koronarnih revaskularizacija). Shodno rezultatima kliničkih ispitivanja aktuelne preporuke za terapiju lipidnih poremećaja kod pacijenata sa kardiovaskularnim događaja podrazumevaju postizanje ciljnih vrednosti LDL

holesterola na vrednosti manje od 2,59 mmol/l. (122,123) Takođe, shodno preporukama kod pacijenata sa visokim rizikom kod kojih postoji multipla vaskularna bolest preporučena vrednost LDL holesterola je manja od 1,81 mmol/l (123). Kod pacijenata koji imaju povećane nivoe triglicerida i kod kojih se vrednost LDL holesterola ne može pouzdano preračunati, preporučuje se računanje nivoa non-HDL-holesterola, a njegova ciljna vrednost kod pacijenata sa multiplom vaskularnom bolešću treba da bude manja od 2,56 mmol/l.

U ovoj studiji svi pacijenti sa akutnim hiperglikemijskim krizama DKA i HHS pri prijemu na hospitalno lečenje u jedinicu intenzivne nege imali su povišene vrednosti ukupnog holesterola, LDL i triglicerida uz snižen HDL, koje su se korigovale 24 h po primenjenoj insulinskoj terapiji. U grupi gojaznih pacijenata zapaža se sniženje vrednosti ukupnog holesterola, LDL i triglicerida, kao i povećanje vrednosti HDL posle primene kontinuirane insulinske terapije u trajanju od 24 sata. U grupi negojaznih pacijenata primećen je sličan trend sniženja vrednosti ukupnog holesterola, LDL i triglicerida, kao i povećanje vrednosti HDL posle primene kontinuirane insulinske terapije u trajanju od 24 sata. Pokazane su statistički značajne razlike između gojaznih HHS i negojaznih HHS.

Studija je pokazala da su parametri lipidnog profila u obe ispitivane grupe i gojaznih i negojaznih pacijenata sa akutnim hiperglikemijskim stanjima bili sniženi po primenjenoj kontinuiranoj insulinskoj terapiji u toku 24 h, što takođe ukazuje na povoljan efekat insulina u hiperglikemijskim krizama.

U celini, postoje podaci koji ukazuju da su stanja DKA i HHS povezana istovremeno sa poremećajima nivoa i delovanja insulina i povišenjem nivoa kardiovaskularnog rizika, naročito proinflamatornih citokina, ali još uvek nije ispitana povezanost insulinemije i insulinske rezistencije sa promenom parametara kardiovaskularnog rizika u toku navedenih akutnih hiperglikemijskih komplikacija u dijabetesu što je predmet istraživanja ove doktorske disertacije.

Određen je nivo insulinske rezistencije po modelu HOMA – IR indeksa na osnovu nivoa glikemije i insulinemije našte i pokazano je da je značajno veći HOMA – IR indeks kod gojaznih pacijenata sa DKA i HHS nego kod negojaznih pacijenata. U poređenju HOMA – IR indeks kod negojaznih pacijenata sa DKA i HHS i kontrolne

grupe nije bilo razlike, međutim postojala je značajna razlika u poređenju HOMA- IR indeksa kod gojaznih pacijenata sa DKA i HHS u poređenju sa kontrolnom grupom.

Naši rezultati su pokazali da je parametar insulinske rezistencije – HOMA-IR indeks niži u negojaznih pacijenata sa DKA i HHS u poređenju sa gojaznim pacijentima, uz statistički značajno smanjenje vrednosti 24 h nakon primenjene insulinske terapije, što takođe potvrđuje već navedena antiinflamatorna svojstva koja se smatraju benefitom insulinske terapije, što su i prethodne studije pokazale.(124)

Istovremeno su studije na eksperimentalnim modelima ali i u humanoj populaciji pokazale da pored deficita insulinske sekrecije postoji i insulinska rezistencija u uslovima akutne hiperglikemije na nivou mišića i masnog tkiva a u čijoj je osnovi smanjeno vezivanje insulina za receptore, sniženje fosforilacije i aktivnosti tirozin kinaze kao i fosforilacije insulin receptor supstrata.(125)

Hiperglikemija i DKA mogu nezavisno dovesti do porasta markera kardiovaskularnog rizika, naročito parametara oksidativnog stresa i nivoa proinflamatornih citokina.

Ovom studijom smo pratili nivoe inflamatornih i hemostatskih markera kardiovaskularnog rizika, CRP, IL-6, homocisteina pre i posle 24 h od započinjanja insulinske terapije kod negojaznih i gojaznih pacijenata obolelih od DKA i HHS koji nisu imali infekciju ili vidljivu kardiovaskularnu patologiju i uporedili smo ih sa kontrolnim grupama negojaznih i gojaznih ispitanika. Pokazano je da se kod pacijenata sa hiperglikemijskim krizama nivoi markera kardiovaskularnog rizika u plazmi povišeni na prijemu, a nakon primene insulina i regulisanja hiperglikemije ove vrednosti se vraćaju na normalne. Skup ovih rezultata potvrđuje ranije publikovane radove o ovakvim događajima kod negojaznih i gojaznih pacijenata sa hiperglikemijskom krizom. (Stentz et al 2004)

Studije su pokazale da se povećane vrednosti markera kardiovaskularnog rizika, CRP, IL-6 i homocisteina i kontraregulatornih hormona stresa (kortizola i HR) dva do tri puta povećane u DKA i HHS i kod gojaznih i normalno uhranjenih, a da se normalizuju vrednosti ovih parametara po primeni insulinske terapije. Smatra se da

oporavak nastaje zbog antiinflamatornog dejstva insulina i/ili zbog nespecifičnog fenomena stresa koji donosi hiperglikemija i hiperlipidemija.(135) Ipak, uprkos primene protokola sa malim dozama insulina hipoglikemija i dalje ostaje najčešća komplikacija kod pacijenata sa DKA tokom infuzije insulina i prelaska na subkutanu terapiju. Hipoglikemija se još uvek javlja kod 10 – 30 % pacijenata sa DKA (Umpierrez et al 2009). Hipoglikemija izazvana insulinom povezana je sa povećanim CRP i proinflamatornim citokinima (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8), markerima lipidne peroksidacije, ROS i leukocitozom (Desouza, Bolli & Fonesca, 2010; Razavi Nematollahi et al 2009). Ovaj porast inflamatornih citokina može da izazove oštećenje endotela i poremećaj koagulacije što rezultira u povećani rizik od kardiovaskularnih događaja (Desouza et al 2010). Smanjivanje stope hipoglikemija je od posebnog značaja kod hospitalizovanih pacijenata tokom insulinske terapije, zato što se pokazalo da je povezano sa lošim kliničkim ishodom. (Smiley & Umpierrez 2010)

Istovremeno, u prethodnim studijama pokazano je da se normalizacija nivoa proinflamatornih citokina, uz normalizaciju fibrinolize i nivoa kontraregulatornih hormona ostvaruje nakon primene insulinske terapije i korigovanja hiperglikemijskog stanja. Prethodne studije su pokazale ne samo potentan antiinflamatorni efekat insulina već i njegovu profibrinolitičku aktivnost.(125,126)

Pokazano je i da proinflamatorni citokini značajno menjaju nivo insulinske senzitivnosti, odnosno povećavaju insulinsku rezistenciju.(138)

Studija Jain i sar. 1999 ukazale je da je hiperketonemija u T1D u akutnim hiperglikemijskim komplikacijama udružena sa porastom lipidne peroksidacije i produkcije SMK.(128)

U radu Shen et al 2012 istraživan je odnos između oksidativnog stresa i nivoa athezionih molekula u cirkulaciji kod 73 pacijenta sa hiperglikemijskom krizom od kojih je 37 imalo DKA a 36 ozbiljnu hiperglikemiju. (143) Dobijeni rezultati su pokazali da su nivoi oksidativnog stresa i athezionih molekula bili značajno viši, a aktivnosti superoksidne dismutaze i ukupni antioksidativni kapacitet bili značajno niži kod pacijenata sa hiperglikemijskom krizom pri prijemu i posle rezolucije tokom 72

sata u poređenju sa kontrolnom grupom. Ove vrednosti su se brzo popravljale nakon primene insulinske terapije i korekcije hiperglikemije i acido-baznog statusa ali su ipak ostajali viši nego kod zdravih osoba. Ovi nalazi su u skladu sa prethodnim studijama gde su potvrđene slične abnormalnosti kod oksidativnog stresa, inflamatornih citokina i athezionih molekula u cirkulaciji kod pacijenata sa hiperglikemiskom krizom. (Hoffman et al 2003; Stentz et al 2004; Vantyghem et al 2000) U studiji Shen et al. su takođe proširena prethodna ispitivanja brzih i snažnih antiinflamatornih i antioksidativnih efekata insulina. (Aljada, Ghanin, Mohanty, Kapur & Dandona 2002; Dandona, Chaudhuri, Ghanim & Mohanty 2009) Insulin indukuje ekspresiju endotelne NO sintaze putem aktivacije fosfatidilinozitol kinaze i protein-kinaze B, insulinskog mehanizma sličnog onom koji posreduje unosu glukoze putem glukoznog transportera (Dandona et al 2009). (142)

Studije na humanoju populaciji su pokazale da insulin suprimira intracelularni athenzioni molekul-1(ICAM-1), ekspresiju monocitnog hemoatraktanta proteina-1 i vezivanje NF-kB u ćelijama endotela aorte. Infuzija malih doza insulina (2 i.j./h), suprimovala je stvaranje oksidantnog radikala i ekspresiju p47phox u mononuklearnim ćelijama, a suprimovan NF-kB dovodi do smanjene proizvodnje kiseoničnih radikala (Aljada et al 2002). Pored toga, insulin ima supresivne efekte na Toll-like receptore (TLRs), klasu receptora koji prepoznaju patogene koji se vezuju za bakterijske gljivične i virusne produkte i indukuju inflamaciju kroz naknadnu aktivaciju proinflamatornih transkripcionih faktora. (142) Infuzija malih doza insulina smanjuje ekspresiju nivoa proteina TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-7 i TLR-9, mRNA i TLR-2 i TLR-4 u MNCs. (Ghanim et al, 2008) (142)

Porast nivoa proinflamatornih citokina i povišen oksidativni stres ustanovljen je u T1D i u odsustvu mikro i makrovaskularnih komplikacija, iako su ove promene prethodno zabeležene upravo u prisustvu vaskularnih događaja. (129) Aktuelna literatura pokazuje da su hiperglikemija i DKA povezane sa proinflamatornim stanjem i proizvodnjom kiseoničkih radikala, lipidnom perooksidacijom i athezionim molekulima i da se ova oštećenja mogu brzo popraviti insulinskom infuzijom. Ovo saznanje ima značajne terapijske implikacije za razvoj akutnih i hroničnih komplikacija kod dijabetesa. Povećano oslobađanje citokina tokom DKA može da izazove poremećaj

kapilara i razvoj edema pluća i mozga, vaskularnih bolesti, možda povećanjem oksidativnog stresa. (Karavanaki et al 2011; Stentz et al 2004) Povećan oksidativni stres takođe može da bude odgovoran za glukotoksične efekte hiperglikemije kod sekrecije insulina i može da objasni zašto se kod nekih pacijenata sa T2D javlja DKA. (Davis & Umpierrez, 2007; Umpierrez 2006) Pored toga efekti akutne hiperglikemije na oksidativni stres i inflamaciju takođe mogu da objasne zašto se hiperglikemija vezuje sa lošim ishodom kod kardiohiruških pacijenata kao i kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda i mozga (Umpierrez et al 2002) i može da opravda dalje izučavanje benefita sniženja glukoze insulinom kod ovih akutnih kardiovaskularnih sindroma. (Dandona et al 2009) (142)

Oksidativni stres je sasvim sigurno ključni patogenetski faktor kod razvoja dijabetičnih komplikacija. Ipak, uprkos ovim čvrstim dokazima, korist od antioksidanata u prevenciji ovakvih komplikacija još uvek nije sasvim definisana. Pojavljuju se novi antioksidanti na osnovu novih saznanja o oksidativnom stresu, posebno o tome kako oksidativni stres nastaje kao posledica ravnoteže između proizvodnje slobodnih radikala i antioksidativne odbrane. Ovaj pristup obuhvata mogućnost kontrole proizvodnje slobodnih radikala i povećanja unutarćelijskih antioksidantnih odbrambenih mehanizama. Ovaj koncept se razlikuje od ranijih, gde je antioksidantska akcija značila da se samo pakupe već proizvedeni slobodni radikali ali ga treba potvrditi kliničkim ispitivanjima u budućnosti.(136)

Istovremeno, poznato je da su gojaznost i insulinska rezistencija koje su u osnovi T2D udružene sa porastom nivoa IL-6 i da se njihov povišen nivo detektuje i u vreme ispoljavanja dijabetesne ketoacidoze.

Ustanovljeno je da i tranzitorna hiperglikemija u zdravih ispitanika dovodi do porasta stvaranja slobodnih kiseoničnih radikala i sniženja nivoa antioksidantne zaštite. Ova studija je pokazala i da u normoglikemičnih gojaznih osoba kao i pacijanata sa T2D postoje povišeni nivoi proinflamatornih citokina, IL-6, ali je nivo CRP u ovoj studiji kod zdravih gojaznih i negojaznih ispitanika bio u referentnim vrednostima, dok radovi Haffnera, Vinika i Fonseca i sar. opisuju da normoglikemični gojazni ispitanici kao i pacijenti oboleli od T2D imaju povišene nivoe CRP, PAI 1, FFA, IL-6, TNT- α

ekspresije.(131-133) Smatra se da ovi kardiovaskularni faktori rizika mogu da imaju značajnu ulogu u predviđanju dijabetesa i predstavljaju sastavni deo sindroma insulinske rezistencije.(112)

Rezultati ove studije su značajni i kad je reč o koncentraciji homocisteina, hemostatnog markera kardiovaskularnog rizika i činjenici da su povećane vrednosti ovog faktora reagovala na insulinsku terapiju sa sanacijom DKA i HHS. Ovi podaci nisu u skladu sa prethodnim rezultatima Stentz-ove studije iz 2004 godine, gde nivo homocisteina nije reagovao na primenjenu insulinsku terapiju. Smatra se da je nivo homocisteina pod uticajem mnogih faktora i da na njegove vrednosti utiču različiti lekovi, pa da je s toga nestabilan u plazmi što može da umanju njegovu ulogu kao markera kardiovaskularnog rizika. Studija Fonseca i sar. pokazala je da nivo homocisteina kod pacijenata sa dijabetesom za razliku od onih koji nemaju dijabetes, ne reaguju na insulin pošto su ovi pacijenti otporni na insulin.(134)

Kao što smo već rekli period 1991. – 1998. godine je vreme obimnih komparativnih studija sa ciljem utvrđivanja povezanosti između kardiovaskularne bolesti i povećanog nivoa homocisteina u plazmi. Rezultati ovih studija ukazuju da je biohemijski nalaz blago povećanih vrednosti homocisteina u plazmi, nezavistan faktor rizika za nastanak prerane arterijske koronarne bolesti, odnosno trombo-embolijskih promena u venskom delu vaskularnog sistema. Nije razjašnjen direktni uticaj homocisteina na endotelne ćelije krvnih sudova, ili uticaj drugog faktora koji učestvuje u metionin-homocistein-cisteinskom putu, odgovornom za nastanak homocisteina-vitamini B6, B12 i folna kiselina.

Ova studija je potvrdila povezanost akutnih hiperglikemijskih kriza sa povećanim nivoima insulinske rezistencije i srodnih inflamatornih i hemostatskih markera kardiovaskularnog rizika. Pored toga, njihova normalizacija se postiže intenzivnom insulinskom terapijom, što se zasniva na snažnom antiinflamatornom efektu insulina. Štaviše, rezultati ove studije ukazuju da insulinska terapija u ovim metaboličkim poremećajima ima jače blagotvorno dejstvo na homocistein i IL-6 nego na CRP.

Značajni su i rezultati ove studije koji potvrđuju činjenice iz prethodnih radova da je značajno povećanje i kontraregulatornih hormona stresa, kortizola i HR u akutnim hiperglikemijskim krizama kao i da se njihov nivo smanjuje posle primenjene terapije

insulinom i normalizacije glukoze u krvi. Vreme saniranja DKA i HHS su iste dužine i u oba slučaja postiže se u okviru 24 h. Povećani nivoi markera kardiovaskularnog rizika pojavljuju se kako kod pacijenata sa ketotičkom hiperglikemijom tako i kod onih sa neketotičkom hiperglikemijom sa sličnim vrednostima glukoze u krvi. S toga, važno je naglasiti da hiperglikemija i ketoacidoza nezavisno indukuju promene u proinflammatorym citokinima, oksidativnom i kardiovaskularnom stresu i to bez sinergetskog efekta jednog ili drugog. Važno je istaći da negojazni pacijenti oboleli od DKA pokazuju isti porast markera kardiovaskularnog rizika, oksidativnog stresa, kontraregulatornih hormona i citokina kao gojazni pacijenti sa DKA.

Naša studija kao i predhodne studije, benefit insulinske terapije pripisuju njegovim antiinflamatornim svojstvima. Oksidativni stres je medijator insulinske rezistencije i progredira prema glukoznoj intoleranciji, razvoju dijabetesa, što pogoduje nastanku ateroskleroze i doprinosi razvoju mikro i makrovaskularnih komplikacija.

Ova studija je pratila nivo markera kardiovaskularnog rizika, CRP, IL-6, homocisteina pre i posle 24 h od započinjanja insulinske terapije kod gojaznih i negojaznih pacijenata obolelih od DKA i HHS koji nisu imali infekciju ili vidljivu kardiovaskularnu patologiju i njihovi rezultati su upoređeni sa kontrolnim grupama negojaznih i gojaznih pacijenata, koji su im odgovarali po uzrastu i težini.

Pokazano je da su kod pacijenata sa hiperglikemijskim krizama nivoi markera kardiovaskularnog rizika u plazmi povišeni na prijemu, a nakon primene insulinske terapije i regulisanja hiperglikemije, ove vrednosti se značajno smanjuju.

Dobijeni rezultati potvrđuju ranije publikovane radove o ovakvim događajima kod negojaznih i gojaznih pacijenata sa hiperglikemijskom krizom. Treba istaći da su ova istraživanja pokazala značajan porast nivoa homocisteina pri prijemu pacijenata uz statistički značajno sniženje vrednosti homocisteina 24 h posle primenjene insulinske terapije. Prikaz antiinflamatornih efekata malih doza insulina u ovim uslovima ukazuje na antiinflamatornu ulogu insulina u drugim kliničkim stanjima povezanim sa hiperglikemijom. (124 – 127)

U studiji Dandone i sardnika iz 2002. godine koja je ispitala antiinflamatorni i potencijalni antiaterogeni efekat insulina navodi se da je hiperinsulinemija povezana sa povećanjem koronarne bolesti i ateroskleroze. U odsustvu jasnog objašnjenja da je

hiperinsulinemija povezana sa povećanim pristupom srčanih i moždanih udara pretpostavlja se da je insulin aterogeni hormon. Mehanizmi zavisni od mitogen-aktivirajuće protein-kinaze koje stimulišu visoke koncentracije insulina i pokreću mitozu i povećanu ekspresiju PAI-1 u vaskularnim ćelijama glatkih mišića mogu objasniti aterogeni efekat insulina. Smatra se da insulin može da izazove proaterogeni efekat kroz aktivnosti koje promovišu rast. Hronična hiperinsulinemija povezana sa insulinomom nije povezana sa aterosklerozom. Stanje nedostatka HR povezano je sa niskim koncentracijama insulina i povećanim rizikom od ateroskleroze. Smatra se da niske koncentracije insulina povećavaju rizik od ateroskleroze zbog nedostatka HR. Povećane koncentracije medijatora inflamacije CRP i IL-6 se smanjuju prilikom terapije HR, dok se koncentracije insulina povećavaju.

Akutna hiperglikemija ima uticaj na sekreciju HR putem specifičnih hipotalamičkih struktura ali precizan mehanizam njene aktivnosti nije poznat. Kod ljudi akutna hiperglikemija blokira oslobađanje hormona rasta što isključuje mogućnost da glukoza može da deluje tako što inhibira oslobađanje endogenog GHRH. Neka istraživanja su pokazala da glukoza može da deluje na sličan način kao slobodne masne kiseline tj. da direktno inhibira pituitarni somatotropin ili indukuje oslobađanje hipotalamičkog mehanizma povratne sprege ili kombinacijom oba mehanizma.(109)

Insulin i HR/IGF1 su dva endokrina sistema međusobno povezana. Hormon rasta je jedan od kontraregulatornih hormona koji ima hiperglikemijsku aktivnost i izaziva insulinsku rezistenciju. IGF1 i njegov receptor imaju visok nivo strukturalne i funkcionalne homologije na insulin i njegov receptor. Insulin može da reguliše proizvodnju IGF1 tako što deluje na receptor HR ili na postreceptorskom nivou. S druge strane IGF1 omogućava dobar odnos između insulina i glukoze. Kod dijabetičara poremećen odnos HR i IGF1 izazvan lošom metaboličkom kontrolom dovodi do sve složenijih metaboličkih problema. Hormon rasta može da ima potencijalni benefit kod gojaznih koji imaju visok rizik za nastanak T2D.(103)

Opisani su i radovi koji su pratili nivo HR kod dece sa novootkrivenim dijabetesom i DKA pri čemu je ta vrednost HR bila uglavnom normalna ali u nekim slučajevima bile su jasno povećane vrednosti uprkos hiperglikemiji. Kod dece sa dijabetesom i izraženom DKA obično je postojalo značajno povećanje HR bez obzira na izraženu hiperglikemiju.

U ovoj studiji kod pacijenata sa DKA i HHS bile su povećane vrednosti kontraregulatornih hormona pri prijemu da bi se smanjile posle 24 h terapije insulinom.

Prema konceptu inflamacije na celularnom i molekularnom nivou, proinflamatorni stimuli kao što su lipopolisaharidi i proinflamatorni citokini IL-6 uzrokuju fosforilaciju nuklearnog inhibitora nuklearnog faktora i njegovu naknadnu translokaciju. Intra nuklearni faktor indukuje transkripciju proinflamatornih gena kao što su IL-6, IL-1- β , TNF- α , athenzionih molekula kao što je intercelularni adhezioni molekul i adhezioni molekul vaskularnih ćelija, hemokini i CRP. Koristeći ove mehanizme pokazano je da je hidrokortizon, glukokortikoid, koji indukuje nuklearni faktor i potiskuje intranuklearni faktor u mononuklearnim ćelijama in vivo.

Takođe je studija Dandone i saradnika pokazala da insulin ima potencijalni antiinflamatorni efekat koji je zapažen u endotelnim ćelijama aorte in vitro i kod mononukleara in vivo. S toga, u fiziološkim koncentracijama insulin izaziva supresiju intranuklearnog faktora, intracelularnog adhezionog molekula, monocitnog hemoatraktant proteina 1 u endotelnim ćelijama aorte in vitro. Ovi efekti mogu da se povežu sa sposobnošću insulina da indukuje oslobađanje azotnog oksida i da pojača ekspresiju sintaze azotnog oksida. Postoje mnogi dokazi da azotni oksid ima antiaterosklerotički efekat i da je njegova inhibicija proaterogena. Infuzija malih doza insulina u gojaznih osoba dovela je do supresije intranuklearnog faktora i smanjenja CRP. Ovi efekti insulina su brzi, antiinflamatorni i verovatno antiaterogeni. Ateroskleroza se prepoznaje kao inflamacija arterijskog zida i zato se aktivnost nuklearnog faktora smatra najvažnijom za proces ateroskleroze, pošto indukuje transkripciju proinflamatornih molekula. Poznato je da je ekspresija nuklearnog faktora prisutna kod aterosklerotskih plakova.(125-127)

Insulin ima supresivni efekat na nuklearni faktor sa odgovarajućom redukcijom ekspresije proinflamatornih gena. On takođe suprimira aktivator protein 1, transkripcioni faktor koji modulira matriks metaloproteinaze koji je prisutan u aterosklerotskim plakovima i može se smatrati odgovornim za rupturu plakova. Insulin može imati ključnu inhibitornu ulogu u regulaciji faktora koji su od posebnog značaja za aterogenezu, rupturu plakova i trombozu, koji precipitiraju akutnu ishemiju miokarda i cerebrovaskularni insult. Uspešna primena insulina kod akutnog infarkta miokarda sa ili bez primene trombolitičke terapije kod dijabetičara i nedijabetičara u

poboljšanju kliničkog ishoda bolesti pokazuje izražene antiinflamatorne i potencijalne antitrombotičke efekte insulina. Insulin ima inhibitorski efekat na dve ćelije koje započinju aterosklerotsku inflamaciju, endotelne ćelije i mononukleare. Supresivni efekat insulina na nuklearni faktor pokazan je kod ljudi in vivo u fiziološkim koncentracijama. Istraživanja antiinflamatornog efekta insulina u studiji Dandone i sar. se mogu povezati sa efektom insulinskih senzitivizatora iz grupe tiazolidindiona: troglitazon i rosiglitazon su veoma antiinflamatorni i imaju inhibitorne efekte na transkripcioni nuklearni faktor.(127)

Takođe, značajno je da proinflamatorni citokini koji su povećani kod gojaznih osoba ne samo da mogu da povećaju inflamaciju i aterogenezu već smanjuju i vazodilatatorni efekat insulina smanjenjem njegove koncentracije. Lekovi iz grupe tiazolidindiona mogu da smanje koncentraciju proinflamatornih citokina u plazmi. Insulin je antiinflamatorni hormon i insulinska rezistencija, gojaznost i sindrom policističnih jajnika (PCO) su proinflamatorna stanja. Smatra se da su ova stanja proaterogena a insulin je antiinflamatoran i verovatno antiaterogen. Antiinflamatorni efekat insulina treba porediti sa efektom glukokortikoida, klasičnih antiinflamatornih lekova ili hormona. Navedena studija je pokazala da 100 mg hidrokortizona ima efekat kao 2 i.j. insulina i sličan efekat 4 mg dexametazona. Osnovna razlika u aktivnosti insulina u poređenju sa glukokortikoidima verovatno leži u anaboličkom efektu insulina koji povećava glikogen, sintezu i skladištenje lipida i proteina a smanjuje hepatsku produkciju glukoze preko inhibicije glukoneogeneze i glikogenolize. Suprotno tom efektu glukokortikoidi su katabolički, oni povećavaju glukoneogenezu i izazivaju smanjenje proteina i lipolizu. Opisano je takođe, da hronični kalorijski unos kod gojaznosti izaziva stanje hroničnog oksidativnog stresa i proinflamatorne promene. Ove promene doprinose ili direktno izazivaju insulinsku rezistenciju što vodi u aterosklerozi i T2D, posebno u defektu funkcije β ćelija.(127)

U Women's Health study u četvorogodišnjem praćenju pokazano je da povećanje koncentracija IL-6 i IL-7 ili CRP u plazmi je povezano sa pojavom T2D kod gojaznih žena. Multivarijantna analiza potvrdila je da povećan CRP i IL-6 nisu zavisni od gojaznosti, hipertenzije, hiperlipidemije, pušenja i porodične anamneze o postojanju dijabetesa. Ovo se objašnjava proinflamatornim efektom u predijabetesnoj insulinskoj rezistenciji. Isto tako, smanjenje incidence T2D kod pacijenata lečenih ACE

inhibitorom Ramiprilom se objašnjava mogućim antiinflamatornim efektom ACE inhibitora. Antiinflamatorni efekat insulina je našao kliničku primenu i u DIGAMI i ECLA studijama koje su pokazale benefit malih doza insulina kod dijabetičara i ne dijabetičara sa akutnim infarktom miokarda. Insulin nije samo anaboličar koji snižava koncentracije glukoze u krvi već pokazuje moguću antiinflamatorni efekat koji može da doprinese antiaterogenom efektu tokom vremena. Isto tako, treba naglasiti da makronutrijenti indukuju oksidativni stres i potencijalno su proinflamatorni. S toga je racionalno tvrditi da je insulin hormon koji se luči kao odgovor na unos hrane i ima antiinflamatorni efekat.(127)

Dandona, Aljada i sar. su 2003 u studiji koja je ispitala insulinsku supresiju koncentracije endotelnog vaskularnog faktora rasta u plazmi takođe pokazala snažan antiinflamatorni i potencijalni antiaterogeni efekat insulina u fiziološkim koncentracijama u humanim endotelnim ćelijama aorte i mononuklearnim ćelijama. Smatra se da insulin može imati inhibički efekat na koncentraciju endotelnog faktora rasta u plazmi koji ima centralnu ulogu u angiogenezi i doprinosi patogenezi proliferativne retinopatije i ubrzava aterosklerozu. Intenzivna insulinska terapija kod dijabetičara tokom dužeg perioda značajno smanjuje incidencu osnovne i proliferativne retinopatije. Smanjenje koncentracije glukoze u plazmi zajedno sa intenzivnom insulinskom terapijom značajno doprinosi ovom efektu. Smatra se da postoje i drugi faktori osim endogenog vaskularnog faktora rasta koji određuju proliferaciju endotela i neovaskularizaciju kao što su fibroblastni faktor rasta i angioprotein.(127)

Studija Hansena i sar. 2003. godine takođe, ukazuje na antiinflamatorni efekat intenzivne insulinske terapije kod kritičnih pacijenata sa sepsom lečenih u jedinicama intenzivnih nega. Smatra se da intenzivna insulinska terapija ima snažan antiinflamatorni efekat u kritičnim bolestima što delimično objašnjava poboljšanje morbiditeta i mortaliteta, kao i efekat na sniženje nivoa CRP. Merenje koncentracije CRP se kao što znamo koristi u proceni inflamatornih i neinflamatornih stanja i praćenju toka mnogih bolesti. Tačna patofiziološka uloga CRP u inflamatornom procesu ostaje nejasna ali može se objasniti vezivanjem za ligande polisaharida koji se nalaze na površini bakterijom inficiranog i nekrotičnog tkiva i aktivacijom leukocita i komplementarnog sistema. U studiji su praćene dve grupe pacijenata: jedna na intenzivnoj insulinskoj terapiji a druga na konvencionalnoj insulinskoj terapiji. Koncentracija CRP pri prijemu

u obe grupe pacijenata je bila podjednako visoka ali je opisan bolji oporavak uz sniženje rizika od bakterijemije, polineuropatije, akutne bubrežne insuficijencije i mortaliteta u grupi sa intenzivnom insulinskom terapijom kako je pokazala multivarijantna logistička regresiona analiza. U grupi sa konvencionalnom insulinskom terapijom postoji produženje bakterijemije, povećan rizik od produženog antibiotskog lečenja i produžena inflamacija. Sniženje vrednosti CRP je zapaženo petog dana hospitalizacije u obe grupe pacijenata. Intenzivna insulinska terapija značajno je smanjila koncentraciju serumskog CRP, što je takođe zapaženo i kod pacijenata bez bakterijske infekcije. Ovaj supresivni efekat intenzivne insulinske terapije na CRP posle petog dana hospitalizacije bar delimično objašnjava koristan efekat terapije na akutnu bubrežnu insuficijenciju i mortalitet, ali ne i na polineuropatiju. Takođe je zaključeno da je benefit intenzivne insulinske terapije na kritičnu bolest i mortalitet bar delimično povezan sa antiinflamatornim efektima, preciznije sa smanjenjem nivoa CRP u cirkulaciji.

Pored toga, zapaženo je da održavanje normoglikemije insulinskom terapijom značajno sprečava multiplu organsku bolest, infekcije krvotoka, skraćuje trajanje antibiotske terapije kao i trajanje leukocitoze ili leukopenije i trajanje hipo ili hipertermije, a sve ovo ima za posledicu smanjenje mortaliteta. Ova analiza je pokazala da antiinflamatorni efekat intenzivne insulinske terapije i sniženje vrednosti CRP u velikoj meri objašnjavaju sprečavanje akutne bubrežne insuficijencije i mortaliteta. Povećane vrednosti CRP bile su prisutne i kod ne inficiranih pacijenata što ukazuje na neposredni antiinflamatorni efekat insulina.(124)

Kod pacijenata sa T2D terapija insulinom ali ne i dobra glikoregulacija per se dovode do smanjenja vrednosti CRP u cirkulaciji, što govori u prilog neposrednom efektu insulina na akutnu fazu hepatičkog odgovora. Insulin je molekul sa jakim antiinflamatornim osobinama, koji suprimuje stvaranje velikog broja ranih proinflamatornih supstanci.(140)

Naša studija je kao i prethodne navedene studije nesumnjivo potvrdila snažan antiinflamatorni efekat insulina dovodeći do smanjenja markera kardiovaskularnog rizika, kako inflamatornih (CRP, IL-6), tako i hemostatskog (homocistein) u akutnim hiperglikemijskim stanjima.

Gojaznost i insulinska rezistencija, što je pokazano i u ovoj studiji, takođe se povezuju sa sekrecijom IL-6. Neke studije opisuju da normoglikemični gojazni subjekti kao i pacijenti oboleli od T2D imaju povišene nivoe CRP, PAI-1, FFA, IL-6, TNT-alfa ekspresije (131 – 133). Smatra se da ovi kardiovaskularni faktori rizika mogu da imaju značajnu ulogu u predviđanju dijabetesa i predstavljaju sastavni deo sindroma insulinske rezistencije (112).

Istraživanja prezentovana u studiji su pokazala da je vreme saniranja DKA i HHS iste dužine i da se u oba slučaja potpuna sanacija postiže u okviru 24 h. Povećani nivoi ovih markera pojavljuju se i kod DKA i HHS sa sličnim vrednostima glikemije. Značajno je da negojazni pacijenti sa DKA pokazuju isti porast markera kardiovaskularnog rizika, kao i gojazni pacijenti sa DKA.

U studiji je potvrđeno da su akutne komplikacije dijabetesa DKA i HHS udružene sa povećanom koncentracijom markera kardiovaskularnog rizika u plazmi u odsustvu infekcije ili kardiovaskularne patologije, a da normalizacija ovih parametara putem insulinske terapije ukazuje na snažan antiinflamatorni efekat insulina.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu dobijenih rezultata mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. U pacijenata sa T1D i T2D u akutnim hiperglikemijskim stanjima, DKA i HHS, gojaznih i negojaznih, utvrđen je porast nivoa bazalnog insulina, posle razrešenja akutnog hiperglikemijskog stanja.

2. U vreme ispoljavanja akutnog hiperglikemijskog stanja, ustanovljen je niži nivo insulinske rezistencije u negojaznih u odnosu na gojazne pacijente sa DKA i HHS. Istovremeno, viši nivo insulinske rezistencije utvrđen je u gojaznih pacijenata sa DKA u poređenju sa gojaznim pacijentima sa HHS, što ukazuje da je DKA povezana sa intenzivnijim porastom insulinske rezistencije u gojaznih u odnosu na negojazne pacijente.

Ovaj zaključak se zasniva na sledećim rezultatima:

a. Postojao je niži nivo HOMA-IR indeksa u negojaznih pacijenata sa DKA i HHS nego u gojaznih pacijenata sa DKA i HHS, u vreme ispoljavanja akutnog hiperglikemijskog stanja.

b. Istovremeno, nivo HOMA-IR indeksa u vreme ispoljavanja akutnog hiperglikemijskog stanja je bio viši u gojaznih pacijenata sa DKA u odnosu na gojazne pacijente sa HHS.

3. U pacijenata sa DKA, gojaznih i negojaznih, ustanovljeno je smanjenje nivoa insulinske rezistencije, posle razrešenja akutnog hiperglikemijskog stanja u poređenju sa ispoljavanjem DKA, dok u pacijenata sa HHS, gojaznih i negojaznih, nije bilo značajnih promena u nivou insulinske rezistencije nakon rešavanja akutnog hiperglikemijskog stanja.

Ovaj zaključak se zasniva na sledećim rezultatima:

a. U pacijenata sa DKA, gojaznih i negojaznih, utvrđeno je smanjenje HOMA-IR indeksa, posle razrešenja akutnog hiperglikemijskog stanja u poređenju sa ispoljavanjem DKA.

b. U pacijenata sa HHS, gojaznih i negojaznih, nije bilo značajnih promena u nivou HOMA-IR indeksa nakon rešavanja akutnog hiperglikemijskog stanja.

4. Primena intenzivirane insulinske terapije u pacijenata sa T1D i T2D u akutnim hiperglikemijskim stanjima, DKA i HHS, ostvarila je povoljan efekat na lipidni profil kako u gojaznih tako i u negojaznih pacijenata.

Ovaj zaključak se zasniva na sledećim rezultatima:

a. U pacijenata sa T1D i T2D u akutnim hiperglikemijskim stanjima, DKA i HHS, gojaznih i negojaznih, ustanovljeno je smanjenje nivoa ukupnog holesterola, LDL holesterola i triglicerida, uz umeren porast HDL holesterola posle razrešenja akutnog hiperglikemijskog stanja u poređenju sa ispoljavanjem DKA i HHS.

5. U pacijenata sa T1D i T2D u akutnim hiperglikemijskim stanjima, DKA i HHS, gojaznih i negojaznih, nivoi inflamatornih i hemostatskih markera kardiovaskularnog rizika su povišeni u vreme ispoljavanja akutnog hiperglikemijskog stanja. Međutim, nakon razrešavanja akutnih hiperglikemijskih stanja intenziviranom insulinskom terapijom ustanovljen je pad kako inflamatornih tako i hemostatskih markera, što odražava smanjenje kardiovaskularnog rizika.

Ovaj zaključak se zasniva na sledećim rezultatima:

a. Nivo inflamatornog kardiovaskularnog markera rizika CRP, je značajno niži posle razrešenja akutnog hiperglikemijskog stanja u poređenju sa ispoljavanjem DKA i HHS, u gojaznih i negojaznih, ali i dalje značajno viši nego u zdravih ispitanika.

b. Nivo inflamatornog kardiovaskularnog markera rizika IL-6, je značajno niži posle razrešenja akutnog hiperglikemijskog stanja u poređenju sa ispoljavanjem DKA i HHS, u gojaznih i negojaznih. Međutim, nivo IL-6 posle razrešenja akutnog hiperglikemijskog stanja, samo u negojaznih pacijenata sa HHS odgovara nivou u zdravih ispitanika, dok je u negojaznih sa DKA i gojaznih sa DKA i HHS niži u poređenju sa zdravim ispitanicima.

c. Nivo hemostatskog kardiovaskularnog markera rizika homocisteina, je značajno niži posle razrešenja akutnog hiperglikemijskog stanja u poređenju sa ispoljavanjem DKA i HHS, u gojaznih i negojaznih. Istovremeno, nivo homocisteina nakon rešavanja akutnog hiperglikemijskog stanja odgovarao je nivou utvrđenom u zdravih ispitanika.

6. Primena intenzivirane insulinske terapije u pacijenata sa T1D i T2D u akutnim hiperglikemijskim stanjima, DKA i HHS, gojaznih i negojaznih, ima snažniji antiinflamatorni efekat na IL-6 nego na CRP, uz normalizaciju nivoa homocisteina.

7. Primena intenzivirane insulinske terapije u pacijenata T1D i T2D u akutnim hiperglikemijskim stanjima, DKA i HHS, gojaznih i negojaznih, dovodi do normalizacije nivoa kontraregulatornih hormona stresa, kortizola i hormona rasta.

U celini, komplementarna istraživanja u ovom radu ukazala su da su akutna hiperglikemijska stanja, dijabetesna ketoacidoza i hiperglikemijsko hiperosmolalno stanje, u pacijenata sa tipom 1 i tipom 2 dijabetesa, gojaznih i negojaznih, povezana sa porastom insulinske rezistencije i udruženih inflamatornih i hemostatskih kardiovaskularnih markera rizika.

Istovremeno, normalizacija ovih metaboličkih parametara može se ostvariti primenom intenzivirane insulinske terapije, u čijoj osnovi je snažan antiinflamatorni efekat insulina, uz normalizaciju nivoa kontraregulatornih hormona.

7. LITERATURA

1. Foster DW: Diabetes mellitus, U Harissons Principles of Internal Medicine (ured: Isselbacher KJ, Brunwald E, Wilson JD, Marin JB, Fauci AS, Kasper DL) McGraw-Hill, New York 1994, 1979-2000
2. Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part I: Diagnosis and classification of diabetes, provisional report of a WHO Consultation. Diabet Med. 15: 539, 1997
3. American Diabetes Association: Diabetes Care 23 (Suppl 1), 2000
4. Eisenbarth GS. and Kahn CR: Etiology and pathogenesis of diabetes mellitus. In Becer KL (ad): Principles and practice of Endocrinology and Metabolism, Philadelphia JB. Lippincott Co. 1990, p.1074-85
5. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje Diabetes mellitusa, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; izdavač: Agencija za akreditaciju zdravstvenih ustanova Srbije, 2012.
6. Lowe WL: Genetics of diabetes, in Principles of Molecular Medicine, JL Jameson (ed). Totowa, NJ, Humana 1998, pp 433-442
7. King GL, Brownlee MB: The cellular and molecular mechanisms of diabetic complications. Endo Metab Clin North Am: 255-270m 1996
8. Brownlee MB: Mechanism of hyperglycemic damage in diabetes. In Atlas of Diabetes. 2nd ed. Skyler J, Ed. Philadelphia, Lippincott Williams, 2002, p.125-137
9. Flier JS: An Overview of Insulin Resistance, Moller DE (ed), John Wiley and Sons, New York, 1993 pp 1-8
10. Barzilay JI, Freedland ES: Inflammation and its relationship to insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and endothelial dysfunction. Metabol Syndrome Related Dis 1:155-167, 2003
11. DeFronzo RA. Ferrannini E: Insulin Resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM: obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991; 14:173-94
12. Tritos NA, Mantzoros CS: Syndromes of severe insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 83: 3025, 1998

13. Shulman GI: Cellular mechanisms of insulin resistance in humans. *Am J Cardiol* 84: 31,1999
14. Virkamaki A et al: Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin Invest* 103-931, 1999
15. Chen YDI, Reaven GM: Insulin resistance and atherosclerosis. *Diabetes Rev* 5: 331, 1997
16. Wallace M, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27:1487-95
17. Rizzo NS, Ruiz JR, Oja L, Veidebaum, Sjostrom-M. Associations between physical activity, body and insulin resistance (homeostasis model assessment) in adolescents; the European Youth Heart Study. *Am J Clin Nutrition* 2008; 87:586-92
18. Hoehn KL, Salmon AB, Hohnen-Behrens C, Turner N, Hoy AJ, Maghzal GI, Stocker R, VanRemmen H, et al. Insulin resistance is a cellular antioxidant defense mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009; 106: 17787-92
19. The DECODE Study Group. Gender differences in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly diagnosed diabetes. *Diabetologia* 2003; 46:608-17.5
20. Riserus U, Ingelsson E. Alcohol intake, insulin resistance and abdominal obesity in elderly men. *Obesity Research* 2007; 15:1766-73.8
21. Chain, EB, Insulin, *Brit. Med J.* 709,1959
22. Rhodes CJ, White MF, Molecular insights into insulin action and secretion. *Eur J of Clin Invest* 2002; 32:3-13
23. Levine R, Goldstein MS, On the Mechanism of Action of Insulin, *Recent Progr. Hormone Res*,1955; 11,343
24. Froesch ER, Burgi H, Ramsier EB, Bally P, Labhart A, Antibody-suppressible and nonsuppressible Insulin-like Activities in Human Serum and Their Physiologic Significance. An Insulin Assay with Adipose Tissue of Increased Precision and Specificity, *J. Clin. Invest* 1963;42,1816
25. Butterfield WH, Whichelow MJ, Peripheral Glucose Metabolism in Control Subjects and Diabetic Patients During Glucose, Glucose-insulin and Insulin Sensitivity Tests, *Diabetologia*, 1965; 8,43

26. Cline GW et al Impaired glucose transport as a cause of decreased insulin-stimulated muscle glycogen synthesis in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 341: 240, 1999
27. Shepherd PR, Kahn BB: Glucose transporters and insulin action implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 341:248,1999
28. Donald Voet, Judith G. Voet: Chapter 17 Glycolysis, *Biochemistry*, Wiley.2005
29. Kumar, Sudhesh, Stephen O Rahilly (ed) *Insulin Resistance: Insulin Action and Its Disturbances in Disease*. Chichester, England: Wiley. 2005
30. Southerland EW, Oye I, Butcher RW: The Action of Epinephrine and the Role of the Adenyl-cyclase system in Hormone Action, *Recent Progr. Hormone Res.*1965: 21,623,19
31. Draznin, Boris: Derek LeRoith: *Molecular Biology of Diabetes: Autoimmunity and Genetics; Insulin Synthesis and Secretion*. Totowa, New Jersey; Humana Press, 1994
32. Hulley SB, Rosenman RH: Bawol RD: Brand RJ: *Epidemiology as a Guide in Clinical Decisions; The Association Between Triglyceride and Coronary Heart Disease*: *N. Eng J Med* 1980; 302; 1383-89
33. Fontbonne A. Eschwege E. Cambien F. Richard JL. Ducimitiere P. *Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subject with impaired glucose tolerance or diabetes: results from the 11 year follow-up of the PARIS Prospective Study*: *Diabetologia* 1989; 32;300-04
34. Alberti KGMM: *Diabetic ketoacidosis-aspects of management*. U: Tenth Advanced Medicine Symposium (ured:Ledingham JG), Pitman Medical Press, Tunbridge Wells, 1974, 68-82
35. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW: *Glucose control and mortality in critically ill patients*. *JAMA* 290:2041-2047, 2003
36. Alberti KGMM: *Low-dose insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis*. *Arch Intern Med*, 1977
37. Alberti KGMM, Hockaday TDR: *Diabetic coma: a reapraisal after five years*. *Clin Endocrinol Metab*, 1977, 6:421-455
38. D.Micić, A. Kendereški: *Šećerna bolest; Urgentna endokrinologija*, Savremena Administracija, Beograd, 1997; 144-184
39. *Hyperglycemic crises-HHS*:University of Missouri Kansas City 2005

40. Carroll P, Matz R: Uncontrollable diabetes in adults: experience in treating diabetic ketoacidosis and hyperosmolar non-ketotic coma with low-dose insulin and a uniform treatment regimen. *Diabetes Care*, 1983, 6:579-585
41. Davidson MB: Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar nonketotic syndrome: Diabetes mellitus: diagnosis and treatment. Churchill Livingstone, New York, 1991, 175-212
42. Trivelli LA, Ranney HM, Lai HT: Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. *N. Eng, J Med.* 1971, 284:353-57
43. Tze WJ, Thompson KH, Leichter J: HbA1c an indicator of diabetic control, *J Pediatr.* 1978; 93:13-16
44. Graf RJ, Halter JB, Porte D Jr: Glycosylated haemoglobin in normal subject and subject with maturity onset diabetes-evidence for a saturable system in man. *Diabetes* 1978; 27:834-39
45. Petruz MP: Regulation of oxygen affinity of hemoglobin: *Annu Rev Biochem* 1979; 48: 327-86
46. Mc Millan DE: Disturbance of serum viscosity in diabetes mellitus, *J Clin Invest*, 1974; 53:1071-79
47. Haffner SM: Lipoprotein and diabetes an update: *Diabetes care* 1993;16:835-38
48. Manzato E. Zambon A. Lapoila A. Zambon S. Braghetto L. Crepaldi G. Fedele D: Lipoprotein abnormalities in well treated type II diabetic patients: *Diabetes Care* 1993;16:2:469-75
49. Laakso M. Lehto S. Penttila I. Pyorala K: Lipids and lipoproteins predicting coronary heart disease mortality and morbidity in patients with NIDDM. *Circulation* 1993; 88. (Part 1): 1421-30
50. Wald NJ. Law M. Watt HC: Apolipoproteins and ischaemic heart disease: implications for screening. *Lancet* 1994; 343: 75-79
51. Kannel W: Lipids, diabetes and coronary heart disease: insights from the Framingham study. *Am. Heart J* 1985; 1100-05
52. Assman G. Schulte H: Prevalence of hyperlipidaemia in persons with hypertension and / or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart* 1988 Dec; 116 (6 pt 2): 1713-24
53. Betteridge DJ: Cholesterol is the major Atherogenic Lipid in NIDDM: *Diabetes Metabolism Rev*:1997;13:99-104

54. Chait A. Bierman EL: Pathogenesis of macrovascular disease in diabetes. In: Diabetes mellitus, eds. Kahn CR: Weir GC, Lea and Febiger; Waverly comp, 1994; 13-th edition:chap 38; p:648-64.
55. Glasser SP. Selwyn AF and Ganz P: Atherosclerosis: Risk factors and the vascular endothelium Am. Heart J. 1996; 131: 379-89.
56. Stentz FB, Guillermo EU, Cuervo R, and Kitabchi AE. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises, Diabetes 2004, 53:2079-2086
57. Hansson GK. Jonasson L. Seifert PS. Stemme S: Immune mechanisms in atherosclerosis. Arteriosclerosis 1989; 9: 567-78
58. Mire-Sluis, Anthony R; Thorpe, Robin, ur. (1998) Cytokines In: Handbook of Immunopharmacology. Boston: Academic Press
59. Brennan F.M. Cytokines in autoimmunity. Curr. Opin immunol. 8: 872-877, 1998.
60. Thomas j. Kindt, Richard A. Goldsby, Barbara Anne Osborne, Janis Kuby (2006) Kuby Immunology (6 izd) New York: W H Freeman and company
61. Dinarello CA, Gelfand JA, Wolff SM Anticytokine Strategies in the Treatment of the Systemic Inflammatory Response Syndrome. JAMA 1993; 269: 1829-35
62. John I. Gallin, Ralph Snyderman; Douglas T. FearCarl Nathan (1999). Gallin j, Snyderman R. Ur. Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates (3rd izd) Philadelphia: Lippincott William and Wilkins.
63. Janeway CA, et al, ur. (2005) immunobiology. The immune system in Health and Disease (6th izd). New York.
64. Prlic M, Bevan MJ (2006) Immunology. An antibody paradox, resolved. Science (journal) 311 (5769): 1875-6
65. Sandler S. Bendtzen K. Eizirik DL Welsh M: Interleukin-6 affects insulin secretion and glucose metabolism of rat pancreatic islet in vitro. Endocrinology 126: 1288-1294, 1990
66. Targher G. Zenari I. Bertolini I. Muggeo M. Zoppini G: Elevated levels of interleukin-6 in young adults with type 1 diabetes without clinical evidence of

- microvascular and macrovascular complications. *Diabetes care* 24: 956-957, 2001
67. Aalto K, Maksimow M, Juonala M, et al. Soluble vascular adhesion protein-1 correlates with cardiovascular risk factors and early atherosclerotic manifestations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32(2):523-32.
 68. Mc Keever MP, Weir DG, Molloy A, Scott JM. Betaine- homocysteine methyltransferase: organ distribution in man, pig and rat and subcellular distribution in the rat. *Clin Sci* 1991; 81:551-6
 69. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev med* 1998; 49: 31-62
 70. Wu LL, Wu J, Hunt Sc, James BC, Vincent GM, Williams RR. Plasma homocysteine as a risk factor for early familial coronary artery disease. *Clin Chem* 1994; 40:552-61.
 71. Desaniza C, Keebler M, McNamara D, Fonseca V: Drugs affecting homocysteine metabolism interaction on cardiovascular. *Drugs* 62:605-616, 2002
 72. Nilson J. CRP-Marker of Marker of Cardiovascular Disease Atherosclerosis Thrombosis and Vascular Biology 2005;25;1527-1528
 73. Antonio Cariello and Roberto Testa, Antioxidant Anti-Inflammatory Treatment in Type 2 Diabetes, *Diabetes Care*, 2009 (Suppl 2): 232-236
 74. Dallman MF, Strack AM, Akana SF, Bradbury MJ, Hanson ES, Schribner KA, Smith M. Feast and famine: critical role of glucocorticoids with in daily energy flow. *Front Neuroendocrinol* 1993; 14:303-47
 75. Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Science* 1999; 96: 513-23
 76. Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilisation due to a postreceptor defect of insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 131-8
 77. Rebuffe-Scrive M, Krotkiewski M, Elfverson J, Bjorntorp P. Muscle and adipose tissue morphology and metabolism in Cushings syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1215-19

78. Nosadini R, DelPrato S, Tiengo A, Muggeo M, Opocher G, Mantero F, Duner E, Marescotti C, Mollo F, Belloni F. Insulin resistance in Cushings syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 529-36
79. Ling ZC, Khan A, Delaunay F, Davani B, Ostenson CG, Gustafsson JA, Okret S, Landau BR, Efendic S. Increased glucocorticoid sensitivity in islet beta-cells: effects on glucose-6-phosphatase, glucose cycling and insulin release. *Diabetologia* 1998; 41. 634-9
80. Lambillotte C, Gilon P, Henquin JC. Direct glucocorticoid inhibition of insulin secretion: an in vitro study of dexamethasone effects in mouse islets. *J Clin Invest* 1997; 99. 414-23
81. Chavez M, Seeley RJ, Green PK, Wilkinson CW, Schwartz MW, Woods SC. Adrenalectomy increases sensitivity to central insulin. *Physiol Behav* 1997; 62: 631-4
82. Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, Spire JP, Refetoff S, Polonsky S. Modulation of glucose regulation and insulin secretion by circadian rhythmicity and sleep. *J Clin Invest* 1991; 88: 934-42
83. Dinneen S, Alzaid A, Miles J, Rizza R. Metabolic effects of nocturnal rise in cortisol on carbohydrate metabolism in normal humans. *J Clin Invest* 1993; 92: 2283-2290
84. Coderre L, Vallega GA, Pilch PF, Chipkin SR. In vivo effects of dexamethasone and sucrose on glucose transport (GLUT-4) protein tissue distribution. *Am J Physiol* 1996, 271: E643-E648.
85. Rooney DP, Neely RDG, Cullen C, Ennis CN, Sheridan B, Atkinson AB. The effect of cortisol on glucose / glucose-6-phosphatase cycle activity and insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 77: 1180-3.
86. Ekstrand A, Salaranta D, Ahonen J, Gronhagen-Riska C, Groop LC. Reversal of steroid-induced insulin resistance by a nicotinic-acid derivative in man. *Metabolism* 1992; 41: 692-7.
87. Weinstein SP, Paquin T, Pritsker A, Haber RS. Glucocorticoid-induced insulin resistance: dexamethasone inhibits the activation of glucose transport in rat skeletal muscle by both insulin and non-insulin related stimuli. *Diabetes* 1995; 44: 441-445.

88. Ong JM, Simsolo RB, Saffari B, Kern PA. The regulation of lipoprotein lipase gene expression by dexamethasone in isolated rat adipocytes. *Endocrinology* (Baltimore) 1992; 130: 2310-6.
89. Kennedy B, Elayan H, Ziegler MG. Glucocorticoid induction of epinephrine synthesizing enzyme in rat skeletal muscle and insulin resistance. *J Clin Invest* 1993; 92: 303-7.
90. Vague J. The degree of masculine differantion of obesites: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4:20-34.
91. Bjorntorp P. Visceral obesity: a "Civilization syndrome." *Obes Res* 1993, 1:206.
92. Huther KJ, Scholz HR. The plasma concentrations and rate of plasma clearance and plasma production of cortisol and corticosterone in healthy persons and in subjects with asymptomatic and clinical diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1969; 1: 253.
93. Matsui N, Plager JE. Rate of blood glucose fall as a determinant factor in insulin induced adrenocortical stimulation. *Endocrinology* 1966, 78: 737-44.
94. McArthur JW, Randell MD, Sprague G, Mason HL. The urinary excretion of corticosteroids in diabetic acidosis. *J Clin Endocrinol* 1950; 10: 307.
95. Wallach S, Engsert E, Brown H. Adrenocortical function in diabetic acidosis. *Metabolism* 1957; 6:107
96. Lentle BC, Thomas JP. Adrenal function and the complications of diabetes mellitus, *Lancet* 1964; ii:544-9.
97. Tsigos C, Young RJ, White A. Diabetic neuropathy is associated with increased activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 76: 554-8.
98. Roy MS, Roy A, Gallucci WT, Collier B, Young K, Kalamaris T, Chousos GP. The ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test in type 1 diabetic patients and controls: Suggestion of mild chronic hypercortisolism. *Metabolism* 1993; 42: 697-700.
99. Coiro V, Volpi R, Capretti L, Speroni G, Caffarra P, Scaglioni A, Malvezzi L, Castelli A, Caffarri G, Rossi G, Chiodera P. Low-dose ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test in diabetes mellitus with or without neuropathy. *Metabolism* 1995; 44: 538-42.

100. Roy MS, Roy A, Brown S. Increased urinary-free cortisol outputs in diabetic patients. *J Diabetes Complications* 1998; 12: 24-27.
101. Cameron OG, Thomas B, Tiongco D, Hariharan M, Greden JF. Hypercortisolism in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1987; 10:662-3.
102. Roy M, Colier B, Roy A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation among diabetic outpatients. *Psychiatry Res* 1990; 31: 31-37.
103. Wurzburger MI, Prelevic GM, Sonksen PH, Peric LA, Till S, Morris RW. The effects of improved blood glucose on growth hormone and cortisol secretion in insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 32: 787-97.
104. Dacou-Voutetakis C, Peppas-Patrikiou M, Dracopoulou M. Urinary free cortisol and its nyctohemeral variation in adolescents and young adults with IDDM: relation to endothelin 1 and indices of diabetic angiopathy. *J Pediatr Endocrinol* 1998; 11. 437-445.
105. Roy M, Colier B, Roy A. Dysregulation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and duration of diabetes. *J Diabet Complications* 1991; 5: 218-220.
106. Hudson JI, Hudson MS, Rotschils AJ, Vignati L, Schatzberg AF, Melby JC. Abnormal results of dexamethasone suppression tests in nondepressed patients with diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 1086-9.
107. Cameron OC, Kronfol Z, Greden JF, Carroll BJ. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity in patients with diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 1090-5.
108. Lee ZSK, Chan JCN, Yeung VTF, Chow CC, Lau MSW, Ko GTC, Li JKY, Cockram CS, Critchley JAJH. Plasma insulin, growth hormone, cortisol, and central obesity among young chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 1450-7.
109. Cheolyoung P, Inmyung Y, Jeongtaek W, Sungwoon K, Jinwoo K, Youngseol K and Seungjoon P. Acute hyperglycemia and activation of the β -adrenergic system exhibit synergistic inhibitory actions on growth hormone (GH) releasing hormone-induced GH release. *European J Endocrinology* 2003; 148: 635-640.
110. Holly JM, Amiel SA, Sandhu RR, Rees LH, Wass JA. The role of growth hormone in diabetes mellitus. *J Endocrinol* 1988; 118 (3): 353-64

111. Richard J. M. Ross, Charles R. Buchanan. Growth hormone secretion: Its regulation and the influence of nutritional factors. *Nutrition Research Reviews* 1990; 3: 143-162.
112. Barzilay JI, Freedland ES: Inflammation and its relationship to insulin resistance, type 2 diabetes mellitus and endothelial dysfunction, *Metabol Syndrome Related Dis* 1:155-167, 2003
113. Kitabchi AE, Umpierrez GE: Diabetic ketoacidosis induces in vivo activation of human T-lymphocytes. *Biochem and Biophys Res Commun* 315:404-407, 2004
114. Davidson MB: Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar nonketotic syndrome. *Diabetes mellitus: diagnosis and treatment: Churchill Livingstone, New York, 1991; 175-212.*
115. Gerich JE, Penhos JC, Gutman RA, Recant L: Effect of dehydration and hyperosmolarity on free fatty acid and glucose metabolism in the rat. *Diabetes*, 1973; 22: 264-271.
116. Malmberg K, Ryden L, Efendic S., Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 26:57-65, 1995
117. Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, Tripathy D, Garg R, Bandyopadhyay A, Calieri J, Hoffmeyer D, Dyed T, Ghanim H, Aljada A, Dandona P. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation* 109:849-854, 2004
118. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Fernande P, Lauwers P, Bouillion R: Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N. Engl J Med* 345:1359-1367, 2001
119. Furnary A, Gao G, Grunkemeier G, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, Floten HS, Starr A: Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125:1007-1021, 2003
120. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW: Glucose control and mortality in critically ill patients, *JAMA* 290:2041-2047, 2003

121. Reaven PD, et al Coronary artery disease and abdominal aortic calcification are associated with cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2005; 48: 379-385.
122. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Atherosclerosis*, 2004; 173 (2): 381-91.
123. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment panel III guidelines. *Circulation*, 2004; 110 (2): 227-39.
124. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christensen JS, Van den Berghe G: Intensive insulin therapy exerts anti-inflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin level. *J Clin Endocrinol Meta* 88:1082-1088, 2003
125. Dandona P, Aljada A, Mohanty P: The antiinflammatory and potential antiatherogenic effect of insulin: a new paradigm, *Diabetologia* 45:924-930, 2002
126. Aljada A, Ghanim H, Mohanty P, Kapur N, Dandona P: Insulin inhibits the pro-inflammatory transcription factor early growth response gene-1 (Erg)-1 expression in mononuclear cells (MNC) and reduces plasma tissue factor (TF) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) concentrations, *J Clin Endocrinol Metab* 87:1419-1422, 2002
127. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Bandyopadhyay A, Chaudhuri A: Insulin suppresses plasma concentration of vascular endothelial growth factor and matrix metalloproteinase-9, *Diabetes Care* 26:3310-3314, 2003
128. Jain SK, McWie , Jackson R, Levine SV, Lim G: Effect of hyperketonemia on plasma lipid peroxidation levels in diabetic patients. *Diabetes Care* 22:1171-1175, 1999.
129. Targher G, Zenari I, Bertolini L, Muggeo M, Zoppini G: Elevated levels of interleukin-6 in young adults with type 1 diabetes without clinical evidence of

- microvascular and macrovascular complications. *Diabetes Care* 24: 956-957, 2001.
130. Elhadd TA, Kennedy G, Hill A, McLaren M, Newton RW, Greene SA, Belch JJ: Abnormal markers of endothelial cell activation and oxidative stress in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes with no clinical vascular disease. *Diabetes Metab Res Rev* 15: 405-411, 1999.
 131. Haffner S: Insulin resistance, inflammation and the prediabetic state: *Am J Cardiol* 92:18j-26j, 2003
 132. Vinik AL, Erbas T, Park T, Nolan R, Pittanger GL: Platelet dysfunction in type 2 diabetes, *Diabetes Care* 24:1476-1485, 2001
 133. Fonseca V, Desouza C, Asnani S, Jialal I: Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in diabetes, *Endocr Rev* 25: 153-175, 2004
 134. Fonseca V, Madeline S, Schmidt B, Fink L, Kern P, Henry R: Plasma homocystine concentration and regulated by acute hyperinsulinemia in nondiabetic but not type 2 diabetic subjects. *Metabolism* 47:686-689, 1998.
 135. Abbas E, Kitchabi, Guillermo E, Umpierrez, Joseph N, Fisher, Mary Beth Murphy, and Frankie B, Stentz: Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state, *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1541-1552, 2008
 136. Antonio Cariello, and Roberto Testa, Antioxidant Anti-Inflammatory Treatment in Type 2 Diabetes, *Diabetes Care* 2009 (Suppl 2):s 232-s 236
 137. Brahm Kumar Tiwari, Kanti Bhooshan Pandey, A. B. Abidi and Syed Ibrahim Rizvi: Markers of oxidative stress during DM, *Journal of Biomarkers* Volume 2013, Article ID 378798, 8 pages
 138. L. Maria Belalcazar, Christie M. Ballantyne, Wei Lang, Steven M. Haffner, Julia Rushing, Dawn C. Schwenke, F. Xavier Pi-Sunyer, Russell P. Tracy, the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) Research Group: Metabolic Factors, Adipose Tissue, and Plasminogen Activator Inhibitor-1 Levels in Type 2 Diabetes, *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2011; 31: 1689-1695
 139. S.Suwarto, R.Noer, M.Oemardi, S.Waspadji and K Inada: Procalcitonin, cytokine and Nox in diabetic ketoacidosis, *Critical Care* 2008, 12(Suppl 2):P 177

140. Dana E.King, Abach G. Marnous, Thomas A. Buchanan, William S. Pearson: C-Reactive Protein and Glycemic Control in Adults With Diabetes, *Diabetes Care* 1535-1539, 2003
141. Juan Li, Minglian Huang, Xingping Shen, The association of oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in diabetic patients with hyperglycemic crisis, *Journal of Diabetes and Its Complications*, 28 (2014) 662-666
142. Ajay Chaudhuri and Guillermo E. Umpierrez, Oxidative stress and inflammation in hyperglycemic crisis and resolution with insulin: implications for the acute and chronic complications of hyperglycemia *J. Diabetes Complications* 2012; 26(4): 257-258
143. Shen X.P., Li J.,Zou S, Wu H.J., &Zhang Y. (2012) The relationship between oxidative stress and the levels of serum circulating adhesion molecules in patients with hyperglycemic crises. *Journal of Diabetes and Its Complications* 26, 291-295
144. Dana Pop,Alexandra Dadarlat, D.Zdrengea, Novel cardiovascular risk markers in women with ischaemic heart disease, *Cardiovascular Journal of Africa*, Volume 25 No 3,2014.

SPISAK SKRAĆENICA

ACTH - Adrenokortikotropni hormon

ADP - Adenozin-difosfat

AMP - Adenozin-monofosfat

ATP - Adenozin-trifosfat

CNS - Centralni nervni sistem

CRP - C-reaktivni protein

DKA - Dijabetesna ketoacidoza

DNA - Dezoksiribonukleinska kiselina

DPN - Difosfopiridin-nukleotid

DPNH - Difosfopiridin-nukleotid-vodonik

2,3 DPG - 2,3 difosfoglicerat

GHRH - Hormon rasta oslobađajući hormon

HbA1c - Glikozilirani hemoglobin

HDL - Dobar holesterol

HHS - Hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje

HLA - Humani leukocitni antigen

HLP - Hiperlipoproteinemija

HNF1 α - Hepatocitni nuklearni transkripcioni faktor 1 α

HNF4 α - Hepatocitni nuklearni transkripcioni faktor 4 α

HNF1 β - Hepatocitni nuklearni transkripcijski faktor 1 β

HOMA IR - Indeks insulinske senzitivnosti

HPA - Hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žleza

HR - Hormon rasta

ICAM-1 - Intercelularni adhezivni molekul-1

IGF-1 - Insulin i hormon rasta

IFN - Interferon

IL-1 β - Interleukin 1 β

IL-6 - Interleukin 6

IR - Insulinska rezistencija

IRS-1 - Insulin receptorski supstrat-1

ITM - Indeks telesne mase

KVB - Kardiovaskularna bolezen

LDL - Loš holesterol

NF- κ B - Nuklearni faktor kapa lakog lanca aktiviranih β celija

NK - Celija ubica

NO - Azot oksid

PAI-1 - Inhibitor aktivacije plazminogena

PCO - Sindrom policističnih jajnikov

PI3k - Fosfatidil-inozitol-3-kinaza

PPAR- γ - Peroksizom-proliferator-aktivirani receptor γ

ROS - Reaktivni kiseonični radikali

SZO - Svetska Zdravstvena Organizacija

SMK - Slobodne masne kiseline

T1D - Dijabetes melitus tip 1

T2D - Dijabetes melitus tip 2

TNF- α - Tumor nekrotični faktor α

UDPG - Uridin-difosfat-glukoza

VLDL - Lipoproteini vrlo male gustine

BIOGRAFIJA

Dragana Popović rođena 12. decembra 1961. godine u Beogradu.

Medicinski fakultet u Beogradu završila 24. septembra 1985. godine sa prosečnom ocenom 8.78.

Zaposlena u Klinici za endokrinologiju dijabetes i bolesti metabolizma KCS od 12. aprila 1989. godine sa sedištem u Metaboličkoj jedinici Urgentnog Centra, na radnom mestu Načelnika intenzivne nege od marta 2007. godine.

Specijalistički ispit iz interne medicine položila 1993. godine.

Magistarsku tezu iz endokrinologije odbranila 18. 04. 2001. godine pod nazivom "Uticaj metaboličkog statusa na tok i prognozu akutnog infarkta miokarda u bolesnika sa Diabetes mellitusom".

Rad iz uže specijalizacije pod nazivom "Uloga glikoregulacije u kliničkoj slici i toku akutnog infarkta miokarda u dijabetičara" odbranila 06.11. 2002. godine.

U zvanje Primarijusa promovisana juna 2005. godine.

Odobrena izrada doktorske disertacije 27 maja 2010. sa temom: Uticaj nivoa insulinemije i insulinske rezistencije na promenu kardiovaskularnih faktora rizika u toku akutnih hiperglikemijskih komplikacija u dijabetesu.

Učesnik u većem broju radova na stručnim sastancima u zemlji i inostranstvu iz oblasti dijabetologije, kao i na skupovima kontinuirane edukacije iz oblasti endokrinologije i u kliničkim studijama iz oblasti dijabetologije i kardiologije koje su sprovedene u Urgentnom Centru KCS.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Dragana Popović

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Uticaj nivoa insulinemije i insulinske rezistencije na promenu kardiovaskularnih faktora rizika u toku akutnih hiperglikemijskih komplikacija u dijabetesu

- rezultat sopstvenog istrazivackog rada,
- da predlozena disertacija u celini ni u delovima nije bila predlozena za dobijanje bilo koje diplom prama studijskim programima drugih visokoskolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam krsio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 17.07.2018.

Dragana Popović

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti stampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Dragana Popović

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada Uticaj nivoa insulinemije i insulinske rezistencije na promenu kardiovaskularnih faktora rizika u toku akutnih hiperglikemijskih komplikacija u dijabetesu

Mentor Akademik Nebojša M. Lalić

Potpisani Dragana Popović

izjavljujem da je stampana verzija ovog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji licni podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao sto su ime i prezime, godina i mesto rodenja i datum odbrane rada.

Ovi licni podaci mogu se objaviti na mreznim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 17.07.2018



Prilog 3.

Izjava o koriscenju

Ovlascujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Markovic“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

Uticaj nivoa insulinemije i insulinske rezistencije na promenu kardiovaskularnih faktora rizika u toku akutnih hiperglikemijskih komplikacija u dijabetesu

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilozima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji postuju odredbe sadrfane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlucio/la.

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

(Molimo da zaokruzite same jednu od sest ponudenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 17.07.2018.

