

# Učestalost kroničnih komplikacija u pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 u ambulantama Doma zdravlja Splitsko-dalmatinske županije

---

Jerebić, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:844927>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Jerebić**

**UČESTALOST KRONIČNIH KOMPLIKACIJA U PACIJENATA SA ŠEĆERNOM  
BOLESTI TIP 2 U AMBULANTAMA OPĆE/OBITELJSKE MEDICINE  
DOMA ZDRAVLJA SPLITSKO-DALMATINSKE ŽUPANIJE**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2023./2024.**

**Mentor:**

**izv. prof. dr. sc. Marion Tomičić, dr. med**

**Split, srpanj 2024.**

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Šećerna bolest tipa 2 .....	2
1.1.1. Epidemiologija.....	2
1.1.2. Patofiziologija i etiologija bolesti .....	2
1.1.3. Klinička slika i fizikalni pregled.....	5
1.1.4. Dijagnostički pristup.....	6
1.1.5. Liječenje.....	7
1.2. Kronične komplikacije šećerne bolesti tipa 2 .....	11
1.2.1. Dijabetička retinopatija .....	12
1.2.2. Dijabetička nefropatija .....	13
1.2.3. Dijabetička neuropatija .....	14
1.2.4. Koronarna bolest srca.....	16
1.2.5. Cerebrovaskularna bolest .....	18
1.2.6. Periferna vaskularna bolest.....	19
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	23
2.1. Cilj istraživanja.....	24
2.2. Hipoteze istraživanja.....	24
3. ISPITANICI I POSTUPCI .....	25
3.1. Ispitanici.....	26
3.2. Postupci .....	26
3.3. Statistička analiza .....	27
4. REZULTATI.....	28
5. RASPRAVA.....	36
6. ZAKLJUČCI .....	42
7. POPIS LITERATURE .....	44
8. SAŽETAK.....	51
9. SUMMARY .....	53
10. ŽIVOTOPIS .....	55
11. DODATAK .....	57

## **ZAHVALE**

*Hvala mentorici, izv. prof. dr. sc. Marion Tomičić na pomoći i savjetima danim prilikom izrade ovoga rada.*

*Hvala cijeloj obitelji na danoj potpori tijekom trajanja studija, a posebno želim zahvaliti mami Mariji na pruženoj izuzetnoj podršci tijekom cijelog mog školovanja.*

## **POPIS OZNAKA I KRATICA:**

DM – dijabetes melitus (lat. *diabetes mellitus*)

BMI – indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

DKA – dijabetička ketoacidoza

HHS - hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje

HbA1c – glikirani hemoglobin

OGTT - test opterećenja glukozom (engl. *oral glucose tolerance test*)

SGLT-2 – suprijenosnik-2 natrija i glukoze (engl. *Sodium-Glucose Linked Transporter-2*)

GLP-1 – glukagonu sličan peptid-1 (engl. *Glucagon Like Peptide-1*)

DPP-4 - dipeptidil peptidaza 4

HDL - lipoproteini visoke gustoće (engl. *high density lipoproteins*)

LDL - lipoproteini niske gustoće (engl. *low density lipoproteins*)

VEGF – vaskularni endotelni faktor rasta (engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*)

PCI – perkutana koronarna intervencija, (engl. *Percutaneous Coronary Intervention*)

CABG –aortokoronarno premoštenje (engl. *Coronary Artery Bypass Graft*)

ABI – omjer arterijskog tlaka gornjih i donjih ekstremiteta (engl. *Ankle-Brachial Indeks*)

## **1. UVOD**

## 1.1. Šećerna bolest tipa 2

Šećerna bolest ili dijabetes melitus (lat. *diabetes mellitus*) označuje heterogenu skupinu bolesti metabolizma čija je zajednička karakteristika dugotrajna hiperglikemija (1). Šećernu bolest dijelimo u četiri skupine: šećerna bolest tipa 1, šećerna bolest tipa 2, ostali specifični tipovi šećerne bolesti i gestacijski oblik šećerne bolesti (2).

Šećernu bolest tipa 2 karakterizira inzulinska rezistencija s progresivnim gubitkom funkcije beta stanica gušterače. Poremećaj funkcije prisutan je u različitim stupnjevima mnogo prije kliničke manifestacije šećerne bolesti, samostalno ili pak zajedno s metaboličkim sindromom (1).

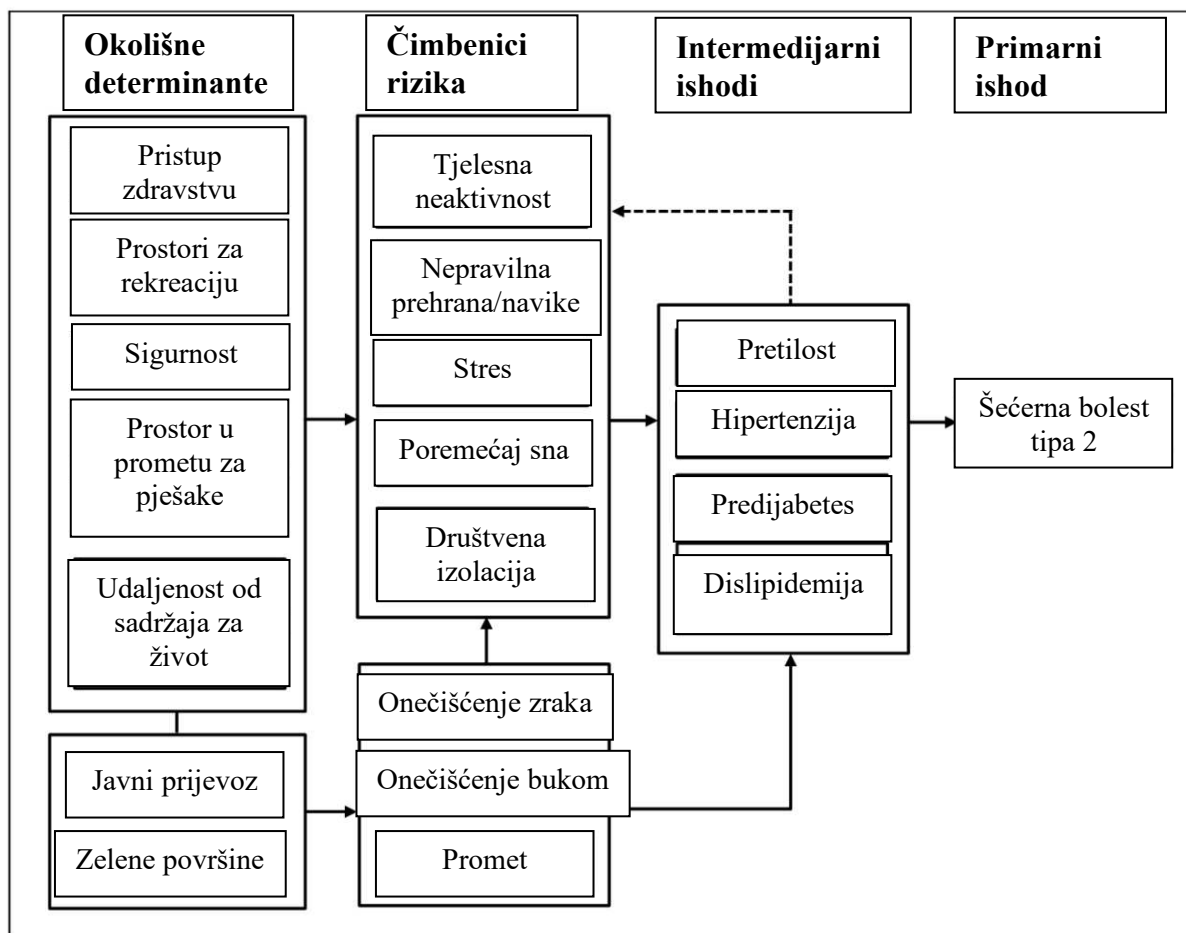
### 1.1.1. Epidemiologija

Šećerna bolest tipa 2 česta je kronična bolest u svjetskoj populaciji te se procjenjuje da zahvaća 6,28% svjetske populacije. Učestalost je najveća među dobnom skupinom starijih od 70 godina i iznosi 22%. Spolna je distribucija ravnomjerna, a vrhunac je incidencije u 55. godini života (3).

Prema izvještaju Nacionalnog registra osoba sa šećernom bolešću iz 2022. godine, u Hrvatskoj dijagnozu šećerne bolesti tipa 2 ima preko 337 tisuća stanovnika, odnosno 8,72% ukupne populacije Republike Hrvatske. Posljedice šećerne bolesti četvrti su uzrok smrti u Hrvatskoj s udjelom od 7,11 % u 2021. godini (4).

### 1.1.2. Patofiziologija i etiologija bolesti

Patogeneza dijabetesa složena je i uključuje interakciju okolišnih i genetskih čimbenika koji su najčešće poligenetskog karaktera. Neki od rizičnih čimbenika su pretjeran unos kalorija, višak masnog tkiva, manjak tjelesne aktivnosti, poremećaji tijekom intrauterinoga razvoja, gestacijski dijabetes majke, promjene u mikrobiomu crijeva te promjene u cirkadijanom ritmu (5, 6)(Slika 1.).



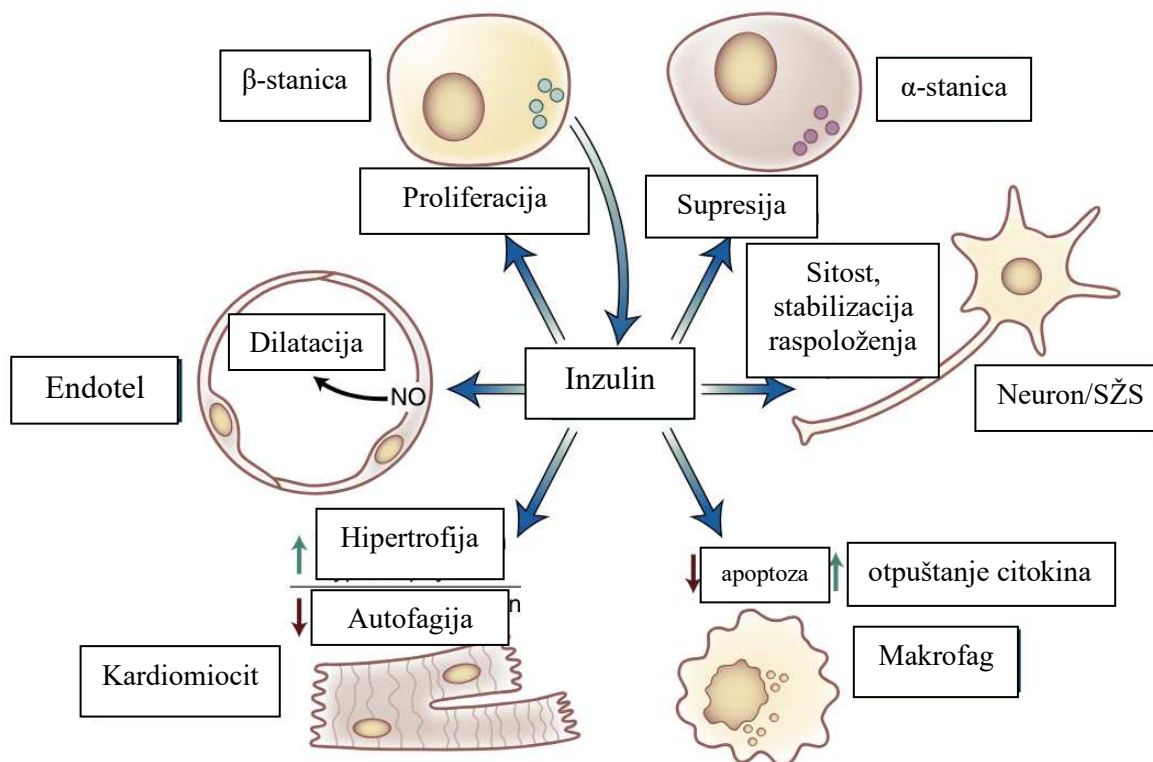
**Slika 1.** Shematski prikaz okolišnih čimbenika u razvoju šećerne bolesti tipa 2

Preuzeto i prilagođeno iz: Dendup T, Feng X, Clingan S, Astell-Burt T. Environmental risk factors for developing type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15:78.

Patofiziološki, oboljeli od šećerne bolesti tipa 2 imaju tri glavne abnormalnosti. Prva je otpornost na djelovanje inzulina u perifernim tkivima, posebice mišićima, masnom tkivu i jetri, to jest tkivima najosjetljivijim na djelovanje inzulina. Nadalje, prisutno je nedovoljno lučenje inzulina u odgovoru na porast glukoze u krvi te pretjerana proizvodnja glukoze u jetri za vrijeme gladovanja što dovodi do hiperglikemije (5).

Inzulin je dipeptidni hormon koji proizvode  $\beta$ -stanice gušterače s glavnom funkcijom održavanja razine glukoze u krvi. Glukoza je primarni regulator njegova lučenja te ujedno i pokretač kaskade izlučivanja (7). Osim u prethodno nabrojanim tkivima najosjetljivijim na djelovanje inzulina, on svoje djelovanje pokazuje i drugdje; u alfa i beta stanicama gušterače, endotelu krvnih žila, kardiomiocitima, imunološkim stanicama te neuronima (Slika 2.)(8).





**Slika 2.** Shematski prikaz proširene skupine tkiva osjetljivih na inzulin

Preuzeto i prilagođeno iz: Kahn CR, Ferris HA, O'Neill BT. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. U: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig R, Rosen CJ. Williams textbook of endocrinology. 14. izdanje. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. str. 1359.

Otpuštanje i djelovanje inzulina mora precizno zadovoljiti metaboličke potrebe. Dakle, molekularni mehanizmi uključeni u sintezu i oslobađanje inzulina, kao i inzulinski odgovor u tkivima moraju biti strogo regulirani. Dugotrajna hiperglikemija i inzulinska rezistencija karakterizirane su poremećajima metabolizma lipida i proteina (9). Osim same metaboličke neravnoteže, inzulinska rezistencija ima i druge štetne učinke na organizam. U endotelnim stanicama inzulin direktno utječe na vazodilataciju. Disfunkcija djelovanja inzulina u krvnim žilama, složenim mehanizmima, dovodi do vazokonstrikcije, oksidativnog stresa, kronične upale i ateroskleroze. Sve ovo konačno dovodi, uz samu šećernu bolest, i do nastanka kroničnih kardiovaskularnih komplikacija (8).

### 1.1.3. Klinička slika i fizikalni pregled

Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 najčešće imaju pojačanu žeđ (polidipsiju) i pojačano mokrenje (poliuriju), kao posljedice akutne hiperglikemije. Također, često navode pretjerani osjećaj gladi (polifagiju), nedostatak energije i umor, pojavu bakterijskih ili gljivičnih infekcija i usporeno cijeljenje rana. Neki se pacijenti mogu žaliti i na trnce u rukama ili nogama (parestezije) te na zamagljen vid (10). Međutim, velik je broj nedijagnosticiranih pacijenata bez jasnih simptoma šećerne bolesti tipa 2. Smatra se da u nekih može proći čak do 10 godina od početka bolesti do pojave prvih simptoma (11).

Uz potpuni fizikalni pregled, posebnu pozornost treba obratiti na parametre relevantne za šećernu bolest kao što su indeks tjelesne mase (ITM, engl. *BMI*), pregled očne pozadine, vrijednosti krvnog tlaka, pregled stopala i pulzacija perifernih arterija. Ovisno o drugim čimbenicima rizika, arterijski krvni tlak veći od 130/80 mmHg, to jest veći od 140/90 mmHg, smatra se hipertenzijom u osoba s dijabetesom. S obzirom da je parodontalna bolest češća kod dijabetičara, treba obaviti pregled zubi i desni kod doktora dentalne medicine. Godišnji pregled stopala trebao bi procijeniti pulzacije perifernih arterija, eventualne ispade osjeta i identificirati mjesta potencijalnih ulceracija. ADA (engl. *American Diabetes Association*) preporučuje godišnji probir za polineuropatiju počevši u vrijeme postavljanja dijagnoze šećerne bolesti tipa 2 (11).

Pacijenti s prethodno neotkrivenom šećernom bolesti tipa 2 mogu se javiti s postojećim kroničnim komplikacijama osnovne bolesti već i u vrijeme postavljanja dijagnoze. Stoga, anamnezu i fizikalni pregled treba prilagoditi na način da se epizode akutne hiperglikemije postavu u vremenski okvir, a u fizikalnom pregledu posebnu pažnju treba obratiti na znakove kroničnih komplikacija šećerne bolesti (11).

Nedijagnosticirani dijabetičari mogu se klinički prezentirati i s akutnim komplikacijama bolesti. To su dijabetička ketoacidoza (DKA) i hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje (HHS). Oba stanja mogu se pojaviti u bolesnika s dijabetesom tipa 1 i tipa 2, međutim, DKA je češća kod mlađih osoba s dijabetesom tipa 1 i rijetka je u oboljelih od dijabetesa tipa 2. S druge strane, HHS se češće pojavljuje kod bolesnika s dijabetesom tipa 2. Većina bolesnika s HHS-om u povijesti ima simptome karakteristične za šećernu bolest. U fizikalnom pregledu bolesnici s HHS-om često imaju jasne znakove dehidracije: suhoću sluznica, oslabljen turgor kože i hipotenziju, a uz to još mogu imati i poremećeno stanje svijesti (12).

#### 1.1.4. Dijagnostički pristup

Šećerna bolest tipa 2 može se dijagnosticirati dokazivanjem povišene koncentracije glukoze u venskoj plazmi ili povišenog udjela glikiranog hemoglobina (HbA1c) u krvi. Povišena vrijednosti glukoze u plazmi može biti mjerena: natašte, 2 sata nakon početka oralnog testa opterećenja glukozom (OGTT) ili pomoću nasumične vrijednosti glukoze praćene tipičnim hiperglikemijskim simptomima (13).

Pri čitanju nalaza laboratorijskih testiranja važno je poznavati „cut-off“ vrijednosti koje mogu ukazati da je pacijent u predijabetesu ili potvrditi dijagnozu dijabetesa (**Tablica 1.**)(14).

**Tablica 1.** Kriteriji za dijagnozu predijabetesa i dijabetesa prema ADA-i (engl. *American Diabetes Association*)

	<b>Predijabetes</b>	<b>Dijabetes</b>
HbA1c (%)	5,7-6,4	≥6,5 <sup>1</sup>
GUPn (mmol/L)	5,6-6,9	≥7,0 <sup>1</sup>
OGTT (mmol/L)	7,8-11,0	≥11,1 <sup>1</sup>
Nasumičan GUP (mmol/L)	/	≥11,1 <sup>2</sup>
<sup>1</sup> U izostanku simptoma karakterističnih za hiperglikemiju, potreban je još jedan potvrdni test		
<sup>2</sup> Dijagnostički značajno samo u pacijenata sa simptomima karakterističnim za hiperglikemiju		
<b>HbA1c</b> = glikirani hemoglobin; <b>GUPn</b> = glukoza u plazmi natašte; <b>OGTT</b> = test oralne tolerancije glukoze		

Prilagođeno iz: American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43:14-31.

S obzirom na činjenicu da je šećerna bolest u ranom stadiju često asimptomatska, preporučuje se napraviti probir u osoba s povećanim rizikom (15). To su osobe mlađe od 45 godina koje imaju prekomjernu tjelesnu težinu i jedan ili više čimbenika rizika. Među čimbenicima rizika nalaze se: pozitivna obiteljska anamneza na šećernu bolest, arterijska hipertenzija, vrijednosti HDL-a (lipoproteini visoke gustoće) manje od 0,9 mmol/L, vrijednosti triglicerida veće od 2,82 mmol/L, policistični jajnici, pojava crne akantoze (lat. *acanthosis nigricans*) i povijest kardiovaskularnih bolesti. Također, probir se preporuča onima s prethodno utvrđenom poremećenom tolerancijom glukoze. Svi stariji od 45 godina trebali bi biti zahvaćeni probirom svake 3 godine bez obzira na prisustvo čimbenika rizika, kao i žene koje su tijekom trudnoće imale gestacijski dijabetes (15).

Poznato je kako je šećerna bolest tipa 2 češća u starijih osoba, a da je tip 1 češći u onih mlađih (16). Međutim, zbog određenog preklapanja patogenetskih čimbenika dijabetesa tipa 1 i tipa 2 te sve češće pretilosti u mlađoj životnoj dobi, nekad je teško razlikovati o kojem se tipu bolesti radi (16). Tako, osim pomoću kliničkih razlika među pacijentima, možemo se poslužiti i laboratorijskim nalazima, to jest utvrđivanjem vrijednosti C-peptida. On čini dio proinzulina koji se zajedno s inzulinom izlučuje iz beta stanica gušterače. Razine C-peptida povezane su s tipom dijabetesa i bolesti. Konkretno, razina C-peptida manja od 0,2 nmol/l povezana je s dijagnozom šećerne bolesti tipa 1. Razina C-peptida može korelirati s mikrovaskularnim i makrovaskularnim komplikacijama i potrebom za inzulinskom terapijom u budućnosti (17). Također, važno je napomenuti kako dugogodišnjom progresijom šećerne bolesti tipa 2 može doći do propadanja beta stanica gušterače te samim time i do smanjenog otpuštanja C-peptida (18).

Također, prilikom dijagnoze pažnju treba usmjeriti i na moguća oštećenja ciljnih organa. Dakle, uz procjenu glikemije, pacijentima treba još provjeriti postojanje stanja povezanih s dijabetesom, kao što su: hipertenzija, dislipidemija i albuminurija (11).

### 1.1.5. Liječenje

Nakon postavljanja dijagnoze, kod nekih bolesnika dijabetes tipa 2 može se kontrolirati promjenom životnih navika; pravilnom prehranom i tjelesnom aktivnošću. U kasnijim stadijima dijabetesa tipa 2 kada je nužna farmakoterapija, promjene životnih navika i dalje ostaju važan čimbenik u kontroli glikemije i smanjenju rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti (19).

Prije daljnjeg objašnjenja modaliteta liječenja šećerne bolesti tipa 2, važno je naglasiti kako treba imati multifaktorijalni pristup liječenju bolesti. Stoga, osim praćenja glikemijskih parametara, treba održavati i uredne vrijednosti arterijskog krvnog tlaka i lipidograma. Također, prednost treba dati lijekovima s kardioprotektivnim i renoprotektivnim učinkom u pacijenata s povećanim rizikom ili oštećenjem ciljnih organa. Sve ovo nužno je za prevenciju kroničnih komplikacija šećerne bolesti tipa 2 (20). Pojednostavljeni grafički prikaz multifaktorijalnog pristupa liječenju šećerne bolesti tipa 2 pokazuje **Slika 3**.



**Slika 3.** Shematski prikaz multifaktorijskog pristupa liječenju šećerne bolesti tipa 2

Preuzeto i prilagođeno iz: ElSayed AN, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D i sur. American Diabetes Association, 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care*. 2023;46:158–90.

Među promjenama životnih navika, tjelesna aktivnost smatra se jednim od temelja liječenja dijabetesa. Redovita tjelesna aktivnost bilo koje vrste može imati povoljan učinak na kontrolu bolesti. Međutim, dobro strukturirane, specijalizirane i individualizirane vježbe mogu postići optimalnu korist za pacijenta. Cilj je za bolesnike s dijabetesom postići 210 minuta tjelesne aktivnosti tjedno, umjerenog intenziteta bez više od dva uzastopna dana bez vježbanja. Prilikom savjetovanja pacijenata o tjelesnoj aktivnosti, liječnici bi trebali naglasiti da je bilo koja tjelesna aktivnost bolja od nikakve te ukazati na važnost smanjenja sjedilačkog načina života. Valjalo bi savjetovati pacijente da svakih 30 minuta naprave kratku pauzu od sjedenja. Također, bilo bi dobro ukazati na potrebu za različitim intenzitetima vježbanja i osvijestiti važnost praćenja boli ili nelagode u prsima prilikom aerobnog vježbanja (19).

Svim pacijentima treba ponuditi i potaknuti ih da potraže savjet o pravilnoj prehrani u ordinaciji liječnika obiteljske medicine, patronažne medicinske sestre ili upućivanjem na

razgovor kod nutricionista. Za početak treba procijeniti trenutni unosa hrane i prehrambene navike pojedinca kao ključni korak u liječenju dijabetesa tipa 2. Prepoznavanje psihosocijalnih problema vezanih za prehrambene navike također je vrlo važno, s obzirom da nisu rijetki slučajevi ponavljajućih perioda prejedanja koji su kasnije praćeni strogim režimom prehrane i obratno. Promjene prehrambenih navika često su spore i postepene, a savjeti moraju biti jednostavni i pacijentu lako shvatljivi. Najnoviji dokazi u medicini zalažu se za pomak od dosadašnjeg praćenja same količine izoliranih nutrijenata i više stavljaju fokus na kvalitetu hrane u cjelini i sveobuhvatne obrasce ishrane. Nema potrebe za "posebnim" dijetama za dijabetes, više bi trebalo težiti uravnoteženoj prehrani. Ne moraju se izbaciti svi šećeri iz prehrane. Male količine jednostavnih ugljikohidrata kao dodatak obroku pripremljenom od svježih i industrijski neprerađenih namirnica povećavaju izbor dostupnih jela, a uz to pomažu u suradljivosti i pridržavanju plana prehrane. Stoga hranu prirodno bogatu šećerima, poput voća i mliječnih proizvoda, ne treba u potpunosti izbjegavati. Na kraju, važno je pridržavati se primjerenog kalorijskog unosa i raznovrsne prehrane u umjerenim količinama (19,21).

Smjernice ADA-e sugeriraju da cilj liječenja treba biti vrijednost HbA1c manja od 7%. Pojedini pacijenti trebaju težiti vrijednostima HbA1c ispod 6,5%, poput onih s nedavnom pojavom bolesti, dugim očekivanim trajanjem života i u onih bez opsežnijih kardiovaskularnih bolesti. Naravno, ako mogu postići te vrijednosti bez značajne hipoglikemije ili drugih štetnih učinaka liječenja. Smjernice također preporučuju manje stroge ciljne vrijednosti HbA1c, od 7% do 8%, za pacijente koji imaju povijest teških hipoglikemija, kraće očekivano trajanje života, uznapredovale komplikacije bolesti ili opsežne komorbiditete (22).

Ukoliko nakon tri mjeseca provođenja promjena životnih navika nije došlo do željenih glikemijskih vrijednosti, u terapiju treba uvesti peroralnu antihyperglikemijsku terapiju (19).

Metformin se, u pravilu, smatra standardnim izborom za početak farmakoterapije. Pripada skupini bigvandina, kraćeg je djelovanja te se stoga najčešće uzima dva puta dnevno. Djeluje na način da smanjuje glukoneogenezu u jetri i povećava osjetljivost na inzulin u perifernim tkivima, a s obzirom da bigvanidi ne povećavaju razinu inzulina, nije povezan sa značajnim rizikom od hipoglikemije. U punoj dozi smanjuje HbA1c za 1-2%, a uz to je i relativno jeftin lijek. Pri liječenju metforminom najčešće su nuspojave gastrointestinalne koje su nerijetko prolaznog karaktera. Sve ovo metformin čini prvim izborom u liječenju šećerne bolesti tipa 2, s tim da je važno naglasiti da treba biti oprezan u njegovu propisivanju kod određenih skupina pacijenata, ponajviše onih s oštećenom bubrežnom funkcijom (20).

U slučaju nezadovoljavajućih rezultata monoterapijom, poželjno je dodati još jednu liniju terapije, a ne samo zamijeniti jedan lijek drugim. U drugoj liniji terapije preporučuje se uključiti SGLT2-inhibitor (inhibitor suprijenosnika-2 natrija i glukoze) koji djeluje na način da sprječava reapsorpciju glukoze u proksimalnim tubulima bubrega. Upravo zbog toga neki pacijenti na ovoj terapiji mogu imati ponavljajuće urološke infekcije, što je ujedno i najčešći razlog nepodnošenja terapije SGLT2-inhibitorima. Pozitivni su učinci ovog lijeka brojni, poglavito u vidu njegova kardioprotektivnog i renoprotektivnog učinka. Također, ne uzrokuje hipoglikemiju i pomaže u regulaciji tjelesne težine. Treba biti na oprezu kod pacijenata s renalnom insuficijencijom, kao i kod onih sklonijih dijabetičkoj ketoacidozi (19, 20).

U slučaju nemogućnosti propisivanja SGLT2- inhibitora, mogu se propisati agonisti receptora za glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1 analozi) ili pak inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4 inhibitori). GLP-1 analozi djeluju na način da pospješuju otpuštanje inzulina i smanjuju otpuštanje glukagona te usporavaju pražnjenje želudca. Dije se na kratkodjelujuće i one dugodjelujuće. Mogu se primjenjivati supkutano ili oralno u različitim režimima doziranja. Također, i oni ne stvaraju rizik od hipoglikemije ako se ne kombiniraju s inzulinima te imaju kardioprotektivan učinak. Ostvaruju i značajan učinak na kontrolu tjelesne težine, a oprez treba postajati zbog sumnje da povećavaju učestalost pankreatitisa. S druge strane, DPP-4 inhibitori uzimaju se samo peroralnim putem, a konačni učinak djelovanja sličan im je kao kod GLP-1 analoga. Pospješuju otpuštanje inzulina, a smanjuju otpuštanje glukagona. Ne uzrokuju hipoglikemijske epizode, a kod oštećene bubrežne funkcije treba prilagoditi dozu. S obzirom na hipoglikemijski učinak derivata sulfonilureje, njihovo propisivanje preporučuje se samo u slučaju nepodnošenja prethodno navedenih lijekova. Ipak, derivati sulfonilureje znaju se koristiti zbog njihove prihvatljive cijene. Ostale se skupine antihyperglikemika manje često koriste u dvojnoj terapiji (19, 20, 23). Također, u izboru lijeka treba uzeti u obzir i postojanje kardiovaskularnog rizika ili bolesti, kao i bubrežnog oštećenja. Tada se prednost daje SGLT-2 inhibitorima ili GLP-1 analogima zbog prethodno opisanog protektivnog učinka (19).

Ako nisu postignuti željeni rezultati dvojnomo terapijom, treba razmotriti promjenu ciljane vrijednosti HbA1c u skupine pacijenata kojima bi dodatna terapija imala više negativnih učinaka od pozitivnih. Također, u takvih pacijenata može se početi razmišljati o terapiji inzulinima. Ipak, velikom broju pacijenata indicirano je uvođenje treće linije terapije peroralnim antihyperglikemicima. To može biti jedan od prethodno navedenih lijekova, kao što su: SGLT-2 inhibitori, GLP-1 analozi, DPP-4 inhibitori i derivati sulfonilureje. Također, mogu se razmotriti i ostale skupine lijekova poput tiazolidindiona i inhibitora alfa-1 glukozidaze. U

slučaju kada tri skupine antihiperглиkemika ne postignu željeni rezultat, najčešće se u terapiju uvodi neki od inzulina. Moguća je i kombinacija četiri peroralna lijeka i tu se najčešće radi o kombinaciji metformina, derivata sulfonilureje, DPP-4 inhibitora i SGLT2-inhibitora (19).

Terapiju inzulinom u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 treba razmotriti kod pacijenata s izraženim gubitkom tjelesne težine, teškom bolesti bubrega ili jetre te u hospitaliziranih ili teže akutno bolesnih pacijenata. Osim u njih, inzulin se propisuje kao nadopuna terapiji pri progresiji bolesti kada se više ne postiže zadovoljavajuća kontrola glikemije s peroralnim antihiperглиkemicima. Najčešće se propisuje jedna doza dugodjelujućeg inzulina i to navečer jer su pacijenti s tipom 2 dijabetesa skloniji hiperглиkemiji u gladovanju, odnosno povećanom stvaranju glukoze u jetri za vrijeme spavanja. Inzulin glargin smatra se lijekom izbora zbog manje učestalosti epizoda noćne hipoglikemije. U nekih pacijenata, s izrazitom progresijom šećerne bolesti tipa 2, postoji još potreba za kombinacijom kratkodjelujućeg i dugodjelujućeg inzulina (23).

## 1.2. Kronične komplikacije šećerne bolesti tipa 2

Kronične komplikacije šećerne bolesti tipa 2 dijele se na mikrovaskularne komplikacije, kao što su dijabetička retinopatija, nefropatija i neuropatija, i na makrovaskularne komplikacije, u koje spadaju koronarna bolest srca, cerebrovaskularna i periferna vaskularna bolest (**Tablica 2.**)(24). One nastaju uslijed dugotrajnog učinka inzulinske rezistencije i hiperглиkemije na krvne žile. Budući da trenutni podaci pokazuju produljenje očekivanog trajanja života dijabetičara, za očekivati je porast učestalosti kroničnih komplikacija u budućnosti (24).

**Tablica 2.** Podjela kroničnih komplikacija šećerne bolesti

Mikrovaskularne komplikacije	Makrovaskularne komplikacije
Dijabetička retinopatija	Koronarna bolest srca
Dijabetička nefropatija	Cerebrovaskularna bolest
Dijabetička neuropatija	Periferna vaskularna bolest

Preuzeto i prilagođeno iz: Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62:3-16.



### 1.2.1. Dijabetička retinopatija

Dijabetička retinopatija mikrovaskularna je bolest koja nastaje uslijed kroničnih učinaka šećerne bolesti. To je ujedno i najčešća vaskularna bolest mrežnice. Smatra se da pogađa tri od četiri osobe koje imaju dijabetes duže od 15 godina. Dijabetička retinopatija peti je najčešći, sprječivi uzrok sljepoće u svijetu i peti najčešći uzrok umjerenog do teškog oštećenja vida u osoba starijih od 50 godina. Također, ova je komplikacija značajno povezana s rizikom od nastanka cerebrovaskularnog infarkta, infarkta miokarda i kongestivnog zatajenja srca (25).

Klinički gledano, dijabetičku retinopatiju dijelimo na neproliferativnu dijabetičku retinopatiju i proliferativnu dijabetičku retinopatiju (26).

Krvne žile retine osjetljive su na hiperglikemiju. Prvi odgovor krvnih žila metabolička je autoregulacija kojom dolazi do vazodilatacije i povećanja protoka krvi. Visoke razine glukoze u krvi uzrokuju propadanje pericita, stanica odgovornih za stabilizaciju i očuvanje strukture kapilara. Ovo propadanje pericita uzrokuje pojavu mikroaneurizama koje su ujedno i prvi znak dijabetičke retinopatije. Kasnije, dolazi do apoptoze endotelnih stanica i zadebljanja bazalne membrane. Sve ovo dovodi do pojave kapilarne opstrukcije i posljedične ishemije. Pojava ishemije uzrokuje povećano stvaranje vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) koji potiče proliferaciju endotelnih stanica. Također, ostali važni čimbenici patogeneze bolesti su: kronična upala, leukostaza i apoptoza retinalnih neurona (26).

Pacijenti kojima je dijagnosticirana šećerna bolest tipa 2 morali bi odmah po postavljanju dijagnoze obaviti probir za dijabetičku retinopatiju. Radi se o pregledu očnog fundusa koji obavlja specijalist oftalmologije. Važno je što više novodijagnosticiranih dijabetičara uputiti na ovaj pregled jer ranim postavljanjem dijagnoze i ranom intervencijom može se spriječiti gubitak vida kao posljedica retinopatije (27).

Dijabetička retinopatija može se liječiti intravitrealnim injekcijama anti-VEGF-a i laserskom fotokoagulacijom. Pacijenti s teškom proliferativnom retinopatijom i krvarenjem u staklastom tijelu te trakcijom koja uključuje makulu često zahtijevaju kiruršku vitrektomiju. Kod svih pacijenata s dijabetičkom retinopatijom važno je dobro regulirati razine glukoze i kolesterola kao i težiti urednim vrijednostima arterijskog krvnog tlaka (27, 28).

### 1.2.2. Dijabetička nefropatija

Dijabetička nefropatija mikrovaskularna je komplikacija šećerne bolesti i vodeći je uzrok završnog stadija bubrežne bolesti na svjetskoj razini. S porastom učestalosti dijabetesa u svijetu, raste i učestalost dijabetičke nefropatije (28).

Kronična hiperglikemija i visoke vrijednosti krvnog tlaka glavni su čimbenici rizika za razvoj ove kronične komplikacije, a patogeneza bolesti složena je i multifaktorijalna. Smatra se da mehanizam razvoja dijabetičke nefropatije ima temelje u poremećaju homeostaze. To uključuje abnormalnosti u hemodinamici, metabolizmu i sintezi hormona kao što je angiotenzin 2. Postoji više međudjelovanja koji pogoduju nastanku patoloških promjena bubrega u dijabetesu. Najvažnijim se smatraju učinci oksidativnog stresa, problemi regulacije renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava i stanje kronične upale (28).

Dijabetička nefropatija karakterizirana je različitim patohistološkim promjenama jer bolest utječe na sve strukturne komponente bubrega. U nekim slučajevima može se obaviti biopsija kako bi se točno odredio patološki stadij bolesti, kao i u svrhu diferencijalne dijagnostike. Patološki, bolest ima četiri stadija kao što je prikazano (**Tablica 3.**)(29).

**Tablica 3.** Patohistološka podjela stadija dijabetičke nefropatije

Stadij	Opis i kriteriji
I	Blage ili nespecifične promjene prikazane svjetlosnom mikroskopijom sa zadebljanjem glomerularne bazalne membrane većim od 395nm u žena, to jest većim od 430nm u muškaraca.
IIa	Blaga mezangijska ekspanzija u više od 25% promatranih mezangija; područje mezangijske proliferacije manje je od kapilarnog prostora.
IIb	Teška mezangijska ekspanzija u više od 25% promatranih mezangija.
III	Postojanje barem jedne uvjerljive nodularne skleroze.
IV	Uznapredovala glomeruloskleroza prisutna u više od 50% glomerula.

Preuzeto i prilagođeno iz: Qi C, Mao X, Zhang Z, Wu H. Classification and differential diagnosis of diabetic nephropathy. J Diabetes Res. 2017;2017:1–7.

U kliničkoj se praksi pojava mikroalbuminurije koristi kao dijagnostički znak dijabetičke nefropatije. U svrhu probira određuje se omjer albumina i kreatinina i to odmah nakon postavljanja dijagnoze šećerne bolesti tipa 2, a kasnije se pretraga obavlja jednom godišnje (29). Također, važno je napraviti i procjenu brzine glomerularne filtracije (27). Grafički prikaz klasifikacije kroničnog bubrežnog zatajenja dostupan je na **Slici 4**.

				Kategorije albuminurije (mg/mmol)		
				A1 normalna do blaga < 3	A2 umjerena 3–30	A3 izrazita > 30
Kategorije eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	normalna ili visoka	≥ 90			
	G2	blago snižena	60–89			
	G3a	blago do umjereno snižena	45–59			
	G3b	umjereno do izrazito snižena	30–44			
	G4	izrazito snižena	15–29			
	G5	zatajenje bubrega	< 15			

**Slika 4.** Klasifikacija kroničnog bubrežnog zatajenja i rizik za daljnju progresiju eGFR - Procijenjena brzina glomerularne filtracije (engl. estimated glomerular filtration rate)

Preuzeto i prilagođeno iz: de Boer IH, Khunti K, Sadosky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM i sur. Diabetes management in chronic kidney disease: A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Diabetes Care. 2022; 45:3075-90.

U liječenju pacijenata s dijabetičkom nefropatijom naglasak treba staviti na dobru kontrolu glikemije i održavanje urednih vrijednosti arterijskog krvnog tlaka. Lijekovi izbora za liječenje hipertenzije su inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori) i blokatori receptora za angiotenzin 2. Također, preporučuje se liječenje dislipidemije, prekid pušenja, kontrola tjelesne težine i tjelesna aktivnost. U uznapredovanoj bolesti može biti potrebna transplantacija bubrega (30).

### 1.2.3. Dijabetička neuropatija

Skupina kliničkih sindroma uzrokovanih oštećenjem perifernog i autonomnog živčanog sustava u dijabetičara smatra se najučestalijom kroničnom komplikacijom. Ovi sindromi

uzrokovani su difuznim i fokalnim oštećenjima živčanog sustava i javljaju se u čak do polovice svih osoba s dijagnozom dijabetesa. Najučestalija vrsta dijabetičke neuropatije jest distalna simetrična polineuropatija i kada se raspravlja o dijabetičkoj neuropatiji, najčešće se radi upravo o tom obliku. Međutim, mogu se pojaviti i druge difuzne neuropatije koje su posljedica dijabetesa kao što su srčana autonomna neuropatija, smanjen motilitet gastrointestinalnog sustava, dijabetička cistopatija i impotencija. Rjeđe, ali isto tako moguće su i izolirane mononeuropatije te radikulopatije (31).

Dijabetička neuropatija jedinstveni je neurodegenerativni poremećaj perifernog živčanog sustava koji primarno pogađa senzorne aksone, autonomne aksone i kasnije, u manjoj mjeri, motoričke aksone. Nije još u potpunosti poznat mehanizam kojim dugotrajna šećerna bolest djeluje na senzoričke aksone. Progresivna dijabetička neuropatija uključuje odumiranje terminalnih senzornih aksona na periferiji. S obzirom da bolest najčešće ima ispad osjeta po principu „rukavica i čarapa“, smatra se da je to neuropatija ovisna o duljini aksona gdje su oni duži najpodložniji oštećenju. Hiperglikemija i dislipidemija, zajedno s promijenjenom inzulinskom signalizacijom, dovode do nekoliko patoloških promjena u neuronima, glija stanicama i vaskularnim stanicama koje mogu dovesti do živčane disfunkcije i na kraju do neuropatije. U samoj stanici dolazi do oštećenja genetskog materijala, endoplazmatskog retikuluma, i mitohondrija. Sve ovo dovodi do neurodegeneracije i gubitka neurotrofne signalizacije (31, 32).

Simptomi dijabetičke neuropatije mogu biti pozitivni i negativni. Najčešći pozitivni simptomi su bol različitoga intenziteta i parestezije. Od negativnih simptoma javljaju se smanjenje ili gubitak osjeta boli, temperature i dodira. Simptomi su izraženiji noću i češće se javljaju u stopalima. Klinički pregled iznimno je važan pri postavljanju dijagnoze dijabetičke neuropatije, odnosno dijabetičke – distalne i simetrične polineuropatije. Obavlja se čim se postavi dijagnoza šećerne bolesti tipa 2, a kasnije se ponavlja jednom godišnje. Inspekcija kože bitan je prvi dio pregleda jer oštećenje malih živčanih vlakana uzrokuje poremećaj sudomotorne funkcije, pa tako možemo primijetiti hiperhidrozu stopala. Također, mora se provjeriti postojanje rana na stopalu i ostalih promjena kože. Neurološkim pregledom ispituju se osjeti temperature, boli, vibracija i propiocepcije. Uz to treba ispitati i reflekse te mišićnu snagu. Iako su najčešći neurološki ispadi na stopalima, ne smije se izostaviti i pregled šaka (32).

Postavljanje dijagnoze dijabetičke neuropatije u pravilu se temelji na kliničkom pregledu. Uzimaju se u obzir pojava tipičnih simptoma i klinička slika pacijenta. Smatra se da je do 50% pacijenata asimptomatsko, stoga je važno napraviti temeljiti pregled stopala.

Također, u obzir treba uzeti i pojavu bezbolnih ulceracija stopala kao znak dijabetičke neuropatije. U slučaju nesigurnosti, može se napraviti test provodljivosti perifernih živaca, elektroneurografija, kako bi se potvrdila dijagnoza. Rano postavljanje dijagnoze bitno je zbog pravovremene intervencije, praćenja pacijenta i sprječavanja nastanka ulceracija koje mogu kasnije rezultirati amputacijom stopala (33).

U liječenju bolesti važno je uspostaviti dobru kontrolu glikemije, postići zadovoljavajuće vrijednosti lipidograma i održavati uredne vrijednosti arterijskoga krvnog tlaka. Ako je dijabetička neuropatija praćena osjećajem bola, preporučuje se u terapiju uvrstiti antiepileptike poput pregabalina i gabapentina. Također, kao prva linija terapije može se odabrati duloksetin koji je kombinirani inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina ili pak amitriptilin koji pripada tricikličkim antidepressivima. U pacijenata kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća kontrola bola, može se probati s kombinacijom dvaju lijekova. Ako i tada nije postignut željeni rezultat, može se pokušati s dodavanjem opioidnog analgetika u terapiju kao što je tramadol. Pacijente s težom kliničkom slikom i perzistentnim bolom bez obzira na terapiju svakako bi trebalo uputiti u ambulantu za bol (32, 33).

#### **1.2.4. Koronarna bolest srca**

Koronarnu bolest srca najčešće dijelimo na stabilnu anginu i na akutni koronarni sindrom u koji ubrajamo nestabilnu anginu, infarkt miokarda s elevacijom ST-spojnice (engl. *STEMI*) i infarkt miokarda bez elevacije ST-spojnice (engl. *non-STEMI*) (34).

Šećerna bolest tipa 2 jedan je od glavnih čimbenika rizika za nastanak koronarne bolesti srca te ovu bolest ubrajamo u makrovaskularne komplikacije dijabetesa. Smatra se da čak 75% bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 umire od posljedica kardiovaskularnih bolesti, uključujući koronarnu bolest srca. Ona je u pacijenata s dijabetesom najčešće difuzna, to jest zahvaća veći broj krvnih žila (35).

U koronarnoj bolesti srca dolazi do patoloških promjena u vaskularnom endotelu koje rezultiraju stvaranjem subintimalnih nakupina masti, fibroblasta, glatkomišićnih stanica i međustaničnog matriksa koji zajedno čine aterosklerotični plak. Aterosklerotske promjene uzrokuju smanjenje lumena koronarnih krvnih žila i posljedičnu ishemiju srca. Ovim promjenama prethode metabolički poremećaji koji su prisutni u dijabetesu, kao i stanje

hiperkoagulabilnosti i hipofibrinolize (34). Rizični čimbenici za koronarnu bolest srca i dijabetes dobrim dijelom međusobno se preklapaju. Tako veći rizik za razvoj koronarne bolesti srca imaju pacijenti s dugotrajnom hiperglikemijom, dislipidemijom, povećanom tjelesnom težinom, centralnim tipom pretilosti, manjkom tjelesne aktivnosti, hipertenzijom i pušači, a sve više se govori i o autoimunim procesima i upalnom stanju organizma koji su također povezani sa šećernom bolesti (36).

U asimptomatskih bolesnika ne preporučuje se rutinski probir na koronarnu bolest srca jer on ne poboljšava kasnije ishode liječenja. U takvih se pacijenata smatra važnijim uspostaviti dobru kontrolu čimbenika rizika za aterosklerotsku, kardiovaskularnu bolest. Kandidati za kardiološku obradu uključuju one sa simptomima koronarne bolesti srca kao što su bol u prsištu pri naporu ili mirovanju, zaduha i osjećaj pritiska u prsnom košu kao i u onih s patološkim nalazom elektrokardiograma (EKG) u mirovanju. Uz standardni EKG u mirovanju, u kardiološkoj obradi preporučuje se napraviti test ergometrije ili ako to nije moguće, može se napraviti perfuzijska scintigrafija miokarda. U slučaju potrebe, može se napraviti i ehokardiogram. Ovisno o rezultatima ovih pretraga neki pacijenti trebaju napraviti koronarografiju (37).

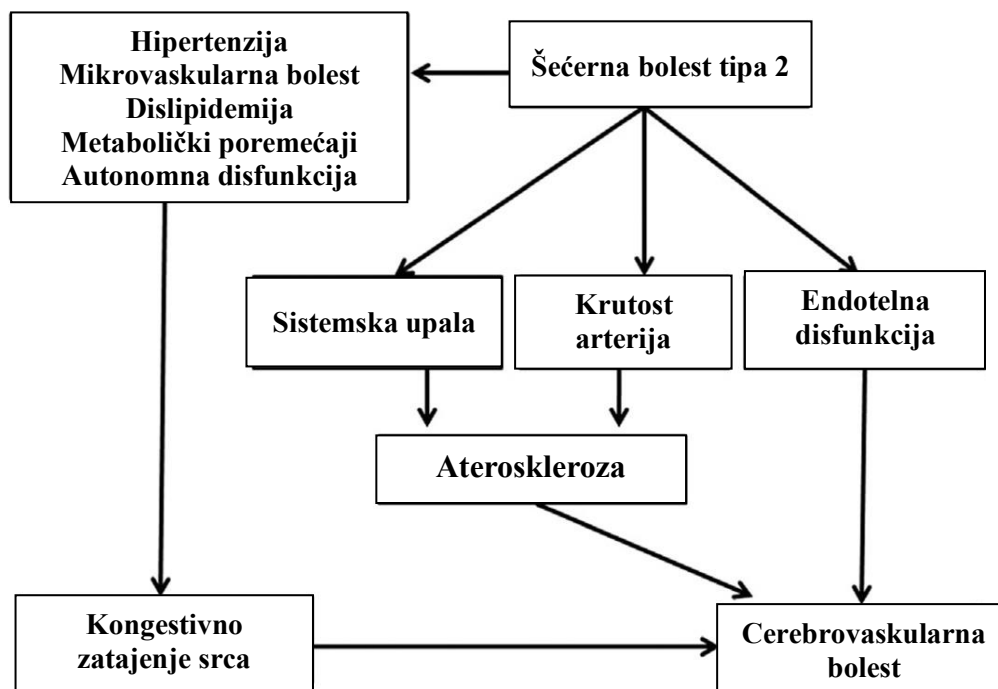
Kod pacijenata s koronarnom bolesti srca, kao i kod ostalih dijabetičara, važno je održavati ciljne vrijednosti glikiranog hemoglobina, strogo kontrolirati razine lipoproteina niske gustoće (LDL) i cijelog lipidograma te ostvariti primjerene vrijednosti arterijskog krvnog tlaka. Važno je napomenuti da se u liječenju šećerne bolesti kod ovih pacijenata prednost daje SGLT-2 inhibitorima ili GLP-1 analogima zbog njihova dokazanog kardioprotektivnog učinka. Kod pacijenata s visokim kardiovaskularnim rizikom može se krenuti s primarnom prevencijom acetilsalicilnom kiselinom, koja je antiagregacijski lijek (37). Pacijenti s dijagnosticiranom anginom pektoris liječe se još i beta blokatorima, nitratima i blokatorima kalcijjskih kanala (34).

Neki pacijenti zahtijevaju revaskularizaciju za liječenje koronarne bolesti srca. Pacijentima se radi perkutana koronarna intervencija (engl. *PCI*) ili aortokoronarno premoštenje (engl. *CABG*). Istraživanja pokazuju nešto bolje dugoročne rezultate kada se izvodi aortokoronarno premoštenje naspram perkutane koronarne intervencije (35). Pacijenti nakon provedene revaskularizacije koronarnih žila ako nisu dosad uzimali, trebaju još u terapiji imati acetilsalicilnu kiselinu, antagonist receptora P2Y<sub>12</sub>, beta blokator, visoke doze statina i ACE inhibitor ili blokator angiotenzinskih receptora (34).

### 1.2.5. Cerebrovaskularna bolest

Cerebrovaskularna bolest skupina je bolesti uzrokovanih patološkim promjenama u krvnim žilama mozga koje dovode do njegove disfunkcije. Može doći do lokalizirane ili difuzne cerebralne disfunkcije uzrokovane okluzijom ili stenozom lumena krvnih žila, vaskularnom rupturom, vaskularnom malformacijom ili pak oštećenjem vaskularne stijenke (38). U cerebrovaskularne bolesti ubrajamo mnoštvo patologija kao što su: cerebralne aneurizme, cerebrovaskularne malformacije, stenozu i aterosklerozu karotida, intrakranijalne stenozu krvnih žila, disekcije karotida i vertebralnih arterija, vaskulitise cerebralnih krvnih žila, ishemijski moždani udar i hemoragijski moždani udar (39). Cerebrovaskularna bolest može nastati kao kronična, makrovaskularna komplikacija šećerne bolesti i tada najčešće govorimo o moždanom udaru povezanim sa šećernom bolesti (24).

Postoje brojni patofiziološki mehanizmi kojima šećerna bolest tipa 2 dovodi do cerebrovaskularne bolesti, odnosno do moždanog udara. (Slika 5.)(40).



**Slika 5.** Shematski prikaz patofizioloških čimbenika u nastanku cerebrovaskularne bolesti

Preuzeto i prilagođeno iz: Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and stroke: Epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes. Am J Med Sci. 2016;351:380-6.

Osim što je dijabetes rizični čimbenik za nastanak moždanog udara, također je i razina glukoze u plazmi u visokoj korelaciji s lošim ishodima nakon moždanog udara. Akutna

hiperglikemija povećava proizvodnju laktata u mozgu i uzrokuje veću konačnu površinu ishemije. Stroga kontrola glikemije promjenom životnih navika i farmakoterapijom te praćenje drugih povezanih čimbenika rizika, kao što su hipertenzija i dislipidemija, ključni su koraci prema učinkovitoj prevenciji moždanog udara (38, 40).

Simptomi moždanog udara nastaju naglo. Najčešće se radi o kontralateralnom neurološkom ispadu, poput slabosti i utrnulosti te poremećenom stanju svijesti. Također, često je oštećen govor (afazija), a ovisno gdje je došlo do ishemije mogući su i drugi ispadi. Nakon neurološkoga pregleda pacijentima treba provjeriti razinu glukoze u krvi i saturaciju kisikom te napraviti kompjuteriziranu tomografiju (CT) mozga ili magnetnu rezonanciju (MR) mozga da bi se potvrdila dijagnoza (41).

Tromboembolijske okluzije velikih cerebralnih arterija uzrokuju oko 65% svih moždanih udara. Brzo otvaranje okludirane arterije prioritet je u zbrinjavanju takvih moždanih udara. Načini liječenja okluzije krvne žile najčešće uključuju trombolizu ili mehaničku trombektomiju. Trenutačno se za liječenje akutnog ishemijskog moždanog udara preporučuje intravenska tromboliza uz korištenje rekombinantnog tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) (42).

U sekundarnoj prevenciji moždanog udara u pacijenata sa šećernom bolesti uz promjenu životnih navika, važno je uključiti i odgovarajuću farmakoterapiju. Preporučuje se koristiti SGLT-2 inhibitore ili GLP-1 analoge zbog njihova povoljnog učinka na kardiovaskularni sustav. Uz to, treba uspostaviti i dobru kontrolu arterijskog krvnoga tlaka, poželjno s ACE inhibitorima. Također, treba u terapiju dodati visoke doze statina, antiagregacijsku terapiju, a u pacijenata s fibrilacijom atrijske i antikoagulantnu terapiju (43).

### **1.2.6. Periferna vaskularna bolest**

Periferna arterijska bolest makrovaskularna je komplikacija šećerne bolesti koju karakterizira aterosklerotska okluzivna bolest donjih ekstremiteta. Periferna arterijska bolest glavni je čimbenik rizika za amputaciju donjih ekstremiteta i praćena je povećanom učestalosti kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti (44).

Uz samu šećernu bolest, također su i hipertenzija, dislipidemija, pretilost, starija životna dob te pušenje važni čimbenici rizika za razvoj periferne vaskularne bolesti. Hiperglikemija,



inzulinska rezistencija i dislipidemija uglavnom su odgovorni za progresiju bolesti. Dugotrajna hiperglikemija pogoduje aterosklerozi i trombozi povećanjem aktivnosti trombocita, promjenama u vaskularnom endotelu i poremećajem funkcije čimbenika koagulacije (45).

Najčešći simptom periferne vaskularne bolesti pojava je klaudikacija. One se definiraju kao bol ili grčevi u potkoljenicama, bedrima ili stražnjici koji se intermitentno pojavljuju tijekom hodanja ili tjelovježbe, a ublažavaju se odmorom. U uznapredovanom obliku bolesti javlja se bol u mirovanju, gubitak tkiva i gangrena, ove manifestacije bolesti kolektivno se nazivaju kritičnom ishemijom udova (44, 45).

Prilikom dijagnosticiranja periferne vaskularne bolesti treba početi s kvalitetnim uzimanjem anamneze i temeljitim fizikalnim pregledom. U anamnezi pacijenta treba obavezno pitati o pojavi intermitentnog bola i grčeva u donjim ekstremitetima. U fizikalnom pregledu posebnu pažnju treba dati inspekciji donjih ekstremiteta i prisutnosti pulzacija arterija. Treba napomenuti da je izostanak pulzacija u arterijama *dorsalis pedis* i *tibialis posterior* moguć u zdravih osoba. Međutim, u zdravih ljudi najčešće se radi o odsustvu pulzacija u jednoj od tih arterija, češće a. *dorsalis pedis*, a kada je prisutan u obje, možemo ga smatrati uvjerljivim dokazom periferne arterijske bolesti. Nakon postavljene sumnje na bolest, trebalo bi izmjeriti omjer arterijskih tlakova gornjih i donjih ekstremiteta, točnije ABI (engl. *Ankle-Brachial Index*). Ako AB indeks mjeri manje od 0,91, smatra se patološkim nalazom. Probir na perifernu arterijsku bolest mjerenjem AB indeksa preporuča se svim oboljelima od dijabetesa starijim od 50 godina. U mlađih dijabetičara s povećanim rizikom za nastanak bolesti, također je preporučeno napraviti probir. U slučaju urednog nalaza, pretraga se ponavlja svakih 5 godina (44).

U liječenju periferne arterijske bolesti naglasak prvo treba postaviti na promjenu životnih navika. To uključuje tjelesnu aktivnost, kontrolu tjelesne težine i prestanak pušenja u pušača. U farmakoterapiji pacijenata preporuča se uvesti antiagregacijsku terapiju, statine, ACE inhibitore ili blokatore angiotenzinskih receptora u hipertoničara, a pacijentima s pojavom bola može se propisati cilostazol, vazodilator koji ublažava simptome bolesti. Također, u određenim skupinama pacijenata može se razmotriti dodavanje malih doza rivaroksabana u terapiju. Revaskularizacija je opcija liječenja za pacijente s klaudikacijama koje značajno utječu na kvalitetu života, to jest u onih s neadekvatnim ishodom liječenja pomoću drugih oblika terapije. Najčešće intervencije uključuju presađivanje prenosnice, endarterektomiju i angioplastiku s postavljanjem stenta (45).

Dijabetičari s perifernom arterijskom bolesti skloniji su nastanku ulceracija na stopalima. Takve se ulceracije zajednički nazivaju dijabetičkim stopalom koje se može smatrati zasebnom kroničnom komplikacijom šećerne bolesti. Međutim, ono zapravo nastaje kao posljedica dijabetičke neuropatije, periferne vaskularne bolesti i poremećaja cijeljenja rane u dijabetesu (32). Procjenjuje se da će 19–34% bolesnika s dijabetesom tijekom života imati dijabetički ulkus stopala (46). Važno je provesti pravovremenu edukaciju pacijenata i uspostaviti dobru kontrolu bolesti kako bi se spriječilo nastajanje ulkusa. Dijabetičko stopalo trebalo bi pravovremeno dijagnosticirati kako bi se izbjegli lošiji ishodi liječenja koji, nažalost, mogu završiti amputacijom. Ulkus pri liječenju treba pravilno i redovito previjati, a pacijente treba educirati o važnosti nošenja udobne obuće i naučiti ih pravilnoj njezi stopala. Poznato je da su u dijabetičara znakovi infekcije slabije izraženi nego u zdravoj populaciji, kao posljedica poremećenog neuroinflamatornog odgovora. Stoga, potrebno je dobro obratiti pažnju na pojavu znakova infekcije ulkusa te ju pravovremeno i prikladno liječiti. Revaskularizacija, debridman rane i rekonstruktivna kirurgija također mogu biti potrebni kako bi se spriječila potreba za amputacijom stopala (44,46).

Prethodno su odvojeno opisane smjernice postupanja kod pacijenata s kroničnim komplikacijama šećerne bolesti tipa 2. Hrvatsko dijabetološko društvo i Hrvatsko društvo za endokrinologiju i dijabetologiju HLZ napravili su sustavni prikaz potrebnih kontrola u tih pacijenata koje zajednički prikazuje **Slika 6**.

	Pretraga	Kontrole
<b>Retinopatija</b>	pregled fundusa –oftalmolog ili fundus kamera	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 1x godišnje (trajanje ŠBT1 ≥ 5 godina, kod svih ŠBT2)</li> <li>– ako nema znakova retinopatije na ovim prvim godišnjim pregledima i glikemija je dobro regulirana, dovoljne su kontrole svake 2 godine</li> <li>– u slučaju znakova retinopatije kontrole po oftalmologu, ali najmanje 1x godišnje</li> </ul>
<b>Kronična bubrežna bolest (KBB)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– procjena glomerularne filtracije (eGFR)</li> <li>– ACR (omjer albumin/kreatinin u jutarnjem uzorku urina)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 1x godišnje (trajanje ŠBT1 ≥ 5 godina, kod svih ŠBT2)</li> <li>– ACR &gt; 30 mg/mmol ili eGFR &lt; 60 ml/min češće kontrole ovisno o progresiji KBB (uz strožu regulaciju RR i glikemije)</li> <li>– eGFR &lt; 30ml/min ili brzo pogoršanje bubrežne funkcije –uputiti nefrologu</li> </ul>
<b>Neuropatija</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– test osjeta dodira (10-g monofilament)</li> <li>– test osjeta vibracije (glazbena vilica 128 Hz)</li> <li>– test osjeta topline (anamnestički)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 1x godišnje (trajanje ŠBT1 ≥ 5 godina, kod svih ŠBT2)</li> <li>– uputiti neurologu samo u slučaju kada je klinička slika nejasna ili atipična (iznenadni nastup, asimetrična prezentacija ili ako su motorička oštećenja veća od senzornih)</li> </ul>
<b>Dijabetičko stopalo</b>	pregled – boja i toplina kože, dlakavost, natisci, promjene na noktima, pulsevi na stopalu, hodna pruga	<ul style="list-style-type: none"> <li>– 1x godišnje (poticati na redoviti samopregled) izdati letak... = <a href="http://www.hded.com.hr/files/hdd-njega-stopala-f-col.pdf">http://www.hded.com.hr/files/hdd-njega-stopala-f-col.pdf</a></li> <li>– u slučaju gubitka osjeta i ulceracija pregled stopala kod svake kontrole ili uputiti podologu</li> <li>– u slučaju simptoma klaudikacije i gubitka pulseva na stopalu uputiti na daljnju vaskularnu procjenu</li> </ul>
<b>Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD)</b>	ŠBT2, dob > 50g, ITM ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> – 1x godišnje odrediti transaminaze/ FLI ( <i>Fatty Liver Index</i> )/ako su povišene uraditi uzv trbuha	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ultrazvučno dokazana masna jetra, FIB-4 (<i>fibrosis score</i>) ≥ 1,3 uputiti hepatologu (elastografija)</li> </ul>
<b>Kardiovaskularne komplikacije</b>	kod visokog KV rizika godišnje praćenje EKG-a uz striktnu kontrolu čimbenika rizika	<ul style="list-style-type: none"> <li>– u asimptomatskih bolesnika s urednim EKG ne preporučuje se rutinski probir</li> <li>– patološki EKG ili srčani (tipični ili netipični) simptomi zahtijevaju daljnju kardiološku obradu</li> </ul>

**Slika 6.** Kontrolni pregledi i pretrage prema komplikacijama šećerne bolesti tipa 2

ŠBT2 – šećerna bolest tipa 2

Preuzeto iz: <https://www.hded.hr> [Internet]. Hrvatsko društvo za endokrinologiju i dijabetologiju HLZ; 2022 [Pristupljeno 2.7. 2024.] Dostupno na: <https://www.portal.hded.hr/wp-content/uploads/2024/01/hded-bilten-6-ispravci-kronicne.pdf>

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Cilj istraživanja**

Glavni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost kroničnih komplikacija šećerne bolesti tipa 2 u ambulantama opće i obiteljske medicine Doma zdravlja Splitsko-dalmatinske županije. Sporedni cilj istraživanja bio je ispitati kvalitetu kontrole šećerne bolesti tipa 2 u obuhvaćenoj populaciji.

## **2.2. Hipoteze istraživanja**

Hipoteze istraživanja bile su sljedeće:

1. Učestalost kroničnih komplikacija šećerne bolesti tipa 2 veća je u starijoj životnoj dobi
2. Dužim trajanjem šećerne bolesti tipa 2 povećava se učestalost kroničnih komplikacija bolesti
3. Pacijenti s kroničnim komplikacijama šećerne bolesti tipa 2 imaju veće vrijednosti glikiranog hemoglobina i glukoze u krvi u usporedbi s onima bez kroničnih komplikacija
4. Kronične komplikacije šećerne bolesti tipa 2 češće su u pacijenata kod kojih postoji potreba za većim brojem lijekova u kontroli bolesti
5. Bivši i aktivni pušači češće imaju kronične komplikacije šećerne bolesti tipa 2 od nepušača

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

Napravljena je presječna studija u svrhu određivanja učestalosti kroničnih komplikacija u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 u sedam ambulanta obiteljske medicine Doma zdravlja Splitsko-dalmatinske županije, na području grada Splita.

Podatci su prikupljeni tijekom lipnja 2024. godine uvidom u medicinsku dokumentaciju pomoću posebno priređenog upitnika. Provođenje istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Doma zdravlja Splitsko-dalmatinske županije (klasa: 007-04/14-02/006, ur. broj: 2181-149-18-24-002).

### **3.1. Ispitanici**

U istraživanje je uključen 81 pacijent s dijagnozom šećerne bolesti tipa 2.

Uključni kriteriji bili su:

- punoljetnost ispitanika
- uzimanje terapije za liječenje šećerne bolesti tipa 2
- dijagnoza šećerne bolesti tipa 2 postavljena minimalno godinu dana prije početka istraživanja

Isključni kriteriji bili su:

- terminalna faza maligne bolesti
- psihoza u osobnoj anamnezi

Nakon uvida u Knjigu kroničnih bolesnika, nasumično je pomoću alata za randomizaciju u svakoj ordinaciji odabrano po 12 ispitanika. Nakon završetka prikupljanja podataka, a prije statističke analize, tri su ispitanika isključena zbog neadekvatno ispunjene medicinske dokumentacije.

### **3.2. Postupci**

U svrhu prikupljanja podataka za istraživanje korišten je upitnik. Upitnik je izrađen uzimajući u obzir recentne smjernice o ciljevima kontrole šećerne bolesti tipa 2 te o pravovremenom otkrivanju i liječenju kroničnih komplikacija. Konkretno, korištene su smjernice ADA-e (engl. *American Diabetes Association*) i Hrvatskog dijabetološkog društva.

Upitnik se sastoji od dva dijela i ukupno broji 33 pitanja. Prvi dio upitnika odnosi se na sociodemografske podatke o ordinaciji i liječniku opće/obiteljske medicine. Drugi dio namijenjen je prikupljanju relevantnih podataka o svakom pacijentu. Pitanja o pacijentu sadrže informacije o: sociodemografskim karakteristikama, pojavnosti i trajanju komorbiditeta, trajanju šećerne bolesti tipa 2, obavljenim pregledima i nalazima u posljednjih godinu dana, propisanoj kroničnoj terapiji te postojanju i duljini trajanja kroničnih komplikacija bolesti. Nakon definiranja samog upitnika, podatci su prikupljeni pristupom u medicinsku dokumentaciju pojedinačne ordinacije.

Detaljan prikaz korištenog upitnika dostupan je na kraju ovog rada.

### **3.3. Statistička analiza**

Za potrebe ove statističke analize prikupljenih podataka korišten je Microsoft Excel 2305 (Microsoft, Redmond, Washington, SAD) za unos, obradu podataka te izradu tablica i grafikona. Excel je omogućio jednostavno upravljanje podacima i njihovu vizualizaciju. Za izvođenje naprednih statističkih testova korišten je programski jezik Python, posebno njegovi moduli *pandas* za manipulaciju podacima, *numpy* za numeričke operacije i *scipy.stats* za statističke testove.

Strukture prikupljenih podataka prema promatranim karakteristikama prikazane su u grafičkom i tabelarnom obliku, koristeći apsolutne i relativne frekvencije. Numeričke vrijednosti prikazane su metodama deskriptivne statistike. Ispitivanje zavisnosti između kvalitativnih varijabli izvršeno je primjenom Hi-kvadrat testa ( $\chi^2$  test). Za usporedbu prosječnih vrijednosti kontinuiranih varijabli korišten je t-test za nezavisne uzorke, dok su se korelacije između različitih varijabli procjenjivane Pearsonovim koeficijentom korelacije. U ovom radu statistički značajnom smatrana je vrijednost  $P < 0,05$ .



## **4. REZULTATI**

Istraživanje je obuhvatilo 81 ispitanika s dijagnosticiranom i liječenom šećernom bolesti tipa 2, od toga 39 žena i 42 muškarca. Prosječna dob ispitanika iznosila je  $67,6 \pm 10,9$  godina, bez statistički značajne razlike s obzirom na spol ( $P=0,255$ ). Prosječno trajanje šećerne bolesti tipa 2 bilo je  $9,2 \pm 5,3$  godine, bez statistički značajne razlike između spolova ( $P=0,822$ ). Ispitanici su prosječno ostvarili  $10,9 \pm 6,5$  kontakata s liječnikom u posljednjih godinu dana, s prosječnom vrijednosti HbA1c  $6,9 \pm 1,3$ , bez statistički značajne razlike između spolova ( $P=0,872$ ;  $P=0,260$ ). Indeks tjelesne mase bio je  $29,9 \pm 4,8$ , ponovo bez statistički značajne razlike s obzirom na spol ( $P=0,673$ ). Žene su imale statistički značajno veće vrijednosti lipidograma u usporedbi s muškarcima. Tako je prosječna vrijednost ukupnog kolesterola u žena iznosila  $5,2 \pm 1,2$ , a u muškaraca  $4,4 \pm 1,1$  ( $P=0,006$ ). Detaljan prikaz osnovnih karakteristika s obzirom na spol prikazan je u **Tablici 4**.

**Tablica 4.** Osnovne karakteristike ispitivane populacije s obzirom na spol

Parametar	Muškarci (N=42)	Žene (N=39)	Ukupno (N=81)	P*
Dob ispitanika (godine)	$66,2 \pm 11,6$	$69 \pm 10,1$	$67,6 \pm 10,9$	0,255
Trajanje bolesti (godine)	$9,1 \pm 5,3$	$9,4 \pm 5,3$	$9,2 \pm 5,3$	0,822
Broj kontakata zbog DM	$10,7 \pm 6,4$	$11 \pm 6,7$	$10,9 \pm 6,5$	0,872
Arterijski sistolički tlak (mmHg)	$134 \pm 16,7$	$133,1 \pm 13,7$	$133,5 \pm 15,2$	0,792
Arterijski dijastolički tlak (mmHg)	$80,1 \pm 11,2$	$77,9 \pm 6,8$	$79,1 \pm 9,3$	0,281
Glukoza u krvi (mmol/L)	$8 \pm 2,1$	$7,6 \pm 2,7$	$7,8 \pm 2,4$	0,462
HbA1c (%)	$7,1 \pm 1,3$	$6,8 \pm 1,2$	$6,9 \pm 1,3$	0,260
BMI	$30,1 \pm 4,5$	$29,7 \pm 5$	$29,9 \pm 4,8$	0,673
Ukupni kolesterol (mmol/L)	$4,4 \pm 1,1$	$5,2 \pm 1,2$	$4,8 \pm 1,2$	<b>0,006</b>
LDL (mmol/L)	$2,5 \pm 1$	$3 \pm 1$	$2,7 \pm 1,1$	<b>0,037</b>
HDL (mmol/L)	$1,2 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,3$	<b>&lt;0,001</b>

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  SD

\*obostrani t-test

**DM** - dijabetes melitus

**HbA1c** - glikirani hemoglobin

**BMI** - indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

**LDL** - lipoproteini niske gustoće (engl. *low density lipoproteins*)

**HDL** - lipoproteini visoke gustoće (engl. *high density lipoproteins*)

Gotovo 50% ispitanika, njih 49,38%, imalo je dijagnosticiranu neku od kroničnih komplikacija šećerne bolesti. Pojavnost je nešto češća u muškaraca, ali bez statistički značajne razlike s obzirom na spol ( $P=0,059$ ). Makrovaskularne komplikacije zabilježene su kod 29,62%, a mikrovaskularne kod 23,45% ispitanika, bez statistički značajne razlike po spolu ( $P=0,454$ ;  $P=0,098$ ). Najčešća dijagnosticirana kronična komplikacija bila je koronarna bolest srca (23,45%), a kod najmanje ispitanika (2,46%) zabilježena je dijagnoza cerebrovaskularne bolesti. Pojavnost dijabetičke retinopatije češća je kod muškaraca, sa statistički značajnom razlikom u odnosu na žene ( $P=0,031$ ).

Detaljan prikaz učestalosti svih kroničnih komplikacija nalazi se u **Tablici 5**.

**Tablica 5.** Učestalost kroničnih komplikacija ispitivane populacije s obzirom na spol

Parametar	Muškarci (N=42)	Žene (N=39)	Ukupno (N=81)	<i>P</i> *
Kronične komplikacije (% , N)	59,5% (N=25)	38,5% (N=15)	49,38% (N=40)	0,059
Makrovaskularne komplikacije (% , N)	33,3% (N=14)	25,6% (N=10)	29,62% (N=24)	0,454
Mikrovaskularne komplikacije (% , N)	31,0% (N=13)	15,4% (N=6)	23,45% (N=19)	0,098
Koronarna bolest srca (% , N)	26,2% (N=11)	20,5% (N=8)	23,45% (N=19)	0,551
Cerebrovaskularna bolest (% , N)	2,4% (N=1)	2,6% (N=1)	2,46% (N=2)	0,958
Periferna vaskularna bolest (% , N)	4,8% (N=2)	10,3% (N=4)	7,40% (N=6)	0,358
Dijabetička retinopatija (% , N)	16,7% (N=7)	2,6% (N=1)	9,87% (N=8)	<b>0,031</b>
Dijabetička nefropatija (% , N)	9,5% (N=4)	2,6% (N=1)	6,17% (N=5)	0,190
Dijabetička neuropatija (% , N)	9,5% (N=4)	10,3% (N=4)	9,87% (N=8)	0,914

Podatci su prikazani kao udio ispitanika i ukupan broj ispitanika s kroničnim komplikacija prema spolu i ukupno

\*t-test usporedbe distribucije komplikacija po spolu

Prosječna dob ispitanika s kroničnim komplikacijama iznosila je  $71,1 \pm 9,8$  godina i bila je statistički značajno veća u usporedbi s ispitanicima bez kroničnih komplikacija ( $P=0,003$ ). Prosječno trajanje bolesti u ispitanika koji su razvili kronične komplikacije bilo je  $11,2 \pm 5,3$  godina, što je statistički značajno duže u usporedbi s onima bez komplikacija ( $P<0,001$ ). Također, ispitanici s kroničnim komplikacijama ostvarivali su veći broj kontakata sa svojim odabranim liječnikom, ali bez statistički značajne razlike ( $P=0,154$ ). Vrijednost glukoze u plazmi mjerene natašte statistički je značajno bila veća kod ispitanika s kroničnim komplikacijama ( $P=0,024$ ). Naime, ona je u prosjeku iznosila  $8,4 \pm 2,9$  mmol/L. Također, ispitanici s komplikacijama imali su i veće vrijednosti udjela glikiranog hemoglobina ( $7,2 \pm 1,2\%$ ), ali bez statistički značajne razlike ( $P=0,100$ ). Vrijednosti izmjerenog arterijskog krvnog tlaka i indeksa tjelesne težine bile su slične u obje skupine, bez statistički značajne razlike. Ispitanici s dokazanim kroničnim komplikacijama imali nešto niže vrijednosti lipidograma, ali bez statistički značajne razlike ( $P=0,074$ ). Detaljan prikaz karakteristika ispitanika s obzirom na kronične komplikacije prikazan je u **Tablici 6**.

**Tablica 6.** Osnovne karakteristike ispitivane populacije s obzirom na kronične komplikacije

Parametar	Nemaju kroničnih komplikacija (N=41)	Imaju kroničnih komplikacija (N=40)	Ukupno (N=81)	P*
Dob ispitanika (godine)	$64,1 \pm 10,9$	$71,1 \pm 9,8$	$67,6 \pm 10,9$	<b>0,003</b>
Trajanje bolesti (godine)	$7,4 \pm 4,6$	$11,2 \pm 5,3$	$9,2 \pm 5,3$	<b>&lt;0,001</b>
Broj kontakata zbog šećerne bolesti	$9,8 \pm 6,2$	$11,9 \pm 6,8$	$10,9 \pm 6,5$	0,154
Arterijski sistolički tlak (mmHg)	$134,4 \pm 16,1$	$132,6 \pm 14,2$	$133,5 \pm 15,2$	0,614
Arterijski dijastolički tlak (mmHg)	$79,6 \pm 7,5$	$78,5 \pm 11$	$79,1 \pm 9,3$	0,601
Glukoza u krvi (mmol/L)	$7,2 \pm 1,5$	$8,4 \pm 2,9$	$7,8 \pm 2,4$	<b>0,024</b>
HbA1c (%)	$6,7 \pm 1,3$	$7,2 \pm 1,2$	$6,9 \pm 1,3$	0,100
BMI	$30,4 \pm 4,5$	$29,3 \pm 5,1$	$29,9 \pm 4,8$	0,323
Ukupni kolesterol (mmol/L)	$5 \pm 1$	$4,6 \pm 1,3$	$4,8 \pm 1,2$	0,074
LDL (mmol/L)	$2,9 \pm 0,9$	$2,5 \pm 1,1$	$2,7 \pm 1,1$	0,062
HDL (mmol/L)	$1,3 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,3$	0,929

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  SD, \*obostrani t-test

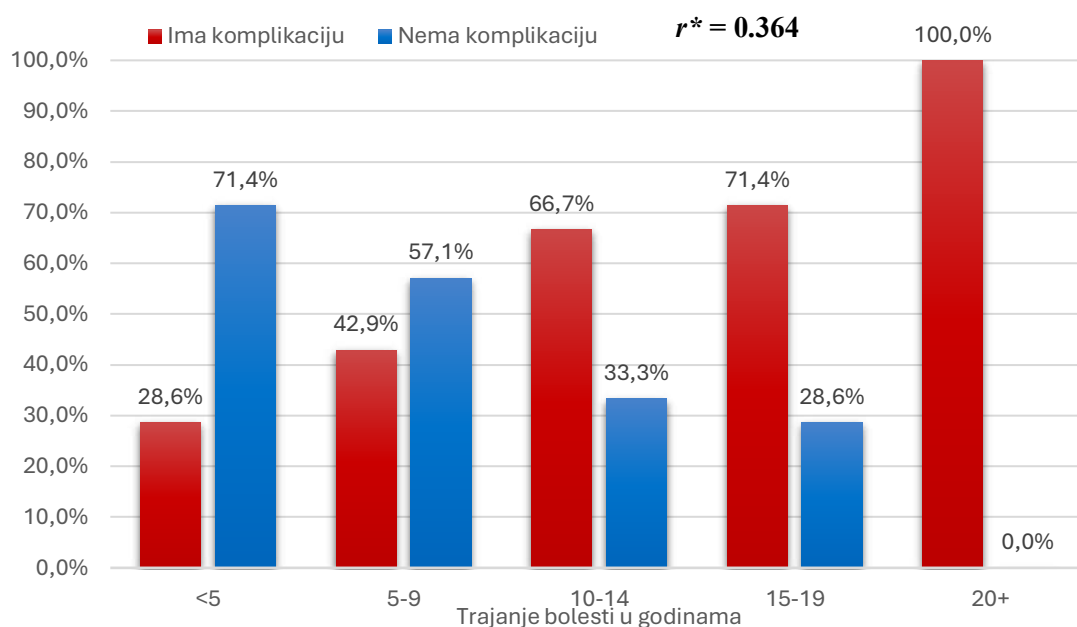
**HbA1c** - glikirani hemoglobin

**BMI** - indeks tjelesne mase (engl. *body mass index*)

**LDL** - lipoproteini niske gustoće (engl. *low density lipoproteins*)

**HDL** - lipoproteini visoke gustoće (engl. *high density lipoproteins*)

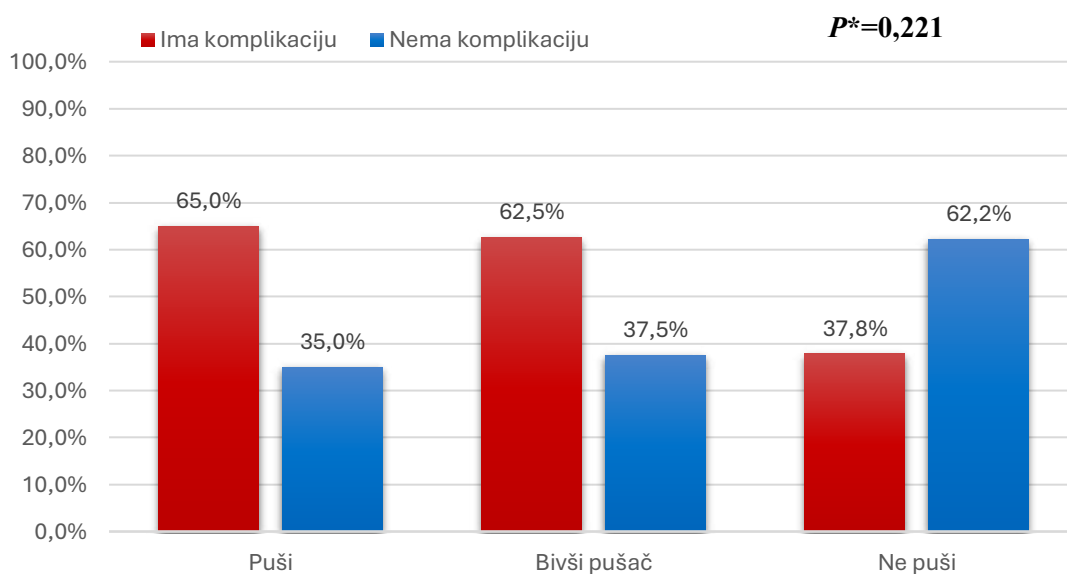
Nadalje, u ispitivanoj populaciji dužim trajanjem bolesti rasla je i učestalost kroničnih komplikacija, odnosno postoji pozitivna korelacija između dvije varijable ( $r=0,364$ )(Slika 7.).



**Slika 7.** Učestalost kroničnih komplikacija s obzirom na trajanje šećerne bolesti tipa 2

\*Pearsonov koeficijent linearne korelacije

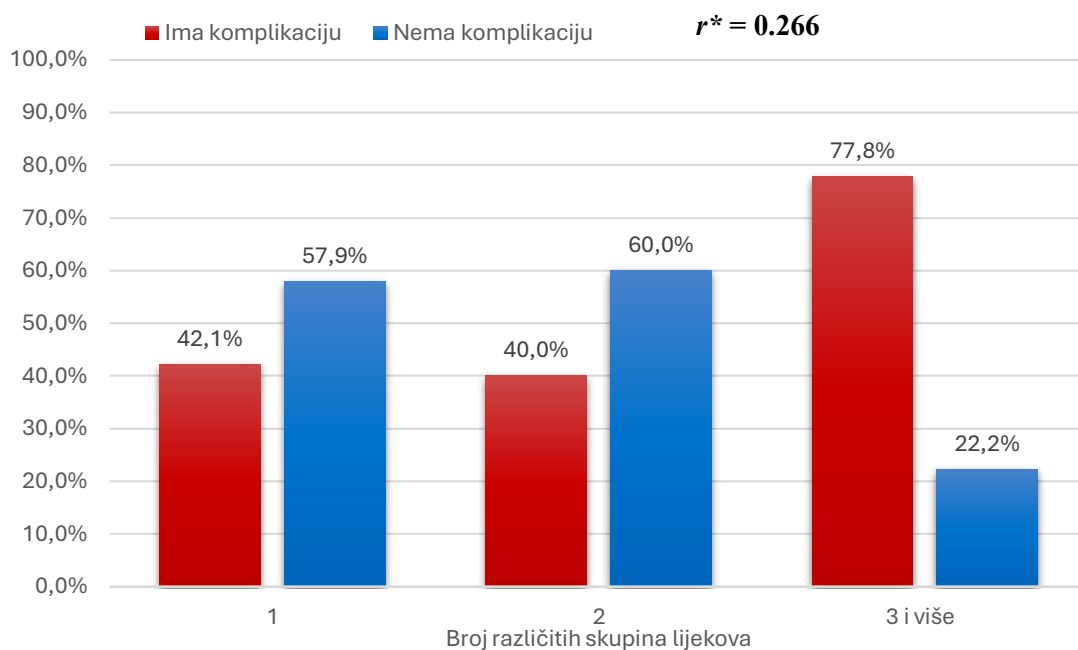
Također, pušači i bivši pušači češće imaju zabilježene kronične komplikacije u usporedbi s nepušačima, ali ta razlika nije statistički značajna ( $P=0,221$ ) (Slika 8.).



**Slika 8.** Učestalost kroničnih komplikacija s obzirom na status pušenja

\*obostrani t-test

Pokazalo se da postoji veća učestalost kroničnih komplikacija kod ispitanika kojima je potrebno 3 ili više skupina lijekova u terapiji šećerne bolesti tipa 2. Dakle, dokazana je slaba, pozitivna korelacija između ove dvije varijable ( $r = 0.266$ ). Osim skupina lijekova koje pripadaju peroralnim antihyperglikemicima, ovdje su ubrojene i različite skupine inzulina. (Slika 9.).



**Slika 9.** Učestalost kroničnih komplikacija s obzirom na broj skupina lijekova u terapiji dijabetesa (peroralni antihyperglikemici i inzulini)

\* Pearsonov koeficijent linearne korelacije

Analizirani su i podaci o obavljenim mjerenjima, pretragama i pregledima u zadnjih godinu dana koji su relevantni za kontrolu šećerne bolesti. Tako je u posljednjih godinu dana pregled kod izabranog liječnika obavilo 82,72% ispitanika obuhvaćenih istraživanjem. Zabilježene rezultate mjerenja arterijskog tlaka ima njih 50,62%, a kod njih 58,02% određen je udio glikiranog hemoglobina. Zabilježen pregled stopala u posljednjih godinu dana ima samo 3,7% ispitanika, a određen omjer albumina i kreatinina (ACR) njih svega 2,47%. Detaljan prikaz obavljenosti mjerenja, pretraga i pregleda koji se smatraju važnima u kontroli šećerne bolesti tipa 2 prikazani su u **Tablici 7**.

**Tablica 7.** Udio obavljenih pregleda i pretraga u zadnjih godinu dana u ispitivanoj populaciji

<b>Parametar</b>	<b>Obavljeno u posljednjih godinu dana</b>	<b>Nije obavljeno u posljednjih godinu dana</b>
Pregled kod liječnika opće/obiteljske medicine (% ,N)	82,72% (N=67)	17,28% (N=14)
Mjerenje arterijskog tlaka (% ,N)	50,62% (N=41)	49,38% (N=40)
Mjerenje glukoze u krvi (% ,N)	70,37% (N=57)	29,63% (N=24)
Mjerenje HbA1c (% ,N)	58,02% (N=47)	41,98% (N=34)
Mjerenje visine i težine (% ,N)	24,69% (N=20)	75,31% (N=61)
Mjerenje struka i bokova (% ,N)	14,81% (N=12)	85,19% (N=69)
Mjerenje ACR-a (% ,N)	2,47% (N=2)	97,53% (N=79)
Pregled stopala (% , N)	3,70% (N=3)	96,30% (N=78)
Izrada lipidograma (% ,N)	58,02% (N=47)	41,98% (N=34)

Podatci su prikazani kao udio ispitanika i ukupan broj ispitanika s obavljenim, odnosno neobavljenim pretragama i pregledima u posljednjih godinu dana

**HbA1c** - glikirani hemoglobin

**ACR**- omjer albumina i kreatinina (*engl. Albumin-to-Creatinine Ratio*)

Učestalost kroničnih komplikacija ne razlikuje se statistički značajno s obzirom na broj osiguranika ordinacije. Međutim, u ordinacijama s manje od 1700 osiguranika ipak je nešto više ispitanika pregledano u zadnjih godinu dana, premda bez statistički značajne razlike ( $P=0,631$ ). Također, u ordinacijama s manje od 1700 osiguranika ostvaren je statistički značajno veći broj kontakata i konzultacija zbog dijabetesa u posljednjih godinu dana ( $P=0,014$ ). Navedeni podaci prikazani su u **Tablici 8**.

**Tablica 8.** Usporedba parametara ispitivane populacije s obzirom na veličinu tima

Parametar	Liječnički tim s manje od 1700 osiguranika (N = 48)	Liječnički tim s više od 1700 osiguranika (N = 33)	P*
Ispitanici s kroničnim komplikacijama (%N)	47,92% (N=23)	51,52% (N=17)	0,930
Pregledani kod liječnika opće/obiteljske medicine u zadnjih godinu dana (%N)	85,42% (N=41)	78,79% (N=26)	0,631
Broj kontakata i konzultacija zbog DM tipa 2 u zadnjih godinu dana	12,31 ± 6,33	8,73 ± 6,28	<b>0,014</b>

Podatci su prikazani kao udio ispitanika i ukupan broj ispitanika prema veličini tima za prva dva parametra te kao srednja vrijednost ± SD za treći parametar

\*hi-kvadrat test za usporedbu distribucije prva dva parametra i t-test usporedbe distribucije prema veličini liječničkog tima za treći parametar

**DM** - dijabetes melitus



## **5. RASPRAVA**

U ovom istraživanju ispitivala se kvaliteta kontrole šećerne bolesti tipa 2 i pojavnost kroničnih komplikacija bolesti u ordinacijama opće/obiteljske medicine Doma zdravlja Splitsko-dalmatinske županije, na području grada Splita. Dobra kontrola šećerne bolesti tipa 2 preduvjet je sprječavanju i odgađanju razvoja kroničnih komplikacija ove bolesti (47).

Naše istraživanje obuhvatilo je 81 ispitanika, 39 žena i 42 muškarca, s dijagnosticiranom i liječenom šećernom bolesti tipa 2. Prosječno trajanje bolesti bilo je 9,2 godina. Pokazalo se da 49,38% ispitanika ima neku od kroničnih komplikacija bolesti. Kada taj podatak usporedimo s rezultatima sličnih istraživanja, možemo uvidjeti kako je on približno sličan. Tako, na primjer, u istraživanju koje je obuhvatilo 449 timova obiteljske/opće medicine diljem Hrvatske, taj je broj iznosio 41,92% (48). Nadalje, istraživanje provedeno među gradskim stanovništvom Narodne republike Kine pokazalo je da učestalost kroničnih komplikacija šećerne bolesti tipa 2 iznosi 52,0% (49). Međutim, važno je naglasiti kako, bez obzira na velik broj oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, nema mnogo sveobuhvatnih istraživanja na svjetskoj razini koja su određivala ukupnu učestalost kroničnih komplikacija (24).

Makrovaskularne komplikacije u našem istraživanju imalo je 29,62% ispitanika. Slični rezultati dobiveni su istraživanjem provedenom na 15 922 pacijenata gdje je utvrđeno da prosječna učestalost makrovaskularnih komplikacija u Europi iznosi 26,7% (50). U našem istraživanju najučestalija makrovaskularna komplikacija bila je koronarna bolest srca, koju je imalo 23,45% pacijenata. Sukladno podacima istraživanja provedenih u Europi i Hrvatskoj, koronarna bolest srca također je bila najčešća makrovaskularna komplikacija, iako s manjom učestalosti (48, 50). Naime, u istraživanju na europskoj razini koronarnu bolest srca kao makrovaskularnu komplikaciju imalo je 18,1% pacijenata (50). U istraživanju provedenom u Hrvatskoj učestalost koronarne bolesti srca bila je 17,2% (48). Također, u istraživanju provedenom u Kini dokazana je učestalost koronarne bolesti srca kao komplikacije dijabetesa kod 30,1% ispitanika. Navedene razlike ukazuju na različitu pojavnost s obzirom na regionalnu i svjetsku razinu (49).

Smatra se da su socioekonomski uvjeti značajan čimbenik nastanka upravo ove komplikacije. Stoga, bez obzira na porast broja oboljelih od dijabetesa u svijetu, napretkom liječenja i boljom kontrolom bolesti, u nekim državama odgođena je ili spriječena pojava ove kronične komplikacije, pa je udio dijabetičara s dijagnozom koronarne bolesti srca niži (24).

Razvijene mikrovaskularne komplikacije zabilježene su kod 23,45% ispitanika. U istraživanju učestalosti komplikacija na području europskih država 23,5% ispitanika imalo je

razvijene mikrovaskularne komplikacije. Ti podatci Europu stavljaju na prvo mjesto po broju dijagnosticiranih pacijenata s mikrovaskularnim komplikacijama, u usporedbi s ostatkom svijeta (50).

Dijabetičku retinopatiju zabilježili smo kod 9,87% ispitanika, sa statistički značajno većom učestalosti kod muškaraca ( $P=0,031$ ). U pregledu koji je objedinio podatke do sad provedenih istraživanja, obuhvativši tako velik broj svjetskih država, utvrđena je pojavnost dijabetičke retinopatije u 27,24% pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2. Među tom populacijom njih 3,4% imalo je proliferativni oblik bolesti, bez razlike među spolovima (51). U istraživanju koje je provedeno u Hrvatskoj navodi se učestalost dijabetičke retinopatije od 12,6%. Rezultati tog istraživanja, također, ukazuju na to da jedan dio ispitanika ima simptome dijabetičke retinopatije, ali ne i postavljenu dijagnozu (48). Ovo sve govori u prilog činjenici da se u Hrvatskoj nedovoljno provodi probir i dijagnostika te da je sukladno tome broj oboljelih vjerojatno veći.

Dijabetičku nefropatiju zabilježili smo kod 6,17% naših ispitanika. Rezultati istraživanja na razini Europe pokazuju učestalost dijabetičke nefropatije u 7,4% ispitanika (50). Međutim, u studiji provedenoj u Kini, koja je obuhvatila 79 364 ispitanika s dijagnozom šećerne bolesti tipa 2, ovu komplikaciju imalo je 21,8% ispitanika (52). Rezultati hrvatskog istraživanja ukazuju na pojavnost dijabetičke nefropatije u iznosu od 5,6% (48). Prevalencija dijabetičke nefropatije kontinuirano raste te je važno na vrijeme postaviti dijagnozu i adekvatno ju liječiti, kako bi se preveniralo terminalne stadije kronične bubrežne bolesti (28).

Prema rezultatima našeg istraživanja, dijabetičku neuropatiju imalo je 9,87% ispitanika. Različite studije navode drugačije postotke učestalosti ove komplikacije. Tako studija provedena o učestalosti dijabetičke neuropatije među dijabetičarima tipa 2 u europskim državama navodi učestalost u iznosu od 9,4% (50). Studija provedena u Danskoj navodi učestalost od 13%, a istraživanje provedeno u Kini 17,8% (53, 49). Međutim, učestalost je bila znatno veća kad je kliničkim pregledom određivana učestalost dijabetičke neuropatije, a ne samo uvidom u medicinsku dokumentaciju. U jednom tako provedenom istraživanju učestalost u pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 iznosila je 45% (54). Ovo bi se moglo objasniti činjenicom da je 50% bolesnika s najčešćim oblikom dijabetičke neuropatije zapravo asimptomatsko (33). Istraživanje provedeno u Hrvatskoj navodi učestalost ove komplikacije od 32% u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 (48). Razliku među rezultatima našeg istraživanja i ovog, sveobuhvatnijeg, istraživanja provedenog također u Hrvatskoj, možemo objasniti manjim uzorkom ispitanika u našem istraživanju. Međutim, valja napomenuti kako je u našoj ispitivanoj

populaciji evidentiran pregled stopala u posljednjih godinu dana imalo samo 3,7% ispitanika. Kao što je prije napisano, velik broj oboljelih nema prisutnih simptoma, već se otkriva pregledom. Sve ovo ukazuje na važnost redovitih pregleda stopala u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 (33).

Usporedbom dijabetičara tipa 2 s kroničnim komplikacijama i onih bez, u našem istraživanju utvrdili smo kako su ispitanici s dokazanim kroničnim komplikacijama stariji, s prosječnom životnom dobi većom za 7 godina. Nadalje, utvrđena je pozitivna korelacija trajanja bolesti i pojave kroničnih komplikacija. Ovo je u skladu s prijašnjim saznanjima i provedenim istraživanjima. To jest, poznato je da dužim trajanjem bolesti raste i učestalost kroničnih komplikacija šećerne bolesti tipa 2 (32). U našem istraživanju ispitanici s komplikacijama imali su statistički značajno veće vrijednosti glukoze u plazmi natašte te veće vrijednosti HbA1c-a, ali bez statistički značajne razlike. Ovo je bitan podatak jer je poznato kako je dugotrajna hiperglikemija glavni rizični čimbenik u nastanku kroničnih komplikacija i stoga je važna dobra kontrola glikemije u šećernoj bolesti (27, 32, 47). Također, u ispitivanoj populaciji češće su komplikacije imali pušači i bivši pušači, naspram nepušača, iako bez dokazane statistički značajne razlike. I druga istraživanja utvrdila su da je pušenje čimbenik rizika za razvoj, ne samo šećerne bolesti, već i njenih kroničnih komplikacija, poglavito onih makrovaskularnih (55). Potrebno je savjetovati pušače o važnosti promjena životnih navika, kako bi se spriječila ili odgodila pojava kroničnih komplikacija dijabetesa i samim time produžilo trajanje i kvaliteta života (55). Zamijećeno je među našim ispitanicima i da češće komplikacije imaju pacijenti s 3 ili više propisanih skupina antidijabetika, u usporedbi s onima koji su na monoterapiji ili pak dvojnjoj terapiji. I u drugim istraživanjima uočena je povezanost upotrebe više lijekova u kontroli bolesti s većom pojavnosti kroničnih komplikacija (56). Objašnjenje vjerojatno leži u tome da je više linija terapije potrebno kod pacijenata s većim vrijednostima glikemije (56). Vrijedi još navesti kako su u našem istraživanju muškarci nešto češće imali kronične komplikacije, ali bez statistički značajne razlike. Ovo može biti uzrokovano time što muškarci imaju veći rizik za nastanak kardiovaskularnih komplikacija šećerne bolesti, kako je i potvrđeno istraživanjima (50, 57).

Naše istraživanje analiziralo je i udio obavljenih mjerenja, pretraga i pregleda neophodnih za dobro praćenje pacijenata i kontrolu šećerne bolesti tipa 2. To su postupci koje se preporuča obavljati svakih 6 mjeseci, odnosno svakih godinu dana. U istraživanju se razmatrao udio pacijenata s obavljenim mjerenjima, pretragama i pregledima u posljednjih godinu dana.

Jedna od najvažnijih pretraga u kontroli šećerne bolesti definitivno je udio glikiranog hemoglobina (HbA1c). ADA (engl. *American Diabetes Association*) preporučuje provoditi mjerenje HbA1c-a svakih 6 mjeseci u pacijenata s dobrom kontrolom bolesti te svakih 3 mjeseca u pacijentima kojima je mijenjana terapija ili ne postižu zadovoljavajuće vrijednosti glikemije (58). U posljednjih godinu dana 58,02% naših ispitanika imalo je određen udio glikiranog hemoglobina. U studiji provedenoj na području Europe oko 64% ukupne ispitivane populacije imalo je izmjeren udio HbA1c-a najmanje jednom u razdoblju od 6 mjeseci, s rasponom od 49% u Španjolskoj do 71% u Ujedinjenom Kraljevstvu. Autori ovog istraživanja zaključili su kako je povećanje broja pacijenata s izmjerenim udjelom glikiranog hemoglobina nužno za bolje ishode liječenja šećerne bolesti (47). Prema podacima Nacionalnog registra osoba sa šećernom bolešću, izmjeren HbA1c u Hrvatskoj u posljednjih godinu dana imalo je 79,23% pacijenata (59). Dakle, postoji potreba za većim obuhvatom pacijenata u mjerenju glikiranog hemoglobina na području provedbe našeg istraživanja.

Nadalje, u našoj studiji, izabranog liječnika u posljednjih godinu dana posjetilo je 82,72% pacijenata. Prosječni indeks tjelesne mase među ispitanicima (ITM) iznosio je 29,9, što je na granici pretilosti prvoga stupnja (60). Međutim, samo njih 24,69% imalo je izmjerene vrijednosti tjelesne visine i težine u posljednjih godinu dana. Također, prilikom fizikalnog pregleda trebalo bi češće mjeriti arterijski krvni tlak, koji je u posljednjih godinu dana imalo izmjeren 50,62% pacijenata te češće raditi pregled stopala, što je imalo obavljeno njih 3,7%. Sve ovo preporučeno je obaviti jednom godišnje, prvom prilikom kada pacijent posjeti svog liječnika opće/obiteljske medicine (11).

Također, u našem se istraživanju razmatrala razlika u kontroli bolesti s obzirom na veličinu liječničkog tima. Pokazalo se kako u timovima s manje od 1700 osiguranika pacijenti sa šećernom bolesti češće posjećuju odabranog liječnika opće/obiteljske medicine, ali bez statistički značajne razlike. Pacijenti koji pripadaju skrbi liječničkog tima s manje od 1700 osiguranika češće su ostvarivali kontakt s liječnikom u posljednjih godinu dana, s dokazanom statistički značajnom razlikom ( $P= 0,014$ ). I istraživanja u drugim državama ukazuju kako manji broj osiguranika po timu rezultira boljim praćenjem kroničnih pacijenata te formiranjem snažnijih i kvalitetnijih odnosa liječnik-pacijent (61, 62).

Prilikom izrade ovog rada postojala su i određena ograničenja. Na prvom je mjestu veličina uzorka od 81 ispitanika te mali broj obuhvaćenih ordinacija opće/obiteljske medicine. Nadalje, istraživanje je bilo presječnog ustroja, što otežava uočavanje uzročno-posljedičnih veza. Pošto je istraživanje provedeno uvidom u medicinsku dokumentaciju, otvorena je

moćnost veće učestalosti kroničnih komplikacija u pacijenata koji su bez zabilježene dijagnoze bolesti. Zato bi bilo potrebno provesti ovo istraživanje na većem broju ispitanika te pokušati prospektivnim pristupom uključiti i klinički pregled pacijenata, što je nužno za utvrđivanje stvarne prevalencije kroničnih komplikacija u pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Oboljeli od šećerne bolesti tipa 2 imaju visoku učestalost kroničnih komplikacija bolesti, u prosjeku svaki drugi oboljeli ima neku od kroničnih komplikacija
2. U našem istraživanju kronične komplikacije bile su nešto češće kod muškaraca, a makrovaskularne komplikacije bile su češće od mikrovaskularnih
3. Dužim trajanjem dijabetesa tipa 2 povećava se učestalost kroničnih komplikacija bolesti
4. Pacijenti s lošijom kontrolom glikemije češće imaju kronične komplikacije bolesti
5. Pušači i bivši pušači češće su imali kronične komplikacije bolesti u usporedbi s nepušačima
6. Pacijenti s kroničnim komplikacijama uzimaju više skupina lijekova za kontrolu šećerne bolesti tipa 2 u usporedbi s pacijentima bez kroničnih komplikacija
7. Među ispitanicima postojalo je nešto više od trećine pacijenata s dijabetesom tipa 2 koji nemaju izmjerenu vrijednost HbA1c-a u posljednjih godinu dana
8. Liječnici čiji timovi broje manje od 1700 osiguranika ostvaraju više kontakata i pregleda s pacijentima oboljelim od šećerne bolesti tipa 2 u usporedbi s većim timovima



## **7. POPIS LITERATURE**

1. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023). *Wien Klin Wochenschr.* 2023;135:7-17.
2. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D i sur. Classification and diagnosis of diabetes: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46:S19-S40.
3. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of type 2 diabetes - global burden of disease and forecasted trends. *J Epidemiol Glob Health.* 2020;10:107-11.
4. hzjz.hr [Internet]. Hrvatsko zavod za javno zdravstvo [pristupljeno 17. travnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provodenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/>
5. Kahn CR, Ferris HA, O'Neill BT. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. U: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig R, Rosen CJ. *Williams textbook of endocrinology.* 14. izdanje. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. str. 1350-4.
6. Dendup T, Feng X, Clingan S, Astell-Burt T. Environmental risk factors for developing type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15:78.
7. Rachdaoui N. Insulin: the friend and the foe in the development of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1770.
8. Kahn CR, Ferris HA, O'Neill BT. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. U: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig R, Rosen CJ. *Williams textbook of endocrinology.* 14. izdanje. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. str. 1354-60.
9. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB i sur. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020;21:6275.
10. Goyal R, Jialal I, Singhal M. Diabetes mellitus type 2 [Internet]. National Center for Biotechnology Information. StatPearls Publishing; 2023. [pristupljeno 2. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253>

11. Powers AC, Niswender KD, Evans-Molina C. Diabetes mellitus: diagnosis, classification, and pathophysiology U: Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, J Larry Jameson. Harrison's principles of internal medicine. 21. izdanje. New York: Mcgraw Hill; 2022. str. 3102-3.
12. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Med Clin North Am.* 2017;101:587-606.
13. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024;47:20-42.
14. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43:14-31.
15. Powers AC, Niswender KD, Evans-Molina C. Diabetes mellitus: diagnosis, classification, and pathophysiology U: Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, J Larry Jameson. Harrison's principles of internal medicine. 21. izdanje. New York: Mcgraw Hill; 2022. str. 3097.
16. Genuth SM, Palmer JP, Nathan DM. Classification and diagnosis of diabetes. U: Cowie CC, Casagrande SS, Menke A, Cissell MA, Eberhardt MS, Meigs JB i sur. *Diabetes in America.* 3. izdanje. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US); 2018.
17. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A practical review of C-peptide testing in diabetes. *Diabetes Ther.* 2017;8:475-87.
18. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L i sur. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes.* 2017;66:241-55.
19. The Royal Australian College of General Practitioners. Management of type 2 diabetes: A handbook for general practice. East Melbourne, Vic: RACGP; 2020.
20. Riddle MC i Ahmann AJ. Therapeutics of type 2 diabetes mellitus. U: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig R, Rosen CJ. *Williams textbook of endocrinology.* 14. izdanje. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020.
21. Forouhi NG. Embracing complexity: making sense of diet, nutrition, obesity and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2023;66:786-99.

22. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;4:55–64.
23. Powers AC, Fowler MJ, Rickles MR. Diabetes mellitus: management and therapies. U: Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, J Larry Jameson. *Harrison's principles of internal medicine*. 21. izdanje. New York: Mcgraw Hill; 2022.
24. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62:3-16.
25. Fung TH, Patel B, Wilmot EG, Amoaku WM. Diabetic retinopathy for the non-ophthalmologist. *Clin Med (Lond)*. 2022;22:112-6.
26. Wang W, Lo ACY. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci*. 2018;19:1816.
27. Powers AC, Stafford JM, Rickles MR. Diabetes mellitus: complications. U: Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, J Larry Jameson. *Harrison's principles of internal medicine*. 21. izdanje. New York: Mcgraw Hill; 2022.
28. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment. Bellini MI, editor. *Biomed Res Int*. 2021;2021:1–17.
29. Qi C, Mao X, Zhang Z, Wu H. Classification and differential diagnosis of diabetic nephropathy. *J Diabetes Res*. 2017;2017:1–7.
30. Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22:3–15.
31. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL i sur. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5:42.
32. Brownlee M, Aiello LP, Sun JK, Cooper ME, Feldman EL, Plutzky J i sur. Complications of diabetes mellitus U: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig R, Rosen CJ. *Williams textbook of endocrinology*. 14. izdanje. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020.
33. Pop-Busui R, Boulton A, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA i sur. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:136–54.

34. Antman EM, Loscalzo J. Ischemic heart disease U: Loscalzo J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's principles of internal medicine. 21. izdanje. New York: Mcgraw Hill; 2022.
35. Naito R, Miyauchi K. Coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Int Heart J.* 2017;58:475-80.
36. Onat A, Dönmez I, Karadeniz Y, Cakır H, Kaya A. Type-2 diabetes and coronary heart disease: common physiopathology, viewed from autoimmunity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2014;12:667-79.
37. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 10. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes 2022. *Diabetes Care.* 2022;45:144–74.
38. Yan F, Yan S, Wang J, Cui Y, Chen F, Fang F i sur. Association between triglyceride glucose index and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21:226.
39. Cerebrovascular disease [Internet]. Columbia Neurosurgery in New York City. 2021. [Pristupljeno 14. lipnja 2024.] Dostupno na: <https://www.neurosurgery.columbia.edu/patient-care/conditions/cerebrovascular-disease>
40. Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and stroke: epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes. *Am J Med Sci.* 2016;351:380-6.
41. Yew KS, Cheng EM. Diagnosis of acute stroke. *Am Fam Physician.* 2015;91:528-36.
42. Mikulik R, Wahlgren N. Treatment of acute stroke: an update. *J Intern Med.* 2015;278:145-65.
43. Sacco S, Foschi M, Ornello R, De Santis F, Pofi R, Romoli M. Prevention and treatment of ischaemic and haemorrhagic stroke in people with diabetes mellitus: a focus on glucose control and comorbidities. *Diabetologia.* 2024;67:1192-205.
44. American Diabetes Association; Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:3333–41.
45. Firnhaber JM, Powell CS. Lower extremity peripheral artery disease: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2019;99:362-9.

46. Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1411:153-65.
47. Liebl A, Mata M, Eschwège E. Evaluation of risk factors for development of complications in type II diabetes in Europe. *Diabetologia.* 2002;45:23–8.
48. Bralić Lang V. Klinička inercija liječnika obiteljske medicine u regulaciji glikemije oboljelih od šećerne bolesti tip 2 [Internet] [Disertacija]. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet Zagreb. 2015. [Pristupljeno 18. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:772458>
49. Liu Z, Fu C, Wang W, Xu B. Prevalence of chronic complications of type 2 diabetes mellitus in outpatients - a cross-sectional hospital based survey in urban China. *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8:62.
50. Kosiborod M, Gomes MB, Nicolucci A, Pocock S, Rathmann W, Shestakova MV i sur. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program). *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:150.
51. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T i sur. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012;35:556-64.
52. Zhang XX, Kong J, Yun K. Prevalence of diabetic nephropathy among patients with type 2 diabetes mellitus in china: a meta-analysis of observational studies. *J Diabetes Res.* 2020;2020:2315607.
53. Andersen ST, Witte DR, Dalsgaard EM, Andersen H, Nawroth P, Fleming T i sur. Risk factors for incident diabetic polyneuropathy in a cohort with screen-detected type 2 diabetes followed for 13 years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care.* 2018;41:1068-75.
54. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM i sur. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic neuropathy study. *Neurology.* 1993;43:817-24.
55. Śliwińska-Mossoń M, Milnerowicz H. The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. *Diab Vasc Dis Res.* 2017;14:265-76.

56. Noale M, Veronese N, Cavallo P, Pilotto A, Tiengo A, Crepaldi G i sur. Polypharmacy in elderly patients with type 2 diabetes receiving oral antidiabetic treatment. *Acta Diabetol.* 2016;53:323-30.
57. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender Differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Rev.* 2016;37:278-316.
58. ElSayed AN, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D i sur. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023;46:97–110.
59. Dimnjaković J, Poljičanin T. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću (CroDiab). Zbornik radova 15. simpozija Hrvatskog društva za medicinsku informatiku Rijeka, 25. i 26. studenoga 2021. 2021;51:51.
60. Apovian CM. Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden. *Am J Manag Care.* 2016;22:176-85.
61. Harrington C. Considerations for patient panel size. *Dela J Public Health.* 2022;8:154-7.
62. Campbell JL, Ramsay J, Green J. Practice size: impact on consultation length, workload, and patient assessment of care. *Br J Gen Pract.* 2001;51:644-50.

## **8. SAŽETAK**



**Cilj:** Glavni cilj ovog istraživanja bio je utvrditi učestalost kroničnih komplikacija šećerne bolesti tipa 2 u ambulantama opće i obiteljske medicine Doma zdravlja Splitsko-dalmatinske županije. Sporedni cilj istraživanja bio je ispitati kvalitetu kontrole šećerne bolesti tipa 2 u obuhvaćenoj populaciji.

**Ispitanici i postupci:** Istraživanje je provedeno u ambulantama opće/obiteljske medicine Doma zdravlja Splitsko-dalmatinske županije, na području grada Splita. Sastojalo se od 81 ispitanika s dijagnosticiranom i liječenom šećernom bolesti tipa 2, od toga 39 žena i 42 muškarca. Podatci su se prikupljali pomoću upitnika uvidom u medicinsku dokumentaciju pojedinog pacijenta. Također, upitnik je sadržavao i pitanja o sociodemografskim podacima o liječniku i ordinaciji. Za analizu podataka korišten je Microsoft Excel 2305 (Microsoft, Redmond, Washington, SAD).

**Rezultati:** Učestalost kroničnih komplikacija u ispitanjoj populaciji iznosila je 49,38% , a nešto češća učestalost primijećena je u muškaraca ( $P=0,059$ ). Makrovaskularne komplikacije imalo je njih 29,62%, a mikrovaskularne 23,45%. Najčešća kronična komplikacija bila je koronarna bolest srca, a najmanje pacijenata imalo je zabilježenu dijagnozu cerebrovaskularne bolesti. Pacijenti s kroničnim komplikacijama bolesti imali su statistički značajno veće vrijednosti glukoze u krvi ( $P=0,024$ ), duže trajanje bolesti ( $P<0,001$ ) i bili su starije životne dobi ( $P=0,003$ ). Također, pacijenti s kroničnim komplikacijama imali su veće vrijednosti HbA1c-a, ali bez statistički značajne razlike ( $P=0,100$ ). Pušači i bivši pušači, također su češće imali kronične komplikacije bolesti naspram nepušača, ali bez statistički značajne razlike ( $P=0,221$ ). Postojala je umjereno jaka, pozitivna korelacija između trajanja bolesti i pojave kroničnih komplikacija ( $r=0,364$ ) te slaba, pozitivna korelacija s brojem skupina lijekova u terapiji dijabetesa i pojavom kroničnih komplikacija bolesti ( $r=0,266$ ). Izmjeren udio HbA1c-a u posljednjih godinu dana imalo je 58,02% ispitanika, a liječnika je u istom vremenskom intervalu posjetilo njih 82,72%. Ispitanici koji pripadaju skrbi liječničkog tima s manje od 1700 osiguranika češće su ostvarivali kontakt s liječnikom u posljednjih godinu dana, s dokazanom statistički značajnom razlikom ( $P=0,014$ )

**Zaključak:** U pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 visoka je učestalost kroničnih komplikacija bolesti, svaki drugi pacijent imao je zabilježenu neku od kroničnih komplikacija. Rezultati istraživanja ukazuju na važnost prevencije i ranog otkrivanja kroničnih komplikacija šećerne bolesti tipa 2. Zbog nedostataka ovog istraživanja, poglavito zbog male veličine uzorka, potrebno je provesti opsežnija istraživanja kako bi se došlo do kvalitetnijih i pouzdanijih podataka o učestalosti kroničnih komplikacija na ovome području.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Prevalence of Chronic Complications in Patients with Type 2 Diabetes in General/Family Medicine Clinics of the Split-Dalmatia County Health Centre

**Objectives:** The main aim of this study was to determine the prevalence of chronic complications among patients with type 2 diabetes in Split-Dalmatia County. The secondary objective was to examine the quality of disease control among those patients.

**Subjects and Methods:** The research was conducted in general/family medicine clinics in Split-Dalmatia County. It consisted of 81 individuals, 39 women and 42 men, with diagnosed and treated diabetes type 2. The data were collected by filling out a questionnaire using medical history documentation. Also, the questionnaire offered information about socio-demographic data about the physicians and their clinic. For the statistical analysis, Microsoft Excel 2305 (Microsoft, Redmond, Washington, SAD) was used.

**Results:** The prevalence of chronic complications in our population was 49.38%, with it being somewhat higher in men ( $P=0.059$ ). Macrovascular complications were recorded in 29.62% of the individuals and microvascular in 23.45%. The most common chronic complication was coronary artery disease, and the least common was cerebrovascular disease. Patients with chronic complications had significantly higher blood glucose levels ( $P=0.024$ ), longer disease duration ( $P<0.001$ ) and were older in age ( $P=0.003$ ). Moreover, the patients with chronic complications also had higher levels of HbA1c, but without statistically significant difference ( $P=0.100$ ). Chronic complications were more often recorded in smokers and former smokers than in non-smokers, but also without statistically significant difference ( $P=0.221$ ). There was a moderate positive correlation between the duration of diabetes and occurrence of chronic complications ( $r=0.364$ ) and a weak positive correlation regarding the number of medications used for diabetes therapy ( $r=0.266$ ). Levels of HbA1c in the last year were recorded in 58.02% of the patients, while 82.72% of them had visited their doctor in the same period. Lastly, the patients whose physician had less than 1700 insured patients more often were able to make contact, with proven significant statistical difference ( $P=0.014$ ).

**Conclusion:** Patients with diabetes type 2 often have chronic complications. Every other patient in our study had one of the complications. The results of this study show the importance of the prevention and early detection of chronic complications in diabetes type 2 patients. Lastly, because of the limitations of our study, mainly the small sample size, it is required to conduct more extensive research on the prevalence of chronic complications in this area.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI:**

Ime i prezime: Ivan Jerebić

Datum rođenja: ██████████

Mjesto rođenja: ██████████

Državljanstvo: ██████████

Adresa stanovanja: ██████████

e-mail: ██████████

## **OBRAZOVANJE:**

2006.-2014. Osnovna škola Blato

2008.-2014. Osnova glazbena škola Blato

2014.-2018. III. gimnazija, Split

2018.-2024. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program Medicina

## **ZNANJA I VJEŠTINE:**

aktivno poznavanje talijanskog i engleskog jezika

## **11. DODATAK**

**Prilog 1. Upitnik**

**UPITNIK-prvi dio (ispuniti jednom)**

1. Spol doktora:
2. Životna dob doktora:
3. Broj osiguranika (Veličina tima):
4. Mjesto rada (Grad/Ruralno područje/Otok):
5. Specijalizacija OM(DA/NE):
6. Duljina rada u primarnoj zdravstvenoj zaštiti:
7. Duljina rada u ovoj ambulanti:

**UPITNIK-drugi dio**

8. Dob pacijenta:
9. Spol pacijenta:
10. Zaposlenje pacijenta:
11. Pušač (DA/NE/NE ZNAM):
12. Dijagnoza arterijske hipertenzije (DA/NE):
13. Datum postavljanja dijagnoze hipertenzije:
14. Dijagnoza dislipidemije (DA/NE)
15. Datum postavljanja dijagnoze dislipidemije:
16. Datum postavljanja dijagnoze DM:
17. Dijagnoza debljine (DA/NE):
18. Datum postavljanja dijagnoze prekomjerne težine:
19. Broj kontakta i konzultacija zbog DM u zadnjih godinu dana:

20. Datum zadnjeg redovnog godišnjeg pregleda dijabetičara:	
21. Datum zadnjeg mjerenja tlaka i upisati vrijednost:	
22. Datum zadnjeg mjerenja GUK i upisati vrijednost:	
23. Datum zadnjeg mjerenja HbA1c i upisati vrijednost:	
24. Datum zadnjeg mjerenja visine i težine i upisati vrijednost:	
25. Datum zadnjeg mjerenja struka i bokova, upisati vrijednost:	
26. Datum zadnjeg mjerenja ACI i upisati vrijednost:	
27. Datum zadnjeg pregleda stopala i upisati nalaz:	
28. Datum zadnjeg mjerenja uk. kolesterola i upisati nalaz:	
29. Datum zadnjeg mjerenja LDL i upisati nalaz:	
30. Datum zadnjeg mjerenja HDL i upisati nalaz:	
31. Datum zadnjeg mjerenja triglicerida i upisati nalaz:	
32. Kronična terapija (generički naziv lijeka, oblik i doza):	
33. Kronične komplikacije (DA/NE, navesti datum postavljanja dijagnoze)	
Koronarna bolest srca:	
Cerebrovaskularna bolest:	
Periferna vaskularna bolest:	
Dijabetička retinopatija:	
Dijabetička nefropatija:	
Dijabetička neuropatija:	