

# Distribucija masti i kronične komplikacije u pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2

---

**Damjanović, Natali**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*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:171:886776>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-30**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Natali Damjanović**

**DISTRIBUCIJA MASTI I KRONIČNE KOMPLIKACIJE U PACIJENATA SA**  
**ŠEĆERNOM BOLESTI TIPA 2**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Marino Vilović**

**Split, srpanj 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Natali Damjanović**

**DISTRIBUCIJA MASTI I KRONIČNE KOMPLIKACIJE U PACIJENATA SA**  
**ŠEĆERNOM BOLESTI TIP 2**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**Doc. dr. sc. Marino Vilović**

**Split, srpanj 2022.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Šećerna bolest tipa 2 .....	2
1.1.1. Klasifikacija bolesti.....	2
1.1.2. Epidemiologija .....	2
1.1.3. Patofiziologija i etiologija bolesti.....	6
1.1.4. Dijagnoza i probir bolesti.....	10
1.1.5. Liječenje bolesti.....	12
1.2. Distribucija masti.....	15
1.2.1. Pretilost.....	16
1.3. Kronične komplikacije.....	17
1.3.1. Dijabetička neuropatija.....	18
1.3.2. Dijabetička retinopatija .....	20
1.3.3. Dijabetička nefropatija .....	20
1.3.4. Kardiovaskularna bolest.....	22
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	24
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	26
3.1. Ispitanici.....	27
3.2. Postupci .....	27
3.2.1. Antropometrijska mjerenja i sastav tijela .....	27
3.2.2. Anketni upitnik .....	28
3.3. Statistička analiza .....	28
4. REZULTATI.....	29
5. RASPRAVA.....	38
6. ZAKLJUČCI .....	45
7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	47
8. SAŽETAK.....	58
9. SUMMARY.....	60

*Zahvaljujem od srca svome mentoru doc. dr. sc. Marinu Viloviću na strpljivosti, volji, susretljivosti i vremenu koje mi je pružio prilikom izrade ovoga rada.*

*Veliko hvala mojim roditeljima i bratu na svojoj ljubavi i podršci koju su mi pružili tijekom ovih šest mukotrpnih godina prepunih uspona, padova i nesanice, barem pola ove diplome je njihovo. (Tata, dobit ću licencu!) Hvala i mojim prijateljima koji su me bodrili sve ove godine, davali mi vjetar u leđa i tolerirali moj nedostatak vremena, a ponekad i živaca. Bez vas bi sve ovo bilo nepodnošljivo.*

*Na samome kraju, najveće hvala dragome Bogu na hrabrosti i snazi, na svakoj uslišanoj molitvi i na svakoj prijedenoj prepreci!*

## POPIS KRATICA

IFG – poremećena glukoza natašte, (engl. *Impaired Fasting Glucose*)

IGT – poremećena tolerancija glukoze, (engl. *Impaired Glucose Tolerance*)

HbA<sub>1c</sub> – glikirani hemoglobin A<sub>1c</sub>

HDL – lipoprotein velike gustoće, (engl. *High-density Lipoprotein*)

LDL – lipoprotein niske gustoće, (engl. *Low-density Lipoprotein*)

OGTT – oralni test tolerancije glukoze, (engl. *Oral Glucose Tolerance Test*)

NPH – (engl. *Neutral Protamine Hagedorn*)

ITM – indeks tjelesne mase

WHR – omjer opsega struka i bokova, (engl. *Waist-to-Hip Ratio*)

DSPN – distalna simetrična polineuropatija, (engl. *Distal Symmetric Polyneuropathy*)

CAN – kardiovaskularna autonomna neuropatija, (engl. *Cardiovascular Autonomic Neuropathy*)

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove, (engl. *U.S. Food and Drug Administration*)

OCT – optička koherentna tomografija, (engl. *Optical Coherence Tomography*)

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

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

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

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

CABG – ugradnja premosnice koronarne arterije, aortokoronarno premoštenje, (engl. *Coronary Artery Bypass Graft*)

IDF – Međunarodna dijabetička federacija, (engl. *International Diabetes Federation*)

## **1. UVOD**

## 1.1. Šećerna bolest tipa 2

Šećerna bolest je općeniti pojam za heterogene poremećaje metabolizma za koje je značajan opći nalaz kronične hiperglikemije. Uzrok je oslabljeno lučenje inzulina ili oslabljeno djelovanje inzulina, ili pak oboje (1).

### 1.1.1. Klasifikacija bolesti

Dijelimo je na nekoliko tipova i podtipova. Šećerna bolest tipa 1 karakterizirana je uništenjem  $\beta$  stanica gušterače što dovodi do potpunog manjka inzulina. Obično je posljedica djelovanja imunoloških mehanizama. Kao podtip tipa 1 navodi se i latentna autoimuna šećerna bolest u odraslih (engl. *latent autoimmune diabetes in adults, LADA*) (1).

Šećerna bolest tipa 2 ima raspon od predominantne inzulinske rezistencije s relativnom inzulinskom deficijencijom do prevladavajućeg neispravnog izlučivanja inzulina s inzulinskom rezistencijom. Često je povezana s metaboličkim sindromom (1).

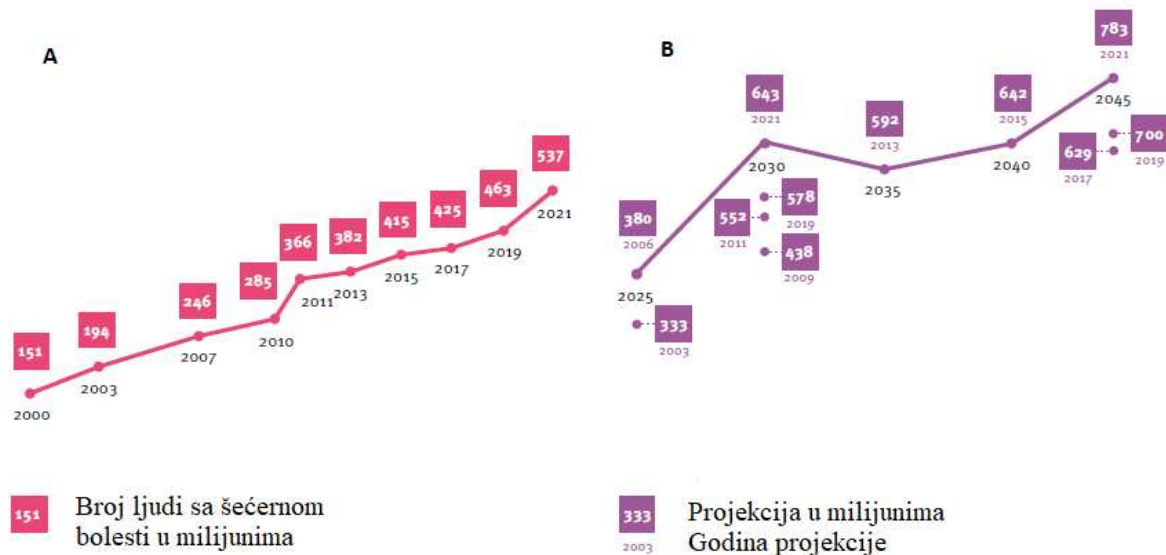
Postoje i drugi specifični oblici šećerne bolesti. Ona može biti posljedica bolesti egzokrine funkcije gušterače kao što su pankreatitis, cistična fibroza i hemokromatoza, zatim endokrinopatija kao što su Cushingov sindrom, akromegalija i feokromocitom. Može biti uzrokovana lijekovima, primjerice glukokortikoidima, neurolepticima, interferonom alfa ili pentamidinom te genetskim poremećajima funkcije  $\beta$  stanica gušterače (engl. *maturity onset diabetes of the young, MODY*), genetskim poremećajima inzulinskog djelovanja i infekcija. Postoje i rijetki oblici autoimuno posredovanih šećernih bolesti (1). Gestacijska šećerna bolest definira se kao intolerancija glukoze koja se prvi put pojavila ili je prvi put dijagnosticirana tijekom trudnoće (1).

### 1.1.2. Epidemiologija

Šećerna bolest tipa 2 je jedno od najbrže rastućih globalnih zdravstvenih pitanja 21. stoljeća. Najčešći je tip šećerne bolesti i čini 90% svih slučajeva. U 2021. godini procijenjeno je da 536,6 milijuna ljudi u 144 države svijeta ima šećernu bolest tipa 2, s prevalencijom od 10,5%, a predviđa se da će taj broj doseći vrijednost od 643 milijuna (11,3%) do 2030. godine



te 783 milijuna (12,2%) do 2045. godine (**Slika 1A. i 1B.**) (2). Dodatno, procijenjeno je da je 2021. godine 541 milijun ljudi (10,6%) u dobi od 20 do 79 godina imalo poremećenu toleranciju glukoze (engl. *impaired glucose tolerance, IGT*), 319 milijuna ljudi (6,2%) je imalo poremećenu glukozu natašte (engl. *impaired fasting glucose, IFG*) te je 6,7 milijuna ljudi preminulo od posljedica šećerne bolesti u istoj godini, ili 12,2% svih smrti (2, 3).



**Slika 1.** Globalna prevalencija šećerne bolesti: a) procjene globalne prevalencije šećerne bolesti u dobnoj skupini od 20 do 79 godina (u milijunima) i b) projekcije globalne prevalencije šećerne bolesti u dobnoj skupini od 20 do 79 godina (u milijunima).

Preuzeto i prilagođeno iz: International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 10. izdanje. Bruxelles: International Diabetes Federation; 2022. [citirano 20. travnja 2022.]. Dostupno na: <https://diabetesatlas.org/>

Najveći procijenjeni porast prevalencije broja oboljelih koji se očekuje do 2045. godine očekuje se u srednje razvijenim zemljama, s 10,8 na 13,1%. S druge strane, 94% porasta broja ljudi s ovom bolesti do 2045. godine očekuje se u srednje i nisko razvijenim zemljama gdje se i očekuje veći rast populacije (2).

Primijećen je porast prevalencije bolesti prema dobi. Prevalencija je najniža među odraslima u dobi od 20 do 24 godine, odnosno 2,2% u 2021. godini. Među odraslima u dobi od 75 do 79 godina prevalencija bolesti je 24%, a očekivan je porast na 24,7% u 2045. godini.

Starenje svjetske populacije dovest će do toga da će većina oboljelih biti u dobi od preko 60 godina (2).

Što se tiče spolne preraspodjele, žene imaju blago nižu prevalenciju od muškaraca, 10,2% u odnosu na 10,8%. U 2021. godini 17,7 milijuna muškaraca više nego žena je živjelo sa šećernom bolešću (2). Također, više ljudi sa šećernom bolešću živi u urbanim područjima, njih 360 milijuna (12,1%), nego u ruralnim područjima, njih 176,6 milijuna (8,3%). Očekuje se porast oboljelih u urbanim područjima u budućnosti kao posljedica globalne urbanizacije (13,9% 2045. godine) (2). Područje Bliskog Istoka i Sjeverne Afrike ima najvišu usporednu prevalenciju bolesti od 18,1% u dobi od 20 do 79 godina (u odnosu na svjetsku populaciju). Afrika ima najnižu usporednu prevalenciju od 5,3% što se djelomično pripisuje niskom stupnju urbanizacije te niskoj prevalenciji prekomjerne tjelesne težine i pretilosti u toj regiji (2).

Zemlje s najvećim brojem oboljelih od šećerne bolesti u dobi od 20 do 79 godina u 2021. godini su Kina sa 140,9 milijuna, Indija sa 74,2 milijuna i Pakistan sa 33 milijuna oboljelih (2). Zabrinjavajuća je i činjenica da je stalno povišen postotak bolesnika koji imaju nedijagnosticiranu šećernu bolest što je najizraženije kod šećerne bolesti tipa 2. U 2021. godini gotovo 1 od 2 oboljela (44,7%; 239,7 milijuna) u dobi od 20 do 79 godina nisu bili svjesni svoje bolesti. Većina slučajeva potječe iz nisko i srednje razvijenih zemalja, no čak i u visoko razvijenim zemljama gotovo trećina bolesnika (28,8%) nema dijagnozu (2). To dovodi do potrebe za žurnim poboljšanjem dijagnostičkih resursa te omogućavanjem prikladne i pravovremene skrbi za sve bolesnike što je ranije moguće kako bi se spriječile komplikacije šećerne bolesti i smrtni ishodi te kako bi se smanjio financijski teret kojeg nose zdravstveni sustavi (4).

Potrebno je naglasiti da porast prevalencije ne znači nužno da se povećava i rizik od razvoja šećerne bolesti. Prevalencija se može povećati samo zato što oboljeli od šećerne bolesti primaju bolju zdravstvenu skrb i žive duže. Zbog toga je važno pratiti i incidenciju bolesti koja se definira kao stopa pri kojoj se javljaju novi slučajevi šećerne bolesti u populaciji u određenom vremenskom razdoblju (2). Većina studija iz jednog od sustavnih pregleda pokazala je da se incidencija šećerne bolesti povećavala od 1990-ih do sredine 2000-ih godina u 66% populacija, dok je u razdoblju od 2006. do 2014. godine bila stabilna ili padala u 66% populacije (5). Dodatno, proširena studija iz kolovoza 2020. godine za razdoblje od 2006. do 2017. godine je pokazala da je 71% od 45 obrađenih populacija pokazalo stabilnu ili padajuću incidenciju (2). Analiza podataka nekoliko država pokazala je godišnji pad incidencije od -1,1% do -10,8% nakon 2010. godine. Treba naglasiti i da nije bilo podataka za niskorazvijene zemlje što znači

da se ovi podaci odnose na visoko i srednje razvijene zemlje te da se odnose samo na dijagnosticiranu šećernu bolest (6).

Postoje etničke varijacije incidencije i prevalencije šećerne bolesti tipa 2 u djece. Populacije s visokom incidencijom i prevalencijom u mladosti imaju i viši rizik od obolijevanja među odraslima. Najniža incidencija pronađena je među bijelom rasom koja nije latinoameričkog podrijetla u SAD-u i Europi (7, 8) dok je najviša kod domorodačkog stanovništva Kanade, SAD-a i Australije te Afroamerikanaca (9-12). Prevalencija prati incidenciju. Pokazano je i da, unatoč pretilosti kao najvažnijem čimbeniku rizika, neke populacije s niskom prevalencijom dječje pretilosti imaju visoku prevalenciju šećerne bolesti tipa 2 (13, 14). U zemljama koje prate trend bolesti, zabilježen je porast incidencije s većim porastom kod stanovništva koje nije bijele rase (7, 9, 11, 12). Uzrocima ovog porasta smatraju se multifaktorijalni rizici, uključujući porast pretilosti u dječjoj dobi, promjene u prehrani i tjelesnoj aktivnosti, majčinoj pretilosti i šećernoj bolesti te drugi još nepoznati čimbenici. Incidencija je jako niska u djece prije puberteta, ali raste postupno u pubertetu te je viša kod djevojčica nego kod dječaka, što nije izraženo kod odraslih. Vjerojatni uzrok su hormonske promjene te inzulinska rezistencija povezani s pubertetom (13).

Procjenjuje se da je preko trećine (32,6%) svih umrlih od šećerne bolesti bilo u radnoj dobi, odnosno mlađi od 60 godina, što čini šećernu bolest uzrokom 11,8% svih smrti ljudi ispod 60 godina. Najviše umrlih od šećerne bolesti u dobi od 20 do 79 godina je u Zapadnom Pacifiku (2,3 milijuna), zatim u Europi (1,1 milijun), dok je najmanje umrlih u Srednjoj i Južnoj Americi (0,4 milijuna) (2).

Procijenjeno je da se svake godine potroši novca u vrijednosti od 966 milijardi američkih dolara na troškove vezane za oboljele od šećerne bolesti u dobi od 20 do 79 godina, što predstavlja porast troškova za 316% u 15 godina. Dio porasta se može pripisati boljoj kvaliteti podataka. Očekuje se daljnji porast na procijenjenih 1,03 trilijuna do 2030. godine te 1,05 trilijuna američkih dolara do 2045. godine (2). Sjeverna Amerika s Karibima ima uvjerljivo najviše troškove od svih regija i smatra se da čine 42,9% ukupnih troškova vezanih za šećernu bolest u 2021. godini. Idući su područje Zapadnoga Pacifika s 25% i Europe s 19,6% ukupnih troškova vezanih za šećernu bolest. Sam SAD godišnje utroši 379,5 milijardi dolara na ovu bolest (2). 2017. godine procijenjeno je da SAD potroši 327 milijardi dolara na dijagnosticiranu šećernu bolest, od toga 237 milijardi na izravne medicinske troškove, a 90 milijardi dolara na smanjenu produktivnost pod koju se podrazumijeva odsutnost s posla, smanjena poslovna produktivnost, smanjena produktivnost onih koji ne rade te nemogućnost rada zbog smanjene

sposobnosti povezane s bolešću. Također, oboljeli od šećerne bolesti prosječno stvori približno 2,3 puta više troškova nego što bi ih stvorio da nema šećernu bolest (4).

### 1.1.3. Patofiziologija i etiologija bolesti

Glukoza se smatra najvažnijim energijskim izvorom za metaboličke potrebe organizma te glavnim energijskim izvorom za mozak. Jedino uz nju je moguće skladno korištenje masnih kiselina i ketonskih tijela. Ona može biti pohranjena u tijelu u obliku glikogena, a koncentracija glukoze u plazmi zdravih ljudi kreće se u rasponu od 3,5 do 5,5 mmol/L (15). Ona ovisi o ravnoteži procesa koji omogućuju njezin ulazak u plazmu i izlazak iz nje. U te procese se ubrajaju apsorpcija iz crijeva, glikogenoliza i glukoneogeneza u jetri koji povećavaju koncentraciju glukoze u plazmi, te iskorištavanje glukoze radi oksidacije u stanicama, glikogeneza i lipogeneza koji snižavaju koncentraciju glukoze u plazmi. Poremećaj ravnoteže ovih procesa dovodi do hiperglikemije ili hipoglikemije (15).

Mozak, eritrociti, mrežnica i zametni epitel koriste se isključivo glukozom za razliku od ostalih vrsta tkiva. Mozak se može prilagoditi na iskorištavanje ketona samo u uvjetima dugotrajnog gladovanja zbog čega je važno održavati optimalne vrijednosti koncentracije glukoze u plazmi (15). To je regulirano izmjenom na razini stanica jer je apsorpcija iz probavnog sustava nestalna, a gubitak nepromijenjene glukoze iz organizma zanemariv. Ovu izmjenu reguliraju inzulin s hipoglikemičnim učinkom i njegovi antagonisti katekolamini, glukokortikoidi, glukagon i hormon rasta s hiperglikemičnim učinkom (15). Uz inzulin i njemu antagonističke hormone, ulogu regulatora homeostaze glukoze imaju i živčani impulsi te metabolički signali. Organi koji reguliraju glukozu i lipide komuniciraju živčanim i humoralnim mehanizmima s masnim tkivom i mišićima proizvodeći adipokine, miokine i metabolite koji djeluju na jetrenu funkciju. U stanju gladovanja, uz nisku razinu glukoze, glukagon ima važnu ulogu potičući glukoneogenezu i glikogenolizu te smanjuje iskorištavanje glukoze u perifernim tkivima. Povišen je u šećernoj bolesti te navedenim mehanizmima dodatno povećava jetrenu proizvodnju glukoze unatoč hiperglikemiji (16).

Inzulin je izrazito anabolički hormon koji usklađuje anaboličke funkcije svih tkiva (15). Proizvode ga  $\beta$  stanice gušterače. Nastaje proteolizom prekursora preproinzulina u proinzulin, zatim cijepanjem proinzulina u molekule C-peptida i inzulina. C-peptid služi kao marker izlučivanja inzulina i razlikuje endogeni od egzogenog izvora inzulina u procjeni hipoglikemije.

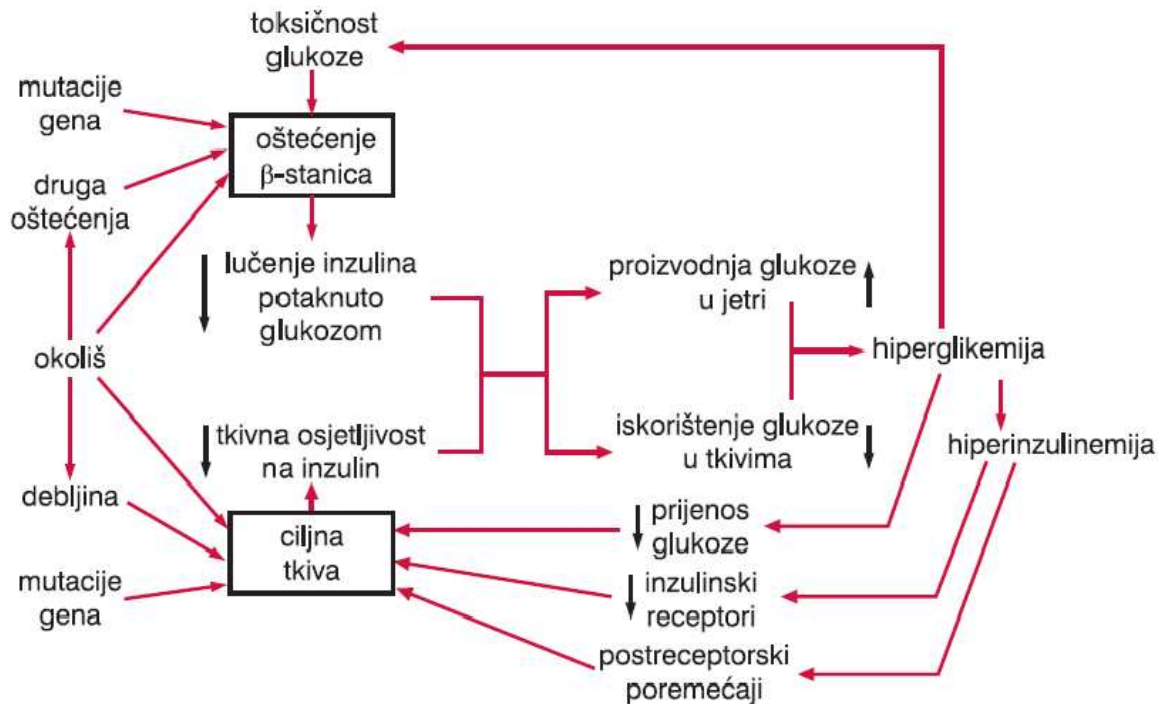
Inzulin se ispušta pulsatilno, u malim izljevima svakih 10 minuta. Uz glukozu postoji mnogo dodatnih unutarstaničnih metaboličkih putova i izvanstaničnih hormonskih signala koji amplificiraju glukozom stimuliranu sekreciju inzulina (16). Uz nabrojane mehanizme inkretinski hormoni, u koje ubrajamo GLP-1 hormon i GIP hormon koje luče neuroendokrine stanice gastrointestinalnog trakta, vežu se na  $\beta$  stanice i tako stimuliraju sekreciju inzulina te koče lučenje i sekreciju glukagona. Važni su zbog terapijskog korištenja inkretinskih analoga (16). Inzulin ubrzava prijenos glukoze kroz membrane stanica tkiva osjetljivih na inzulin, potiče glikogenezu u jetri i mišićima te lipogenezu u jetri i masnom tkivu. On potiče i transport aminokiselina u mišiće i sintezu mišićnih bjelanjčevina. Sve ovo dovodi do stvaranja energijskih zaliha u organizmu. Nadalje, on koči kataboličke procese lipolizu, proteolizu i glikogenolizu (15).

Postoje stanja s normalnom ili čak povećanom koncentracijom inzulina uz istodobne znakove manjka njegovog učinka. Razlikujemo dvije skupine patoloških stanja – inzulinski manjak i inzulinsku neosjetljivost. Inzulinski manjak je više svojstven šećernoj bolesti tipa 1 dok je inzulinska neosjetljivost svojstvena šećernoj bolesti tipa 2 (15). Inzulinska neosjetljivost ili rezistencija obuhvaća različite poremećaje koji uzrokuju smanjeni biološki učinak inzulina, a očituju se kao smanjena osjetljivost ili kao smanjeni odgovor na inzulin. Kod prve se maksimalni učinak može postići primjenom znatno većih koncentracija inzulina od normalnih dok se kod drugog isto ne može postići ni najvećim koncentracijama (15).

Razlikujemo dva osnovna mehanizma nastanka neosjetljivosti tkiva, a to su pojava i djelovanje inzulinskih antagonista te oštećenje ciljnih tkiva. U inzulinske antagoniste ubrajamo već navedene katekolamine, glukokortikoide, hormon rasta i glukagon. Njihova hipersekrecija dovodi do inzulinske neosjetljivosti s posljedičnom hiperglikemijom koja povećava lučenje inzulina. Trajanjem procesa uz genetsku sklonost dolazi do iscrpljenja  $\beta$  stanica gušterače što trajno remeti metabolizam i dovodi do nastanka kliničke slike šećerne bolesti (15). Neki djeluju na razini receptora stanica perifernih tkiva smanjujući iskorištavanje glukoze u istima, dok drugi djeluju i na razini jetre i mišića poticajnim djelovanjem na proces glikogenolize, lipolize i glukoneogeneze. Postoje i nehormonski antagonisti inzulina kao što su inzulinska protutijela nastala davanjem egzogenog inzulina, protutijela na inzulinske receptore i povišena koncentracija slobodnih masnih kiselina u krvi. Oštećenja ciljnih tkiva obuhvaćaju oštećenja inzulinskih receptora i postreceptorska oštećenja. Kod potonjega, biološki učinak inzulina izostaje unatoč normalnom vezivanju inzulina za receptor (15).

Najčešća klinička stanja povezana s inzulinskom neosjetljivošću su šećerna bolest tipa 2, pretilost, metabolički sindrom, povećana koncentracija kontraregulacijskih hormona, inzulinska protutijela, trudnoća i ketoacidoza. Težina poremećaja ovisit će o sposobnosti  $\beta$  stanica da kompenziraju neosjetljivost povećanjem lučenja inzulina. Postoje inzulinske neosjetljivosti s normalnom tolerancijom glukoze i one sa slikom teške šećerne bolesti (15).

Kod šećerne bolesti tipa 2 radi se o neravnoteži između smanjene osjetljivosti na inzulinsko djelovanje s povećanjem proizvodnje glukoze u jetri i njezinim smanjenim iskorištenjem u tkivima, i smanjene sposobnosti  $\beta$  stanica da luče dostatno inzulina i tako održe homeostazu glukoze. U nastanku ove bolesti sudjeluju brojni čimbenici, bilo nasljedni ili stečeni. Nasljedna sklonost je uvjetovana mutacijama gena koje još uvijek nisu otkrivene i jasno povezane s bolesti, osim u slučaju bolesti koja se očituje u mlađoj dobi. Od stečenih štetnih čimbenika smatra se da su osobito važni prehrana i način života koji dovode do pretilosti. Pretilost povišenom koncentracijom slobodnih masnih kiselina te adipokina u krvi smanjuje tkivnu osjetljivost na inzulini i izaziva hiperinzulinemiju (**Slika 2.**) (15, 16). Šećerna bolest tipa 2 ima snažnu genetsku komponentu, podudarnost kod jednojajčanih blizanaca je 70 do 90%. Prisutnost bolesti kod jednog od roditelja općenito povećava rizik od obolijevanja, dok prisutnost bolesti u oba roditelja povećava rizik od obolijevanja na 40%. Bolest je poligenska i multifaktorijalna, a predisponirajući čimbenici su joj i unutarmaternalna okolina, kao i povišena ili snižena porođajna težina (17). Još uvijek nije poznato koji je primarni poremećaj uzrok, smanjena osjetljivost tkiva ili smanjena sekrecijska sposobnost  $\beta$  stanica, no većina istraživanja podupire tezu da inzulinska neosjetljivost prethodi poremećenoj inzulinskoj sekreciji, a šećerna bolest se javlja samo kada inzulinska sekrecija postane nedovoljna. Većina istraživanja bazira se na bolesnicima europskog podrijetla, no sve je jasnije da bolesnici drugih etničkih grupa imaju različitu patofiziologiju. Latinoamerikanci imaju češće inzulinsku neosjetljivost dok bolesnici Istočne i Južne Azije imaju veću učestalost disfunkcije  $\beta$  stanica gušterače, a oba poremećaja su prisutna u obje populacije (16).



**Slika 2.** Shematski prikaz patogeneze šećerne bolesti tipa 2.

Preuzeto iz: Gamulin S, Dusper B. Poremećaji metabolizma osnovnih tvari. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. Patofiziologija. 7. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 184.-188.

Početnom razdoblju bolesti svojstvena je hiperglikemija s hiperinzulinemijom dok je kasnije tipična hiperglikemija s hipoinzulinemijom. U pozadini je činjenica da hiperglikemija smanjuje prijenos glukoze u stanicu, a početna kompenzatorna hiperinzulinemija s vremenom smanjuje broj receptora za inzulini (engl. *down-regulation*) i učinkovitost postreceptorskih mehanizama (18). Time se još više smanjuje osjetljivost tkiva na inzulini. Istodobno dolazi do oštećenja i iscrpljenja β stanica što dovodi do smanjenog lučenja inzulina (15). Metabolizam glukoze nije oštećen kod inzulini neovisnih tkiva u šećernoj bolesti tipa 2 (16).

Postoje sindromi za čiju kliničku sliku je svojstvena inzulinska neosjetljivost. Sindrom koji se najčešće povezuje sa šećernom bolesti tipa 2 je metabolički sindrom ili sindrom inzulinske rezistencije ili sindrom X. Također je poznat sindrom teške inzulinske rezistencije koji se dijeli na tip A koji zahvaća mlade žene i tip B koji zahvaća žene srednjih godina. Karakteriziran je hiperandrogenizmom i slikom *acanthosis nigricans*. Sindrom policističnih jajnika ili PCOS je čest poremećaj koji u mladih djevojaka povećava rizik za šećernu bolest tipa 2 neovisno o pretilosti. U ovu skupinu sindroma spada i skupina poremećaja lipodistrofija, za

koju su značajni gubitak masnog tkiva i hipertrigliceridemija koje dovode do teške inzulinske rezistencije (16).

Rizični čimbenici šećerne bolesti tipa 2 su pozitivna obiteljska anamneza (roditelj ili prvi srodnik sa šećernom bolesti tipa 2), prekomjerna tjelesna težina ili pretilost, tjelesna neaktivnost, rasa ili etnička pripadnost, prethodno otkriveni IFG, IGT ili HbA<sub>1c</sub> od 5,7 do 6,4%, povijest gestacijske šećerne bolesti, hipertenzija, HDL <35 mg/dL (0,90 mmol/L) i/ili trigliceridi >250 mg/dL (2,82 mmol/L), sindrom policističnih jajnika ili *acanthosis nigricans* te povijest kardiovaskularnih bolesti (16).

#### 1.1.4. Dijagnoza i probir bolesti

Toleranciju glukoze čine homeostaza glukoze, poremećena homeostaza glukoze te šećerna bolest. Ona se može promatrati kroz glukozu natašte, odgovor na oralni glukozni test (OGTT, razina glukoze u plazmi dva sata nakon unosa 75 g glukoze otopljene u vodi) ili hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>, glikirani hemoglobin) (16).

Glukoza natašte <5,6 mmol/L (100 mg/dL), koncentracija glukoze u plazmi <7,9 mmol/L (140 mg/dL) nakon oralnog glukoznog testa (OGTT) i HbA<sub>1c</sub> <5,7% definiraju se kao normalna tolerancija glukoze. (16) Glukoza natašte definira se kao koncentracija glukoze nakon minimalno 8 sati gladovanja. (19) Međunarodni stručni odbor (engl. *International Expert Committee*), Europska udruga za proučavanje dijabetesa (engl. *European Association for the Study of Diabetes*) te Međunarodna dijabetička federacija (engl. *International Diabetes Federation*) ustanovili su kriterije dijagnosticiranja šećerne bolesti. U obzir su uzeli da se glukoza natašte, OGTT i HbA<sub>1c</sub> razlikuju među pojedincima te da se šećerna bolest definira kao razina glikemije pri kojoj se pojave za šećernu bolest specifične komplikacije (16).

Abnormalna homeostaza glukoze, predijabetes ili povišen rizik od šećerne bolesti definira se kao (19):

- glukoza natašte od 5,6 – 6,9 mmol/L (100 – 125 mg/dL) - IFG
- vrijednosti glukoze u plazmi dva sata nakon OGTT testa od 7,8 – 11 mmol/L (140 – 199 mg/dL) - IGT;
- HbA<sub>1c</sub> 5,7 – 6,4%.



Ne moraju svi navedeni kriteriji biti zastupljeni kod pojedinca, ali prisutnost svakog od njih povećava rizik od obolijevanja od šećerne bolesti tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti, te stoga ove osobe trebaju biti educirane o načinu smanjenja rizika i prevenciji bolesti (16).

Glukoza natašte  $\geq 7,0$  mmol/L (126 mg/dL), glukoza dva sata nakon OGTT testa  $\geq 11,1$  mmol/L (200 mg/dL) ili  $HbA_{1c} \geq 6,5\%$  kriteriji su za dijagnozu šećerne bolesti. Nasumična koncentracija glukoze u plazmi  $\geq 11,1$  mmol/L uz tipične simptome poput poliurije, polidipsije, polifagije te gubitka na težini dovoljni su za dijagnozu (16).

$HbA_{1c}$  i glukoza natašte smatraju se testovima koji su najprikladniji i na koje se najsigurnije osloniti kod asimptomatskih osoba (19). Važno je naglasiti i da rasa i etnička pripadnost, hemodijaliza, trudnoća, HIV liječenje, genetska podloga i anemija ili hemoglobinopatija utječu na razine  $HbA_{1c}$  i njegovu osjetljivost dok se OGTT ne radi rutinski u kliničkoj praksi osim kod trudnica i probira za gestacijski dijabetes (16, 19).  $HbA_{1c}$  ima prednost pred druga dva jer ne zahtijeva gladovanje, ima veću preanalitičku stabilnost i manje promjene zbog stresa, promjene u prehrani ili bolesti. Međutim, ove prednosti mogu biti zasjenjene manjom osjetljivošću testa pri zahtijevanim graničnim vrijednostima, višim troškom te ograničenom dostupnosti testa u određenim dijelovima svijeta. Sam test  $HbA_{1c}$  otkriva samo 30% slučajeva šećerne bolesti koje otkriju sva tri testa zajedno. Zbog toga su najbolji rezultati kombinacije sva tri dostupna testa (19).

Da bi se potvrdila dijagnoza, potrebna su dva abnormalna rezultata nekog od testova probira, iz istog ili različitih uzoraka. No ukoliko dva različita testa nisu podudarna, osoba se ne smatra oboljelom, npr. ako  $HbA_{1c}$  ulazi u kriterije bolesti, a glukoza natašte je u granicama referentnih vrijednosti. Potrebno je ponoviti testiranje (19).

Probir šećerne bolesti tipa 2 preporučuje se provoditi zbog velikog broja pojedinaca koji su asimptomatski i nesvjesni poremećaja. Epidemiološke studije pokazuju da oboljeli mogu biti asimptomatski i do 10 godina prije dijagnoze (16). Neki pojedinci imaju jednu ili više komplikacija specifičnih za šećernu bolest u vrijeme dijagnoze. Sve navedeno su razlozi zašto je probir ove bolesti neophodan, kao i činjenica da pravovremeno liječenje može promijeniti ishod bolesti (16). Američko udruženje za dijabetes preporučuje probir svih osoba preko 35 godina starosti svake tri godine, osoba bilo koje životne dobi s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilošću te onih koji imaju neki dodatni rizični faktor za šećernu bolest (19).

Učinkovitost primarne prevencije uglavnom se dokazala kod pojedinaca s IGT-om s ili bez povišene glukoze natašte, ali ne i za one s izoliranim IFG-om ili za one sa šećernom bolesti definiranom prema HbA<sub>1c</sub> kriterijima (20).

### **1.1.5. Liječenje bolesti**

Glavni ciljevi u liječenju šećerne bolesti su eliminirati simptome vezane za hiperglikemiju, smanjiti ili eliminirati dugoročne mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije te omogućiti bolesnicima normalan život koliko je to moguće. Da bi se ovo postiglo, važno je da liječnici za svakog bolesnika ponaosob odrede ciljnu vrijednost glukoze u plazmi. Simptomi hiperglikemije se obično povuku kada koncentracija glukoze u plazmi padne ispod 11,1 mmol/L (21). Ciljne vrijednosti glikemije prije obroka kreću se obično od 3,9 do 7,2 mmol/L, a postprandijalno <10 mmol/L, 1 – 2 sata nakon obroka (31). Najvažnije odrednice liječenja ove bolesti su edukacija pacijenata i prikladno farmakološko liječenje, te praćenje komplikacija bolesti (21).

#### **1.1.5.1. Način i stil života**

Promjenom životnog stila moguće je održavati glikemiju i na taj način izbjeći farmakološko liječenje što je dulje moguće. Većina oboljelih su pretili, te je zbog toga od najveće važnosti za održavanje glikemije smanjenje tjelesne težine smanjenim kalorijskim unosom hrane i povećanom fizičkom aktivnosti. Ne postoji posebna dijeta za bolesnike sa šećernom bolesti, već je svaka s uravnoteženom i zdravom prehranom dobra, a pokazano je da i najmanje smanjenje tjelesne težine, od samo 5 – 7%, često dovodi do brzog i dramatičnog pada glukoze u novonastale šećerne bolesti tipa 2 (22). Sve prethodno navedene mjere dovode do povećanja inzulinske osjetljivosti i utječu na smanjenje komorbiditeta kao što su hipertenzija, hiperlipidemija i dr. koji ubrzavaju progresiju bolesti. Potrebno je naglasiti i važnost psihološke pomoći u borbi s novom dijagnozom i tjeskobom i depresijom koje bolest donosi (21).

### 1.1.5.2. Farmakološko liječenje

Kod farmakološkog liječenja preporučuje se da pristup bude usmjeren na bolesnika (engl. *patient – centered approach*) kako bi se što bolje regulirala bolest. Za ispravno propisivanje terapije važno je procijeniti komorbiditete koje bolesnik ima, kao što su kardiovaskularna bolest i visoki rizik za istu, kronično zatajenje bubrega i srčano zatajenje, a zatim je potrebno odrediti rizik od nastanka hipoglikemije, učinke na tjelesnu masu, nuspojave, troškove te želje bolesnika (23, 24).

U skupine lijekova koji se koriste u liječenju ubrajamo: bigvanide (metformin), inzulinske sekretagoge sulfonilureje (glimepirid, glipizid, gliburid), meglitinide (nateglinid, repaglinid), tiazolidindione (pioglitazon, rosiglitazon), inhibitore  $\alpha$ -glukozidaze (akarboza, miglitol), inhibitore DPP-4 enzima (alogliptin, saksagliptin, linagliptin, sitagliptin), SGLT-2 inhibitore (ertugliflozin, dapagliflozin, kanagliflozin, empagliflozin) i agoniste GLP-1 receptora (eksenatid, dulaglutid, semaglutid, liraglutid, liksisenatid) (23).

Prva linija u liječenju šećerne bolesti tipa 2 bez obzira na većinu gore navedenih čimbenika uključuje metformin i sveobuhvatnu promjenu stila života koja se ordinira u vrijeme dijagnoze bolesti (23). Kombinacije lijekova dolaze u obzir u nekim posebnim okolnostima, primjerice u pojedinaca s povišenim rizikom od kardiovaskularnih i bubrežnih komplikacija. Metformin je učinkovit, siguran i jeftin lijek koji može smanjiti kardiovaskularni rizik i smrtnost (23). U usporedbi sa sulfonilurejom ima korisne učinke na vrijednost HbA<sub>1c</sub> (snižava ga za 1 – 2%), tjelesnu masu i smanjenje kardiovaskularne smrtnosti (23, 30). Glavna nuspojava metformina je gastrointestinalna intolerancija kao što su nadutost, abdominalna nelagodnost i proljev koje je moguće izbjeći titracijom doze. Uklanja se bubrežnim izlučivanjem, visoke vrijednosti u krvi se ponekad povezuju s laktacidozom, a može se sigurno koristiti u bolesnika s eGFR  $\geq$  30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (23, 30). Pokazano je da je korištenje metformina povezano s manjkom vitamina B12 i pogoršanjem simptoma neuropatije zbog čega bi bilo poželjno ordinirati periodično praćenje vrijednosti vitamina B12 u organizmu (25).

Drugi lijek se uvodi kada je HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  1,5% iznad ciljane vrijednosti. Inzulin ima prednost pred svim drugim lijekovima po učinkovitosti i stoga treba razmotriti davanje inzulina uz sve moguće kombinacije lijekova kada je hiperglikemija teška, pogotovo kada nastupe katabolička obilježja (23). Kriteriji za uključenje inzulina su: vrijednost glukoze u plazmi iznad 16,7 mmol/L ili HbA<sub>1c</sub> > 10%, prisutni simptomi hiperglikemije ili dokaz katabolizma (gubitak

težine). Kada se razriješi toksičnost glukoze, često je moguće vratiti se na prethodni režim liječenja i/ili ukidanje inzulina (23). Pokazano je da se bolesnici s nekontroliranom hiperglikemijom mogu uspješno liječiti i sulfonilurejom (26).

Nakon nekoliko godina monoterapije, progresijom bolesti obično je potrebno uvesti dodatne lijekove. Kako bi se jasno prikazali pozitivni i negativni učinci novih lijekova, obično se uvode kao dodatak metforminu. Kombinacija lijekova može se ordinirati i u samom početku (inicijalna) kada je HbA<sub>1c</sub> 1,5 – 2% iznad ciljane vrijednosti (27). Razlikuju se inicijalna kombinacija lijekova koja vrijedi samo za vidagliptin, DPP-4 inhibitor, zajedno s metforminom za bržu uspostavu kontrole glikemije, i kasnija kombinacija lijekova za duže održavanje normalnih vrijednosti glukoze u plazmi (27). Koji lijekovi će kasnije biti dodani ovisit će o komorbiditetima koje bolesnik ima, nuspojavama, podnošljivosti i cijeni lijeka. Meta-analize pokazuju da svaka nova skupina lijekova dodanih metforminu, a koji nisu inzulin, općenito snižavaju HbA<sub>1c</sub> za oko 0,7 do 1% (23).

Bolesnicima s utvrđenom aterosklerotskom kardiovaskularnom bolesti i visokim rizikom za istu, zatajenjem srca ili kroničnim bubrežnim zatajenjem preporučeno je uvesti SGLT-2 inhibitor ili agoniste GLP-1 receptora, neovisno o vrijednostima HbA<sub>1c</sub> i korištenju metformina (28). Za bolesnike koji nemaju prethodno navedene čimbenike rizika nije jasno utvrđeno koje lijekove treba naknadno uvesti. To ovisi o učinkovitosti lijeka, izbjegavanju nuspojava, cijeni lijeka i željama bolesnika. Isto vrijedi i za uvođenje trećeg lijeka u kombinaciju (23). U svim navedenim slučajevima je važno stalno provjeravanje učinkovitosti lijekova i ukoliko je potrebno, uvođenje promjena – novog lijeka, smanjenje, povećanje ili ukidanje doza dosadašnje terapije (23).

Kada je potrebna dodatna injekcijska snaga lijekova uz oralnu terapiju, ona se postiže bazalnim inzulinom ili agonistima GLP-1 receptora. Pokazano je da su agonisti GLP-1 receptora bolji u usporedbi s inzulinom jer imaju niži rizik od hipoglikemije i korisne učinke na tjelesnu masu, no i više gastrointestinalnih nuspojava i višu cijenu. Postižu bolji učinak i kad se dodaju inzulinu nego kada se terapija pojača samo inzulinom (23, 29). Većina bolesnika s vremenom zahtijeva inzulinsku terapiju. Potrebno je bolesnicima naglasiti progresivnost bolesti te važnost i korisnost inzulina za održavanje glikemijske kontrole, a pritom ih ne plašiti i prijetiti im inzulinskom terapijom radi bolje kontrole bolesti (23). Važno je naučiti ih samostalnoj titraciji doze prema praćenju vrijednosti glukoze (30).

Inzuline dijelimo na brzodjelujuće (aspart, glulizin, lispro i regularni), srednjedjelujuće, dugodjelujuće (detemir, glargin i NPH) i kombinacije (31). Započinje se s bazalnim inzulinom koji se može dodati oralnim lijekovima. Dozira se u ovisnosti o tjelesnoj masi i stupnju hiperglikemije. On smanjuje jetrenu proizvodnju glukoze te ograničava hiperglikemiju preko noći i između obroka. Dobar dio zahtijeva inzulin i prije obroka kao dodatak bazalnom inzulinu, tzv. prandijalni inzulin (23).

## 1.2. Distribucija masti

Distribucija masti je različita u muškaraca i žena, dok se stanje povećane mase masnog tkiva definira kao pretilost. Ona se ne smije definirati samo tjelesnom težinom, a najčešće korištena metoda za ocjenu pretilosti je indeks tjelesne mase, ITM (engl. *body mass index*, *BMI*), i on je jednak omjeru težine i visine<sup>2</sup> [kg/m<sup>2</sup>] (32).

Žene imaju više tjelesne masti od muškaraca uz isti ITM. Regionalna distribucija masti može biti ginoidna (u glutealnom i femoralnom području), kao što je u žena, te androidna (u središnjem i gornjem dijelu tijela) kakva je u muškaraca. Središnja ili visceralna pretilost neovisno je povezana s većim rizikom za metabolički sindrom, šećernu bolest, hiperandrogenizam kod žena i kardiovaskularne bolesti (32).

Druga antropometrijska metoda koja se najviše koristi za procjenu visceralne pretilosti je omjer opsega struka i opsega bokova (WHR). U žena je to omjer > 0,9, a u muškaraca >1. Osim ove dvije metode, za mjerenje sastava tijela može se koristiti još i denzitometrija, CT i MR te električna impedancija (32).

Bioelektrična impedancija je jednostavna, neinvazivna i relativno jeftina metoda. Prenosiva je zbog čega je pogodna za bilo koga (prenosivi uređaji u obliku vaga). Ona mjeri nekoliko parametara u ispitanika: masno tkivo, visceralnu mast, nemasnu tjelesnu masu, mišićnu masu od koje posebno skeletnu mišićnu masu, koštanu masu, tjelesnu vodu, impedanciju i bazalni metabolizam, te unutarstaničnu i izvanstaničnu vodu. Svi parametri iskazani su u kilogramima i postocima od ukupne tjelesne mase. Pokazalo se da je ova metoda poprilično precizna u zdravih osoba i bolesnika sa stabilnom ravnotežom vode i elektrolita, dok se kod ostalih, te u ljudi s ekstremno visokim ITM vrijednostima, ne preporučuje. Praćenje tjelesnog sastava u vremenu ovom metodom je moguće u pojedinaca s ITM-om od 16 do 34 kg/m<sup>2</sup> bez abnormalne hidracije, no uz opreznu interpretaciju (33).

### 1.2.1. Pretilost

U istraživanju provedenom od 2017. do 2020. godine, procijenjeno je da je prevalencija pretilosti u SAD-u u odraslih u dobi od 20 i više godina bila 41,9%, a teške pretilosti 9,2% (34). Značajno je narasla u posljednjih tridesetak godina, a prema podacima iz 2014. godine, prevalencija je bila viša u žena nego u muškaraca. Na razini svijeta, 2008. godine preko 200 milijuna muškaraca bilo je pretilo, te preko 300 milijuna žena, ili 11% odrasle svjetske populacije (32).

Etiologija pretilosti je posljedica prirodnih i genetskih faktora te socijalnih čimbenika i ekonomskih uvjeta. Porast prevalencije pripisuje se povećanom kalorijskom unosu te sedentarnom načinu života s manjkom tjelesne aktivnosti. Razlozi za povećan unos hrane bili bi njezin prehrambeni sastav, nedostatak spavanja i nepovoljna crijevna flora (32). Višak masnog tkiva uzrokovan je i poligenim čimbenicima i vjeruje se da je 30 - 50% varijabilnosti u ukupnim masnim skladištima genetski određeno. Mogući uzročnici su i sekundarne prirode kao što su hipotireoza, hipogonadizam, Cushingov sindrom i ozljeda hipotalamusa, te uzimanje određenih lijekova (32).

Masno tkivo sastoji se od masnih stanica ili adipocita koji mogu skladištiti mast te strome u kojoj se nalaze preadipociti i makrofazi. Masa tkiva se povećava nakupljanjem masnih kapljica u adipocitima ili pak povećanjem broja adipocita. Za pretilost je karakterističan i povećan broj infiltrirajućih makrofaga, zbog čega se može smatrati upalnim stanjem. Osim što je skladište masti, masno tkivo je i endokrini organ koji proizvodi veći broj hormona. U te hormone ubrajamo leptin, citokine kao to su TNF- $\alpha$  i IL-6, komplement i određene protrombotske čimbenike (32).

Pokazalo se da je u pretilosti snižen adiponektin, protein koji povećava inzulinsku osjetljivost, oksidaciju lipida i ima zaštitni učinak na krvne žile, dok su neki drugi proteini, poput RBP4 proteina, za koje se vjeruje da smanjuju inzulinsku osjetljivost, povišeni. Pretilost je popraćena i povećanim nakupljanjem masti u mišićima i jetri što dovodi do metaboličkih poremećaja (32). Sve to zajedno povećava rizik od drugih bolesti te što je stupanj pretilosti viši, tako raste i rizik komorbiditeta. U vrlo visoki apsolutni rizik ubrajaju se pojedinci s već ustanovljenom koronarnom bolesti, s prisutnošću drugih aterosklerotskih bolesti, šećerom bolesti tipa 2 te opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja (35, 36).

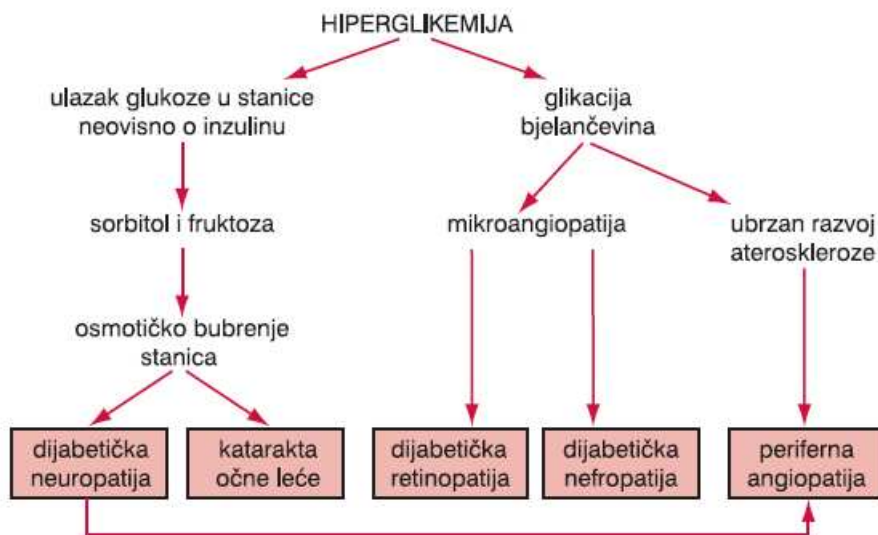
### 1.3. Kronične komplikacije

Komplikacije šećerne bolesti očituju se na mnogim organskim sustavima te su odgovorne za većinu morbiditeta i mortaliteta ove bolesti. Obično se ne pojave prije drugog desetljeća trajanja bolesti, a moguće ih je prevenirati ranom dijagnozom, prehranom, tjelesnom aktivnošću i agresivnom kontrolom glikemije (37).

Dijelimo ih na akutne i kronične. U najvažnije akutne komplikacije ubrajamo dijabetičku ketoacidozu karakterističnu za šećernu bolest tipa 1, i hiperglikemijsku hiperosmolarnu komu karakterističnu za šećernu bolest tipa 2 (38). U kronične komplikacije ubrajamo mikrovaskularne komplikacije (dijabetičku neuropatiju, nefropatiju, retinopatiju) i makrovaskularne kardiovaskularne incidente (koronarna srčana bolest, ishemijski moždani udar i periferna vaskularna bolest) te amputacije donjih ekstremiteta koje nastaju kombinacijom više čimbenika (38).

Postoje dva osnovna i najbolje proučena patofiziološka mehanizma kroničnih komplikacija. Prvi je ulazak glukoze u tkiva neovisna o inzulinu, a to su živčano tkivo, očna leća i eritrociti (38). Ovaj mehanizam se još naziva i sorbitolski put, budući da se unutar stanice nagomilavaju osmotski aktivni sorbitol i fruktoza i za sobom povlače vodu. Time remete funkciju stanice i dovode do njezinog oštećenja, a to sve ometa ulazak mioinozitola u stanicu koji je važan unutarstanični posrednik. Ovim mehanizmom primjerice nastaju dijabetička neuropatija i katarakta (38).

Drugi mehanizam nastanka komplikacija je povećana neenzimska glikacija bjelančevina kada se glukoza veže za bjelančevine bez utjecaja enzima. Time nastaju stabilno glicirane bjelančevine u stanicama neovisnim o inzulinu, na površini staničnih membrana, u međustaničnom prostoru i u krvotoku. To dovodi do poremećene aktivnosti enzima, vezanja regulacijskih molekula, križnog povezivanja bjelančevina, osjetljivosti na proteolizu, makromolekularnog prepoznavanja te endocitoze i imunogenosti (38, 39). Glikacija dovodi do ubranog razvoja ateroskleroze jer se glicirane bjelančevine plazme vežu na receptore na membranama endotela i monocita čime ih aktiviraju. Citokini koje proizvode potiču proliferaciju endotela kapilara. Ovaj mehanizam nastanka komplikacija se povezuje primjerice s dijabetičkom retinopatijom i nefropatijom kao mikroangiopatijama te perifernom angiopatijom kao posljedicom ubranog razvoja ateroskleroze (**Slika 3.**) (38).



**Slika 3.** Patogenetska uloga hiperglikemije u razvoju kroničnih degenerativnih promjena u šećernoj bolesti.

Preuzeto iz: Gamulin S, Dusper B. Poremećaji metabolizma osnovnih tvari. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. Patofiziologija. 7. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 190.-192.

Kao posljedica glikacije protumikrobnih bjelančevina neutrofila, potiskivanja kemotaksije i fagocitne aktivnosti leukocita hiperglikemijom te općenito smanjene otpornosti organizma, za šećernu bolest tipa 2 karakteristična je i povećana sklonost infekcijama (38).

### 1.3.1. Dijabetička neuropatija

Dijabetička neuropatija je najčešća kronična komplikacija šećerne bolesti (~50%) (40). Zahvaća različite dijelove živčanog sustava i prezentira se različitim kliničkim manifestacijama. Dijabetičari mogu imati izlječive neuropatije koje nisu posljedica šećerne bolesti, te je stoga važno isključiti šećernu bolest kao osnovni uzrok neuropatije (40). Najčešći i najviše istraživani oblici dijabetičke neuropatije su distalna simetrična polineuropatija (DSPN – 75% svih) te dijabetička autonomna neuropatija, od koje se posebno ističe kardiovaskularna autonomna neuropatija (CAN) (41-44). Osim kao polineuropatija, također se može prezentirati kao mononeuropatija i/ili radikulopatija odnosno poliradikulopatija. Prevalencija raste s glikemijom i trajanjem bolesti, a dodatni rizični čimbenici su povišen ITM i pušenje te



postojanje kardiovaskularnih bolesti. Dijagnoza se postavlja isključenjem drugih neuropatija (37).

Simptomi DSPN-a su gubitak osjeta i bol distalno, osjećaj trnjenja, tuposti, probadanja i žarenja, dok do 50% bolesnika nema nikakve simptome. Bol obično zahvaća donje udove, javlja se u mirovanju i najgora je po noći. Progresijom bolesti bol nestaje, ali ostaje deficit osjeta i mogući motorički poremećaji. Neuropatija se mora tražiti već u vrijeme dijagnoze bolesti jer je veliki čimbenik rizika za nastajanje ulceracija stopala i padova zbog živčane disfunkcije (37).

Autonomna neuropatija se može očitovati kroz nekoliko organskih sustava, primjerice kardiovaskularni, gastrointestinalni, genitourinarni, krvožilni i metabolički. Česta je hiperhidroza gornjih udova te anhidroza donjih udova. CAN se očituje smanjenom varijabilnosti srčane frekvencije, tahikardijom u mirovanju i ortostatskom hipotenzijom, dok je isto tako povezana i s pojavom kardiovaskularnih incidenata (37).

Dijabetička neuropatija je teško lječiva zbog čega je izrazito važna prevencija. Ona se postiže održavanjem glikemije u ranoj fazi bolesti za sprječavanje DSPN-a, te multifaktorijskim pristupom za sprječavanje CAN-a. Iako u tipu 1 šećerne bolesti kontrola glikemije ima veliki značaj, u tipu 2 šećerne bolesti je učinak prevencije na DSPN ipak mnogo manji (smanjenje relativnog rizika za 5–9%) (45, 46). Isto vrijedi i za CAN, međutim, multifaktorijski pristup uz promjenu načina života te kontrolu glikemije i kardiovaskularnog rizika smanjuje rizik od CAN-a za 60% (47, 48).

Provedene su četiri opsežne studije koje su uključivale intervencije u promjeni načina života. Promjene su uključivale ili samo tjelovježbu (nadgledani treninzi) ili miješano promjenu prehrane uz tjelovježbu. Jedna od njih pokazala je da tjelovježbom može doći do regeneracije živčanih vlakana kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 u odnosu na bolesnike koji su imali samo standardno liječenje. Također, dvije studije koje su uključivale promjenu prehrane nisu dale značajne rezultate (49-53).

Za liječenje boli u neuropatijama odobreno je korištenje duloksetina i pregabalina. I neki drugi lijekovi iz skupine analgetika mogu biti djelotvorni, no nisu odobreni od Američke Agencije za hranu i lijekove (engl. *U.S. Food and Drug Administration, FDA*) za ovu indikaciju. Teško je liječenje i prateće ortostatske hipotenzije, dok za tahikardiju u mirovanju u obzir dolazi terapija beta blokatorima (37).

### **1.3.2. Dijabetička retinopatija**

Dijabetička retinopatija je vodeći uzrok sljepoće u razvijenim zemljama u dobi od 20 do 74 godine te je utvrđeno da pacijenti sa šećernom bolesti imaju 25 puta veći rizik od sljepoće u odnosu na zdravu populaciju (54). Patofiziološku podlogu retinopatije čine značajan makularni edem i neovaskularizacija (37).

Dijelimo je na neproliferativnu i proliferativnu. Neproliferativna se javlja krajem prvog desetljeća bolesti ili početkom drugog desetljeća, a značajke su joj vaskularne mikroaneurizme, mrljasta krvarenja i točke poput pamuka. Ona može progredirati i u konačnici dovesti do retinalne ishemije. Neovaskularizacija kao odgovor na retinalnu hipoksemiju je glavna značajka proliferativne retinopatije. Krvne žile se stvaraju u blizini optičkog živca i/ili makule te su sklone rupturi. Ova sklonost vodi krvarenju unutar staklovine, fibrozi i ablaciji retine (37).

Iako svaka neproliferativna retinopatija ne progredira, što je teži stupanj, veća je vjerojatnost da će prijeći u proliferativnu unutar 5 godina, što nam pruža mogućnost rane detekcije i liječenja retinopatije (37). U čimbenike rizika ubrajaju se osim hiperglikemije i hipertenzija, nefropatija i dislipidemija (55-59). Kao i kod neuropatije, težina komplikacije ovisi o trajanju bolesti i kontroli glikemije (54). Smanjenjem HbA<sub>1c</sub> za 10% (npr. sa 10 na 9%, ili s 8 na 7,2%), smanjuje se rizik od progresije retinopatije za 43% (60).

Prvi oftalmološki fundoskopski pregled indiciran je već pri dijagnozi šećerne bolesti. Fluorescinska angiografija i OCT su korisni u otkrivanju makularnog edema kada bolest uznapreduje, ali najbolja metoda liječenja i dalje ostaje prevencija (37). Nadalje, važne su i kontrola glikemije, krvnog tlaka i vrijednosti lipida u serumu, a moguće je učiniti i profilaktičku lasersku fotokoagulaciju, a kada nastane makularni edem, može ga se pokušati liječiti intravitrealnim injekcijama anti-VEGF-a (54). Kada retinopatija uznapreduje, prevencija više ne igra veliku ulogu, ali adekvatna briga može spriječiti sljepoću (37). Od lijekova pokazalo se da fenofibrat, iako ne smanjuje kardiovaskularni rizik, usporava progresiju retinopatije (61).

### **1.3.3. Dijabetička nefropatija**

Vodeći je uzrok kroničnog bubrežnog zatajenja, završne faze bubrežne bolesti i potrebe za transplantacijom bubrega. Prognoza bolesnika na dijalizi je loša, a albuminurija u bolesnika sa šećernom bolesti povezana je s rizikom od kardiovaskularnih bolesti i kroničnim bubrežnim

zatajenjem (37). Također, pronađena je visoka učestalost dijabetičke retinopatije u bolesnika s dijabetičkom nefropatijom (62).

Patofiziologija ove komplikacije je u cirkulirajućim čimbenicima, hemodinamskim promjenama bubrežne mikrocirkulacije i strukturnim promjenama glomerula. Od čimbenika rizika, poznato je da pušenje ubrzava propadanje bubrežne funkcije te da rasa, obiteljska anamneza, muški spol, loša regulacija glikemije i starija dob igraju važnu ulogu, a s obzirom da samo 20–40% dijabetičara ima ovu komplikaciju, postoje neki nama nepoznati genetički i okolišni čimbenici rizika koji utječu na nju (37, 63).

Značajke albuminurije u šećernoj bolesti tipa 2 su te da albuminurija može biti prisutna već pri dijagnozi bolesti, hipertenzija je jako često prati i može uzrokovati mikroalbuminuriju sama za sebe pa albuminurija može biti manje prediktivna za dijabetičku bubrežnu bolest (37, 63). Također je važno naglasiti da ona kod šećerne bolesti tipa 2 može biti sekundarna kao posljedica nekih drugih bolesti. Zbog toga je važno odmah po dijagnozi šećerne bolesti tipa 2 odrediti omjer albumina i kreatinina iz urina i stupanj glomerularne filtracije, te vrijednost albumina u urinu (37).

Za smanjenje progresije albuminurije najučinkovitije je održavanje glikemije, strogo održavanje krvnog tlaka u vrijednostima ispod 140/90 mmHg, odnosno 130/80 mmHg u bolesnika s progresijom kardiovaskularne bolesti i kroničnog bubrežnog zatajenja te uvođenje ACE inhibitora ili ARB-ova (37, 63).

Potrebno je agresivno liječiti dislipidemiju jer su aterosklerotske komplikacije glavni uzrok smrti u ovih bolesnika. Kod kasnijih faza opadanja bubrežne funkcije može doći do smanjene potrebe za inzulinom jer se manje razgrađuje u bolesnim bubrezima, a potrebno je opet napraviti procjenu upotrebe i doza lijekova za šećernu bolest (metformin i sulfonilureje su kontraindicirani u naprednom zatajenju) (37).

Ukoliko upotreba ACE inhibitora i ARB-ova nije moguća, mogu se koristiti diuretici, blokatori kalcijских kanala i beta blokatori, a ranije je navedeno da agonisti GLP-1 receptora i SGLT-2 inhibitori poboljšavaju kontrolu glikemije i usporavaju progresiju dijabetičke nefropatije kad postoji istovremena kardiovaskularna bolest (37). Iako preporuke za smanjeni proteinski unos u ovih bolesnika prema istraživanjima nemaju značajnog učinka na usporavanje progresije bolesti (preporučuje se 0,8 g/kg tjelesne mase/dan), druga istraživanja pokazala su korisnu ulogu probiotika u smanjenju upale, oksidativnog stresa i poboljšanju biomarkera bubrežne funkcije (64-66).

#### 1.3.4. Kardiovaskularna bolest

Kardiovaskularna bolest je učestalija u dijabetičara nego zdravih osoba. Pod tim pojmom podrazumijevamo nekoliko entiteta: koronarnu srčanu bolest (zahvaća više koronarnih arterija odjednom), infarkt miokarda, kronično zatajenje srca, perifernu arterijsku bolest, te cerebrovaskularne incidente (tri puta češći cerebrovaskularni inzulti). Prognoza oboljelih od koronarne arterijske bolesti ili infarkta miokarda je gora nego u zdravoj populaciji (37). Smrtnost od ovih bolesti je ukupno dva puta viša kod muškaraca i četiri puta viša kod žena te je najveći sudionik u izravnim i neizravnim troškovima šećerne bolesti tipa 2 (37, 67).

Američko kardiološko udruženje smatra šećernu bolest čimbenikom rizika za kardiovaskularne bolesti kojeg se može kontrolirati. Budući da rizik ovisi o trajanju bolesti i dobi bolesnika, on je niži u mlađih osoba s kraćim trajanjem bolesti u odnosu na starije s dužim trajanjem šećerne bolesti tipa 2. Kada je HbA<sub>1c</sub> povišen, a bolesnik ne zna za dijagnozu šećerne bolesti, smatra se čimbenikom rizika ujedno i za kardiovaskularnu bolest i općenito za viši mortalitet od svih uzroka (37). Morbiditet i mortalitet rastu sinergijom hiperglikemije, dislipidemije, hipertenzije, pretilosti, smanjene tjelesne aktivnosti i pušenja. Dodatni rizični čimbenici uključuju kronično bubrežno zatajenje, nenormalnu funkciju trombocita, povišene upalne markere i endotelnu disfunkciju (37). Prema istraživanjima za razdoblje od protekla tri do četiri desetljeća, kao posljedica agresivnih pokušaja smanjenja rizičnih čimbenika ove komplikacije morbiditet i mortalitet aterosklerotske kardiovaskularne bolesti su se smanjili (68-70).

U liječenju ovih komplikacija moguće je da perkutana koronarna intervencija (PCI) i ugradnja koronarne arterijske prenosnice (CABG) budu manje učinkoviti nego u zdravoj populaciji. U dijabetičara se pokazalo da se pri PCI-ju radi više restenoza te da stentovi imaju kraći vijek trajanja, dok CABG uz dobru farmakološku terapiju ima bolji ishod (37).

Kod šećerne bolesti tipa 2 i razvijene koronarne bolesti u terapiju je poželjno uvesti ACE inhibitore, statine i acetilsalicilnu kiselinu (>50 godina uz barem jedan čimbenik rizika), a preporučena je i antiagregacijska terapija (67). Nakon preboljenog infarkta miokarda mogu se koristiti beta blokatori, a u bolesnika s kroničnim srčanim zatajenjem ne smiju se koristiti tiazolidindioni. Također, kao što je već i navedeno, u smanjenju rizika kod već razvijene kardiovaskularne bolesti važnu ulogu imaju agonisti GLP-1 receptora i SGLT-2 inhibitori (37).

Hipertenzija je česta u dijabetičara i veliki je čimbenik rizika za makrovaskularne, kao i mikrovaskularne komplikacije (67). Samim time antihipertenzivi su ključni u sprječavanju ove komplikacije, a ciljna vrijednost krvnog tlaka je oko 140/90 mmHg. Ukoliko postoji još neka kardiovaskularna bolest, tada se cilja vrijednost od oko 130/80 mmHg. Ne preporučuje se održavati krvni tlak ispod tih vrijednosti jer je pokazano da se gubi pozitivan učinak (71-74).

Dislipidemija je drugi najvažniji čimbenik rizika. U vrijeme dijagnoze šećerne bolesti tipa 2 potrebno je napraviti panel lipida koji se sastoji od vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL kolesterola, HDL kolesterola i triglicerida u serumu, a zatim svakih 5 godina provjeravati vrijednosti lipida u krvi bolesnicima mlađim od 40 godina. Isto tako, u mladih bolesnika s dužim trajanjem bolesti i u starijih se preporučuje kontrolirati lipidogram i češće (67). U prvom redu preporučena je promjena načina života promjenom prehrane te povećanjem tjelesne aktivnosti i gubitkom tjelesne mase. Druga važna preporuka je održavanje glikemije (67). Kada to nije dovoljno, i kada već postoji razvijena aterosklerotska kardiovaskularna bolest, potrebno je uvesti statine koji su se pokazali korisnima u smanjenju kardiovaskularnog rizika (75).

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Ciljevi ovog istraživanja bili su ispitati odnos između sastava tijela i distribucije tjelesne masti i razvoja kroničnih komplikacija u pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2, kao i procijeniti povezanost između sastava tijela i regulacije glikemijskih vrijednosti.

**Hipoteze ovog istraživanja su:**

1. U ispitivanoj populaciji, značajno veći postotak žena će imati lošu regulaciju glikemijskih vrijednosti u odnosu na muškarce.
2. Muškarci će imati značajno veći postotak mišićne mase, tjelesne vode te visceralne tjelesne masti u odnosu na žene sa šećernom bolesti tipa 2, dok će žene imati viši postotak ukupne tjelesne masti.
3. Ispitivana populacija će imati visok udio onih s povećanim razinama ukupne tjelesne masti i visceralne tjelesne masti.
4. Od kroničnih komplikacija šećerne bolesti, neuropatija i kardiovaskularna bolest će biti visoko zastupljene.
5. Lošija regulacija glikemijskih vrijednosti će biti povezana s prisustvom kroničnih komplikacija šećerne bolesti.
6. Žene će imati veću učestalost kroničnih komplikacija šećerne bolesti u odnosu na muškarce.
7. Ispitanici s prisustvom neke od kroničnih komplikacija šećerne bolesti će imati više razine ukupne tjelesne masti i visceralne tjelesne masti u odnosu na one bez komplikacija.

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



### **3.1. Ispitanici**

U ovo presječno istraživanje uključeno je 65 ispitanika oboljelih od šećerne bolesti tipa 2. Ispitanici su bili uključeni u istraživanje od siječnja do veljače 2022. godine tijekom redovitih pregleda pri Centru za dijabetes Zavoda za endokrinologiju, dijabetologiju i poremećaje metabolizma KBC-a Split. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Splitu (ur. br. 2181-198-03-04-21-0086), a napravljeno je prema smjernicama Helsinške deklaracije. Ispitanicima je prethodno objašnjen postupak i svrha istraživanja. U obzir su uzeti laboratorijski i specijalistički nalazi koje su ispitanici priložili prilikom provođenja istraživanja.

### **3.2. Postupci**

#### **3.2.1. Antropometrijska mjerenja i sastav tijela**

Na samom početku, ispitanicima je baždarenom vagom s visinomjerom (Seca, Birmingham, Ujedinjeno Kraljevstvo) izmjerena tjelesna masa i visina i naknadno izračunat ITM prema zadanoj formuli. Naknadno je krojačkim metrom mjeren opseg struka na njegovom najužem dijelu, bokova na najširem dijelu u području velikog trohantera femura i natkoljenice 10 cm iznad desnog koljena. Potom su izračunati omjeri opsega natkoljenice i struka, opsega struka i visine te opsega struka i bokova iz prethodno izmjerenih vrijednosti.

Prije ispunjavanja anketnog upitnika, bolesnici su vagani na profesionalnoj baždarenoj vagi (TANITA model SC-240MA, Tokio, Japan) gdje su im metodom bioelektrične impedancije (BIA) izmjereni parametri sastava tijela kao što su postotci ukupne tjelesne masti, visceralne masti, mišića, i tjelesne vode te ITM indeks. Bioelektrična impedancija zasniva se na odašiljanju električnog signala kroz ljudsko tijelo, a koji se šalje iz četiri elektrode uređaja na kojima ispitanik stoji bos. Signal koji se odašilje širi se od stopala do abdomena i lako prolazi kroz vodu u hidriranom mišićnom tkivu, no odbija se od masno tkivo koje mu stvara otpor. Taj otpor naziva se impedancija i mjerenjem istoga dobiju se mjere sastava tijela u manje od 20 sekundi. U muškaraca niskim razinama ukupne tjelesne masti s obzirom na dob smatraju se vrijednosti <13%, normalnima 13–24%, povišenima 24–29%, a pretili su s >29% tjelesne masti. U žena niske su vrijednosti ukupne tjelesne masti <24%, normalne 24–35%, povišene 35–41%, a pretile su s >41% masnog tkiva.

### **3.2.2. Anketni upitnik**

Nakon antropometrijskog mjerenja, među ispitanicima je proveden anketni upitnik koji je ispitivao osnovne podatke o bolesniku, kao i informacije vezane uz šećernu bolest. Parametri koji su uzeti u obzir su njegova HbA1c vrijednost izmjerena laboratorijski nedugo prije ispitivanja, postojanje kroničnih komplikacija (dijabetička neuropatija, nefropatija i retinopatija te kardiovaskularne bolesti), konzumacija alkohola, trenutna antidijabetska terapija koju koristi, te dob, spol i trajanje bolesti.

### **3.3. Statistička analiza**

Za potrebe statističke analize prikupljenih podataka korišten je paket MedCalc, verzija 19.1.2. (MedCalc Software, Ostend, Belgija). Kontinuirane varijable su se testirale D'Agostino-Pearson testom za normalnost distribucije podataka te su se varijable s nenormalnom distribucijom pisale u obliku medijana i interkvartilnog raspona, a one s normalnom distribucijom kao srednja vrijednost i standardna devijacija. Također, statističke razlike kontinuiranih varijabli su se procjenjivale Mann-Whitney U testom i t-testom za nezavisne uzorke. S druge strane, za prikaz kvalitativnih varijabli se koristio cijeli broj i postotak, dok su se statističke razlike među različitim skupinama procjenjivale hi-kvadrat testom. Statistička značajnost u ovom istraživanju je postavljena na  $P < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**

U istraživanje je uključeno 65 ispitanika od kojih je 27 muškaraca i 38 žena i svi su imali potvrđenu šećernu bolest tipa 2. Prosječna dob ispitanika je bila  $66,1 \pm 10,4$  godina, bez statistički značajne razlike s obzirom na spol ( $P=0,160$ ). Prosječno vrijeme trajanja bolesti je  $12,0$  ( $5,0-20,0$ ) godina te također nema statistički značajne razlike među muškarcima i ženama ( $P=0,641$ ), kao što je nema ni u vrijednosti  $HbA_{1c}$  koja je prosječno iznosila  $7,64 \pm 1,51$  % ( $P=0,267$ ). Na terapiji inzulinom je 28 ispitanika ili ukupno 43,1%, također bez statistički značajne razlike prema spolu ( $P=0,184$ ). Pušenje je jedan od rizičnih čimbenika koji je uzet u obzir i pokazana je značajno veća učestalost u muškaraca (85,2%) u odnosu na žene (34,2%,  $P<0,001$ ). Također, značajno manji udio muškaraca pije  $<1$  jedinice alkohola na dan u odnosu na žene (63,0 naspram 97,4 %;  $P<0,001$ ). Detaljan prikaz osnovnih značajki ispitanika s obzirom na spol prikazan je u **Tablici 1**.

**Tablica 1.** Osnovne karakteristike ispitivane populacije s obzirom na spol

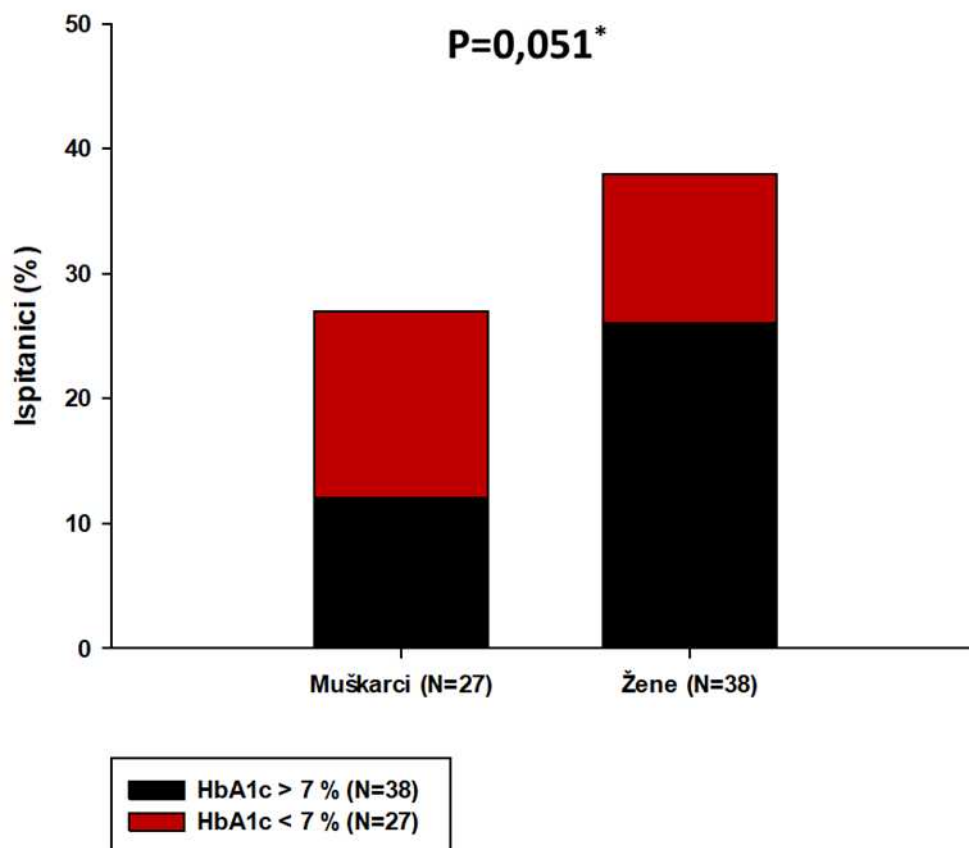
Parametar	Muškarci (N=27)	Žene (N=38)	Ukupno (N=65)	P*
Dob (godine)	$63,8 \pm 10,0$	$67,5 \pm 10,5$	$66,1 \pm 10,4$	0,160
Trajanje bolesti (godine)	10,0 (5,0-21,0)	12,5 (6,0-20,0)	12,0 (5,0-20,0)	0,641
HbA <sub>1c</sub> (%)	$7,39 \pm 1,67$	$7,82 \pm 1,38$	$7,64 \pm 1,51$	0,267
Terapija s inzulinom (N, %)	9 (33,3)	19 (50,0)	28 (43,1)	0,184
Pušenje (N, %)	23 (85,2)	13 (34,2)	36 (55,4)	$<0,001$
Alkohol				
< 1 jedinica/dan	17 (63,0)	37 (97,4)	54 (83,1)	
1-3 jedinice/dan	8 (29,6)	0 (0,0)	8 (12,3)	$<0,001$
>3 jedinice/dan	2 (7,4)	1 (2,6)	3 (4,6)	

**HbA<sub>1c</sub>**-glikirani hemoglobin

Podaci su prikazani kao N (%) / medijan (interkvartilni raspon) / srednja vrijednost  $\pm$  SD

\* hi-kvadrat test / Mann-Whitney U test / t-test za nezavisne uzorke

Prema vrijednostima HbA<sub>1c</sub> ispitanici su podijeljeni na one lošije regulirane (HbA<sub>1c</sub>>7%; N=38) i one bolje regulirane (HbA<sub>1c</sub><7%; N=27). Daljnja analiza je pokazala da među loše reguliranim ispitanicima ima 68,4% žena u odnosu na 31,6% muškaraca, dok je 44,4% žena dobro regulirano u odnosu na 55,6% muškaraca. Ipak, nije pokazana i statistički značajna razlika među ovim vrijednostima (P=0,051) (Slika 1.)



**Slika 1.** Regulacija šećerne bolesti s obzirom na spol u ispitivanoj populaciji

HbA<sub>1c</sub>- glikirani hemoglobin

\* hi-kvadrat test

Od antropometrijskih parametara koji su uzeti u obzir, tjelesna masa između muškaraca i žena se statistički značajno razlikuje ( $P=0,006$ ), gdje je prosječna masa muškaraca  $91,1 \pm 12,5$  kg, a žena  $79,4 \pm 18,4$  kg. Također postoji statistički značajna razlika i u visini s prosječnom visinom za muškarce od  $179,5 \pm 7,3$  cm i za žene od  $164,8 \pm 6$  cm ( $P < 0,001$ ). Opsezi strukova i bokova prema spolovima se ne razlikuju značajno ( $P=0,477$ ;  $P=0,132$ ), a prosječno iznose  $102,4 \pm 12,1$  cm i  $107,9 \pm 10,3$  cm, kao ni opsezi natkoljenica ( $P=0,166$ ). Kod izračunatog WHR omjera pokazalo se da je značajno veći u muškaraca nego kod žena ( $0,98 \pm 0,04$  naspram  $0,93 \pm 0,09$ ;  $P=0,003$ ). Također, omjeri struka i visine te omjeri natkoljenice i struka su pokazali značajno veće vrijednosti u ženskoj populaciji ( $P=0,033$  i  $P=0,022$ ).

Što se tiče sastava tijela, pokazano je da postoji statistički značajna razlika u svim parametrima prema spolu ( $P < 0,001$ ). Postotak mišićne mase veći je u muškaraca ( $69,6 \pm 7,8\%$ ) nego u žena ( $59,3 \pm 9,8\%$ ), kao i postotak tjelesne vode ( $51,3 \pm 6,5\%$  naspram  $43,6 \pm 6,5\%$ ) i visceralne tjelesne masti ( $14,3 \pm 4,2\%$  naspram  $10,6 \pm 3,7\%$ ). Konačno, postotak ukupne tjelesne masti veći je u žena ( $37,5 \pm 10,3\%$  naspram  $26,7 \pm 8,2\%$ ). Prikaz rezultata vidljiv je u **Tablici 2**.

**Tablica 2.** Antropometrijske karakteristike i sastav tijela populacije s obzirom na spol

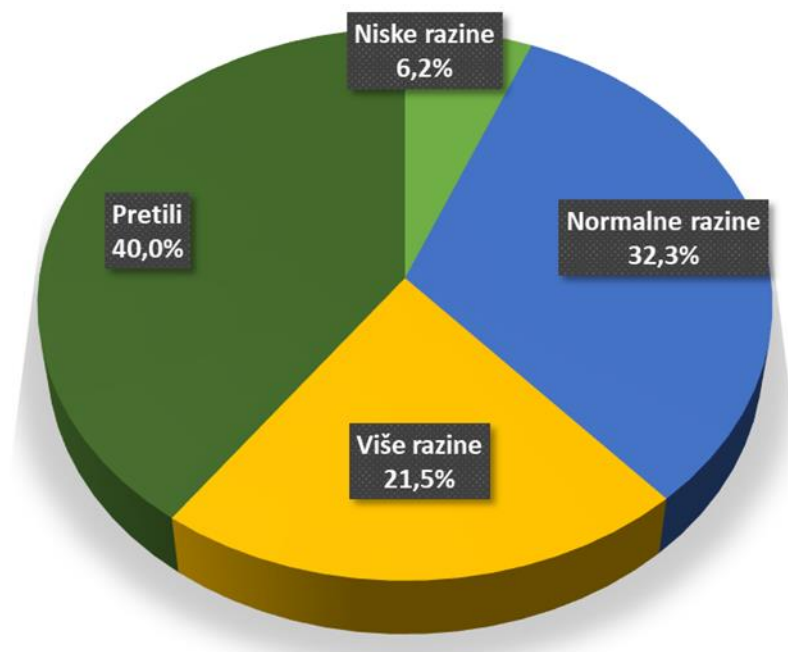
Parametar	Muškarci (N=27)	Žene (N=38)	Ukupno (N=65)	P*
<b>Antropometrijske karakteristike</b>				
Masa (kg)	$91,1 \pm 12,5$	$79,4 \pm 18,4$	$84,2 \pm 17,1$	0,006
Visina (cm)	$179,5 \pm 7,3$	$164,8 \pm 6$	$170,9 \pm 9,8$	<0,001
Opseg struka (cm)	$103,7 \pm 7,9$	$101,5 \pm 14,4$	$102,4 \pm 12,1$	0,477
Opseg bokova (cm)	$105,6 \pm 6,7$	$109,5 \pm 12,1$	$107,9 \pm 10,3$	0,132
WHR	$0,98 \pm 0,04$	$0,93 \pm 0,09$	$0,95 \pm 0,08$	0,003
Opseg natkoljenice (cm)	$44,9 \pm 3,6$	$46,9 \pm 6,5$	$46,1 \pm 5,6$	0,166
Omjer struk/visina	$0,576 \pm 0,047$	$0,617 \pm 0,090$	$0,600 \pm 0,078$	0,033
Omjer na koljenica/struk	$0,434 \pm 0,024$	$0,467 \pm 0,069$	$0,453 \pm 0,057$	0,022
<b>Sastav tijela</b>				
Mišićna masa (%)	$69,6 \pm 7,8$	$59,3 \pm 9,8$	$63,6 \pm 10,3$	<0,001
Tjelesna voda (%)	$51,3 \pm 6,5$	$43,6 \pm 6,5$	$46,8 \pm 7,5$	<0,001
Ukupna tjelesna mast (%)	$26,7 \pm 8,2$	$37,5 \pm 10,3$	$33 \pm 10,8$	<0,001
Visceralna tjelesna mast (%)	$14,3 \pm 4,2$	$10,6 \pm 3,7$	$12,1 \pm 4,3$	<0,001

**WHR-** omjer struk-bokovi (engl. *Waist-to-hipratio*)

Podaci su prikazani kao srednja vrijednost  $\pm$  SD

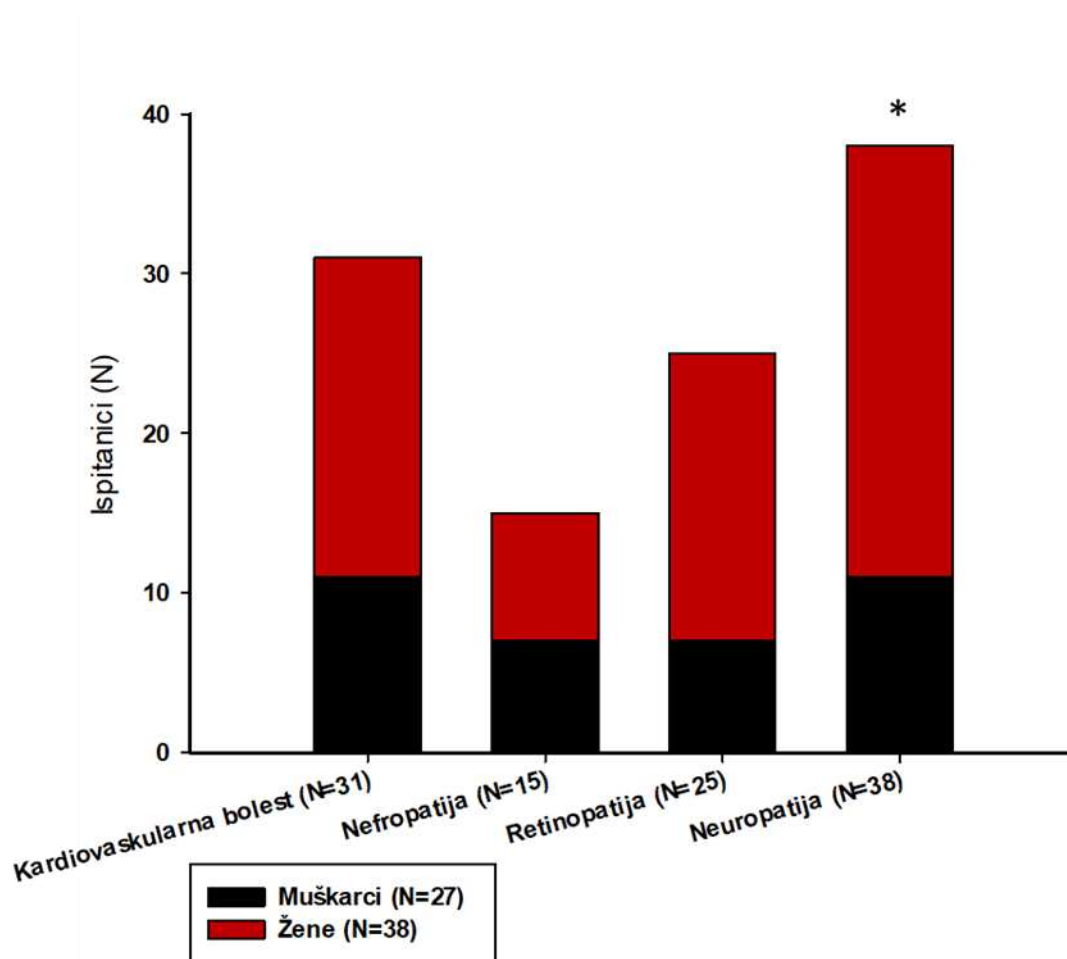
\* t-test za nezavisne uzorke

Raspodjela ispitanika s obzirom na ukupne razine masti prikazana je na **Slici 2**. Pokazalo se da je 40% svih ispitanika pretilo, a 21,5% ima više razine ukupnog masnog tkiva, što govori da ukupno 61,5% svih ispitanika ima prekomjernu tjelesnu težinu. Normalne razine tjelesne masti ima 32,3%, a niske razine svega 6,2% ispitanika.



**Slika 2.** Raspodjela ispitanika s obzirom na ukupne razine masti

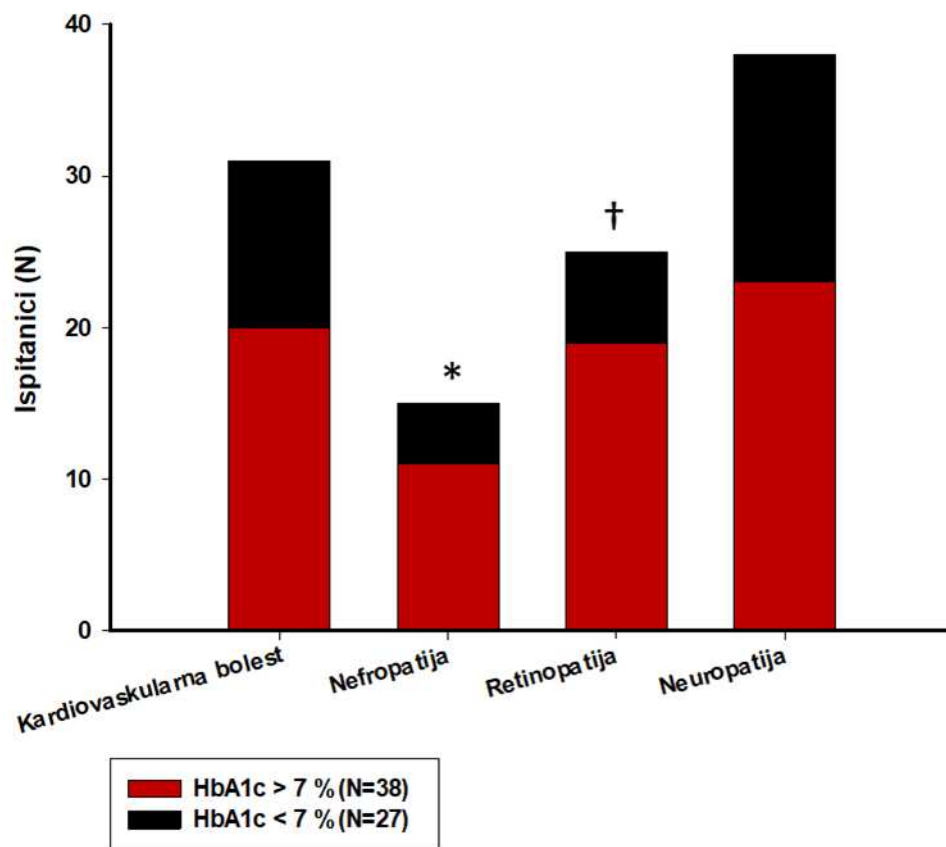
Nadalje, analiza učestalosti kroničnih komplikacija šećerne bolesti tipa 2 je pokazala da su neuropatija (N=38) i kardiovaskularna bolest (N=31) najzastupljenije. Također, analiza komplikacija s obzirom na spol je pokazala da ima značajno više žena s neuropatijom u odnosu na muškarce (71,1 naspram 28,9 %;  $P=0,015$ ), dok prisutnost ostalih komplikacija među spolovima nije pokazala statistički značajne razlike. Tako je nefropatija bila blago učestalija u žena (53,3 naspram 46,7 %;  $P=0,648$ ), kao i kardiovaskularna bolest (64,5 naspram 35,5 %;  $P=0,348$ ) i retinopatija (72,0 naspram 28,0 %;  $P=0,082$ ) (Slika 3).



**Slika 3.** Komplikacije šećerne bolesti u ispitivanoj populaciji s obzirom na spol  
\* hi-kvadrat test,  $P=0,015$



Prema podjeli kroničnih komplikacija koja je prethodno napravljena, pokušalo se doznati odnos između regulacije bolesti i učestalosti ovih komplikacija u ispitivanoj populaciji. Loše regulirani ispitanici su kao posljedicu šećerne bolesti tipa 2 u 76% slučajeva stekli retinopatiju, u 73,3% nefropatiju, u 64,5% kardiovaskularne bolesti te u 60,5% slučajeva neuropatiju. Za razliku od njih, dobro regulirani su pokazali stečenu retinopatiju u 24% slučajeva što je značajno manje u odnosu na loše regulirane ( $P=0,024$ ), nefropatiju u 26,7% slučajeva, što je također značajno manje u odnosu na loše regulirane ( $P=0,005$ ), dok je kardiovaskularnu bolest imalo 35,5%, a dijabetičku neuropatiju 39,5% ispitanika ( $P>0,05$ ). Detaljni prikaz navedenih podataka vidljiv je na **Slici 4**.



**Slika 4.** Komplikacije šećerne bolesti u ispitivanoj populaciji s obzirom na regulaciju bolesti HbA1c- glikirani hemoglobin

\* hi-kvadrat test,  $P=0,005$

† hi-kvadrat test,  $P=0,024$

Nadalje, vrijednosti sastava tijela muškaraca i žena su se ispitale s obzirom na prisutnost kroničnih komplikacija. Naime, muški ispitanici koji imaju kardiovaskularnu bolest su pokazali blago manje razine ukupne mišićne mase ( $P=0,477$ ) te veće razine ukupne tjelesne masti ( $P=0,481$ ) i visceralne tjelesne masti ( $P=0,638$ ) u odnosu na one koji je nemaju. Zatim, oboljeli od dijabetičke nefropatije imaju također niži postotak ukupne mišićne mase ( $P=0,059$ ), viši postotak ukupne tjelesne masti ( $P=0,059$ ) te visceralne tjelesne masti ( $P=0,483$ ). Slični rezultati su pokazani promatrajući prisutnost neuropatije, gdje su pozitivni ispitanici imali niže razine mišićne mase ( $P=0,060$ ), a više razine ukupne tjelesne masti ( $P=0,061$ ) i visceralne tjelesne masti ( $P=0,056$ ). Konačno, ispitanici s retinopatijom su pokazali blago veće vrijednosti mišićne mase, a manje vrijednosti ukupne i visceralne tjelesne masti. Detaljan prikaz rezultata vidljiv je u **Tablici 3.**

**Tablica 3.** Rezultati sastava tijela s obzirom na prisutnost komplikacija u muškaraca (N=27)

Parametar	Mišićna masa (%)	P*	Ukupna tjelesna mast (%)	P*	Visceralna tjelesna mast (%)	P*
KV bolest (N=11)	68,4 ± 7,8	0,477	28,1 ± 8,2	0,481	14,7 ± 3,6	0,638
Nema KV bolest (N=16)	70,5 ± 7,9		25,8 ± 8,3		13,9 ± 4,6	
Nefropatija (N=7)	67,9 ± 6,7	0,059	28,4 ± 7,1	0,059	14,6 ± 3,9	0,483
Nema nefropatiju (N=20)	74,4 ± 9,1		21,7 ± 9,5		13,2 ± 4,9	
Neuropatija (N=11)	66,3 ± 8,8	0,060	30,3 ± 9,3	0,061	16,1 ± 4,3	0,056
Nema neuropatiju (N=16)	71,9 ± 6,3		24,3 ± 6,6		13 ± 3,7	
Retinopatija (N=7)	72,2 ± 6	0,315	24 ± 6,4	0,311	13,6 ± 3,4	0,621
Nema retinopatiju (N=20)	68,7 ± 8,3		27,7 ± 8,7		14,5 ± 4,5	

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± SD

**KV**- kardiovaskularna

\* t-test za nezavisne uzorke

Na kraju, analizirane su vrijednosti sastava tijela s obzirom na prisutnost komplikacija u žena. Ispitanice s nefropatijom su pokazale manje vrijednosti mišićne mase ( $P=0,094$ ), veću ukupnu tjelesnu mast ( $P=0,093$ ), kao i statistički značajno veće vrijednosti visceralne tjelesne masti ( $P=0,029$ ) u odnosu na one koje nemaju ovu komplikaciju. Nadalje, ispitanice s kardiovaskularnom bolesti, neuropatijom i retinopatijom su pokazale slične vrijednosti mišićne mase, ukupne i visceralne tjelesne masti u odnosu na one bez navedenih komplikacija, bez statistički značajnih razlika ( $P>0,05$ ). Sve vrijednosti detaljno su prikazane u **Tablici 4**.

**Tablica 4.** Rezultati sastava tijela s obzirom na prisutnost komplikacija u žena (N=38)

Parametar	Mišićna masa (%)	P*	Ukupna tjelesna mast (%)	P*	Visceralna tjelesna mast (%)	P*
KV bolest (N=20)	60 ± 10,1	0,644	36,8 ± 10,6	0,640	11,1 ± 4,1	0,417
Nema KV bolest (N=18)	58,5 ± 9,7		38,3 ± 10,2		10,1 ± 3,2	
Nefropatija (N=8)	54,1 ± 6,3	0,094	43 ± 6,6	0,093	13,1 ± 3,3	0,029
Nema nefropatiju (N=30)	60,7 ± 10,2		36,1 ± 10,7		10 ± 3,5	
Neuropatija (N=27)	59,5 ± 9,3	0,856	37,3 ± 9,8	0,856	10,7 ± 3,9	0,853
Nema neuropatiju (N=11)	58,8 ± 11,4		38 ± 12		10,5 ± 3,3	
Retinopatija (N=18)	58,8 ± 10,4	0,783	38 ± 11	0,793	11,5 ± 4,2	0,172
Nema retinopatiju (N=20)	59,7 ± 9,4		37,1 ± 9,9		9,9 ± 3	

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± SD

**KV**- kardiovaskularna

\* t-test za nezavisne uzorke

## **5. RASPRAVA**

U ovom istraživanju ispitivali smo sastav tijela u pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 te rezultate povezivali s prisutnosti kroničnih komplikacija bolesti. Rezultati su pokazali određene sličnosti s ostalom znanstvenom literaturom te se odnose na jedan od ključnih zdravstvenih problema današnjice.

Uzevši u razmatranje rizične čimbenike za šećernu bolest tipa 2 pokazalo se da su oboljeli od šećerne bolesti tipa 2 češće pušači, osobito muškarci koji čine većinu te populacije, što je u skladu s rezultatima drugih istraživanja koja su pokazala da aktivno i pasivno pušenje pridonose obolijevanju od šećerne bolesti tipa 2, kao i da su usko povezani s većom učestalosti visceralne pretilosti (76-78). Značajno se pokazalo i da žene puno češće piju <1 jedinice/dan alkohola u odnosu na muškarce, dok je pozitivan podatak i da manji postotak svih ispitanika pije >1 jedinice/dan alkohola. To je osobito važno uzmemo li u obzir da su druga istraživanja pokazala da umjeren konzumacija alkohola ima blago korisno djelovanje na aterosklerotska zbivanja u kardiovaskularnom sustavu, a veće količine alkohola negativno utječu na kontrolu glikemije dovodeći do izrazite hiperglikemije ili pak hipoglikemije (ovisno o konzumaciji obroka prije, poslije ili uz alkohol), dok novija metaanaliza negira takve zaključke i pokazuje korisnost umjeren konzumacije i smanjenje rizika samo u žena i oboljelih koji nisu Azijci (79-82).

U ovom istraživanju također se pokazalo da, iako statistički neznačajno, žene ipak lošije reguliraju vrijednost glukoze u odnosu na muškarce oboljele od šećerne bolesti tipa 2, kao i da je općenito više lošije reguliranih među ispitanicima. Što se tiče sastava tijela, muškarci su očekivano imali veću tjelesnu masu i visinu, no njihovi opsezi struka i bokova se nisu značajno razlikovali u odnosu na žene. WHR omjer bio je značajno veći u muškaraca dok su omjeri struka i visine te omjeri natkoljenice i struka bili značajno veći u žena. Muškarci su imali veću mišićnu masu nego žene, veći postotak tjelesne vode kao i visceralne tjelesne masti, dok su žene imale veći postotak ukupne tjelesne masti. Gotovo dvije trećine ispitanika imalo je prekomjernu tjelesnu težinu, od toga ih je 40% pretilo, a 21,5% s višim razinama ukupnog masnog tkiva. Kao najzastupljenije kronične komplikacije šećerne bolesti tipa 2 pokazale su se neuropatija i kardiovaskularne bolesti, a bilo je značajno više žena oboljelih od neuropatije u odnosu na muškarce. Iako neznačajno, i ostale kronične komplikacije (dijabetička nefropatija i retinopatija) blago su učestalije kod žena nego u muškaraca. Uzme li se regulacija glikemije u obzir, lošije regulirani su imali u visokom postotku razvijene sve kronične komplikacije, dok su dobro regulirani imali u značajno manjem postotku razvijene retinopatiju i nefropatiju, kao i neuropatiju i kardiovaskularne bolesti, iako statistički neznačajno.

Sastav tijela muškaraca s razvijenim kroničnim komplikacijama (kardiovaskularne bolesti, nefropatija i neuropatija) značajno se razlikovao od onih koji nisu imali komplikacije na način da su imali manji postotak mišićne mase, veći postotak ukupne tjelesne masti i visceralne tjelesne masti. Žene s nefropatijom su pokazale manji postotak mišićne mase, veći postotak ukupne tjelesne masti i značajno veći postotak visceralne tjelesne masti u odnosu na žene bez kroničnih komplikacija, a slične vrijednosti vrijede i za ostale ispitivane kronične komplikacije u žena.

Da je više lošije reguliranih u odnosu na dobro regulirane pokazala su i druga istraživanja, dok različita istraživanja daju različite (kontradiktorne) rezultate u prilog činjenici da su žene lošije regulirane od muškaraca (83-86). WHR i omjer struka i visine pokazali su se kao parametri koji imaju bolju prediktivnu vrijednost od ITM-a u definiranju metaboličkog sindroma i procjene rizika za šećernu bolest tipa 2, s tim da se optimalne vrijednosti pomiču naviše s dobi, a omjer struka i visine je najbolje koristiti kao metodu ranog probira (87-91). S obzirom da ne postoje univerzalne vrijednosti koje bi obuhvaćale sve etničke skupine i države, uzimaju se u obzir vrijednosti za pojedine države odnosno narode (92). Ovim istraživanjem dobivene vrijednosti WHR omjera i opsega struka veće su od onih zadanih smjernicama IDF-a za Europljane pri definiciji metaboličkog sindroma, a to su vrijednosti opsega struka  $\geq 94$  cm u muškaraca, odnosno  $\geq 80$  cm u žena, dok se normalnim vrijednostima WHR-a smatraju do 0,95 za muškarce i 0,83-0,85 za žene. To nam govori da naši ispitanici uglavnom imaju abnormalne vrijednosti ovih parametara i mogu se smatrati oboljelima od metaboličkog sindroma (92, 93).

Ranije je dokazano da muškarci imaju veći postotak nemasne tjelesne mase, a žene masne mase te da žene normalno nakupljaju više masti u femoroglutealnom području, dok muškarci više masti imaju u abdominalnom području te intermuskularnom i intramuskularnom području. Uz to, pokazano je da postojanje viška abdominalnog, mišićnog, perikardijalnog i vratnog masnog tkiva povećava kardiovaskularni rizik kod muškaraca puno više nego kod žena (94, 95). Unatoč tome, visceralna pretilost kod žena je ipak jači pokazatelj kardiovaskularnog rizika (95). Postotak visceralne masti koje proizvođač programa za bioimpedanciju (TANITA) navodi kao normalan je do 13%, povećan postotak visceralne masti je od 13-18% dok je visok iznad 18%. Naši ispitanici su pokazali prosječnu vrijednost visceralne masti u granicama normale, kao i žene za sebe, dok su muškarci pokazali povišene vrijednosti ovog parametra. Za niski postotak mišićne mase proizvođač je odredio vrijednosti do 57%, smanjena mišićna masa je od 57-63%, normalna od 63-75% dok su visoke vrijednosti iznad 75%. Naši muški ispitanici pokazali su normalne vrijednosti mišićne mase, koje su pak bile značajno veće od vrijednosti

koje su pokazale žene, a koje su bile niže od normalnih – imale su prosječno smanjenu mišićnu masu. Prosječna vrijednost mišićne mase svih ispitanika bila je granična. Na samom kraju, još jedan od parametara kojeg smo uzeli u obzir bio je postotak tjelesne vode organizma. Ovaj parametar se normalno mijenja tijekom dana i noći, a na njega utječu i neki drugi čimbenici poput velikih obroka, konzumacije alkohola, menstruacije, bolesti, vježbanja i dr. Vrijednosti koje se smatraju poželjnima za žene su 45-60%, a za muškarce 50-65% (prema internom istraživanju proizvođača). Muški ispitanici su pokazali vrijednosti koje su u normalnom rasponu dok su ženske ispitanice imale blago sniženu vrijednost postotka tjelesne vode. U razmatranje smo uzeli i vrijednosti opsega natkoljenice i omjera opsega natkoljenice i struka kao jedne od indikatora pretilosti, kako bi pokazali količinu masti koja se nalazi u donjim udovima, bez značajnih rezultata. Općenito je veća vrijednost masnog tkiva u donjim udovima povezana sa zaštitnim učinkom na kardiovaskularni sustav (95).

Druga istraživanja su pokazala povezanost parametara koji ukazuju na pretilost u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 sa metaboličkim sindromom (96). Također je pokazano da je prevalencija metaboličkog sindroma u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 i preko 70%, viša u žena nego u muškaraca, i da je značajan čimbenik rizika svih kroničnih komplikacija, osobito značajno kardiovaskularnih (neuropatija, nefropatija, retinopatija i kardiovaskularne bolesti) (96-99). Uz to, metabolički sindrom povezan je s lošijom regulacijom glikemije i dužim trajanjem bolesti (96). Prema vrijednostima ukupne tjelesne masti pokazalo se da je većina naših ispitanika imala prekomjernu tjelesnu težinu i čak 40% njih pretilost (61,5% ukupno). Uzmemo li u obzir vrijednosti ranije navedenih parametara (WHR i opseg struka) i pridružimo ih vrijednostima ukupne tjelesne masti, možemo zaključiti da je potencijalno velik broj naših ispitanika imao metabolički sindrom (93). Druga istraživanja navode čak i veći udio pretilosti i prekomjerne tjelesne težine u onih sa šećernom bolesti tipa 2, i do 80% svih oboljelih (100).

Dijabetička neuropatija i kardiovaskularne bolesti pokazali su se najzastupljenijim kroničnim komplikacijama šećerne bolesti tipa 2 u našem istraživanju, češće u žena. To se potvrdilo i drugim istraživanjima koja dodatno navode da prevalencija neuropatije raste s glikemijom i trajanjem bolesti, a dodatnim rizičnim čimbenicima nastajanja neuropatije se smatraju povišen ITM i pušenje te postojanje kardiovaskularnih bolesti (37, 40). Isto se pokazalo i u naših ispitanika gdje je u onih s lošijom regulacijom glikemije veća prevalencija svih kroničnih komplikacija, ne samo dijabetičke neuropatije i kardiovaskularnih bolesti.

Korejsko istraživanje iz 2014. godine koje je istraživalo povezanost između raspodjele masnog tkiva i periferne dijabetičke neuropatije u ispitanika srednje dobi oboljelih od šećerne

bolesti tipa 2, pokazalo je da je gotovo 45% svih imalo dijabetičku neuropatiju u odnosu na naših 58,5% ispitanika koji su bili u značajno većem udjelu lošije regulirani. Njihovi ispitanici s neuropatijom su imali viši ITM i opseg struka u odnosu na one bez komplikacija, kao i veći postotak ukupne tjelesne masti i visceralne tjelesne masti (101). Naši ispitanici su pokazali donekle drugačije vrijednosti, muškarci s neuropatijom su imali manji postotak mišićne mase i veći postotak ukupne tjelesne masti i visceralne tjelesne masti u odnosu na one koji nemaju neuropatiju, dok su žene s neuropatijom imale blago veći postotak mišićne mase, manji postotak ukupne tjelesne masti i otprilike jednake vrijednosti visceralne tjelesne masti u odnosu na žene bez neuropatije. Zaključno, njihovo istraživanje pokazalo je statistički značajnu korelaciju između pretilosti općenito i visceralne pretilosti s perifernom dijabetičkom neuropatijom (101).

Istraživanje iz 2014. godine koje je pokušalo pronaći povezanost između raspodjele masnog tkiva i lučenja adipokina s nastankom dijabetičke retinopatije nije pronašlo značajnu povezanost između ove komplikacije i akumulacije visceralnog i supkutanog masnog tkiva (102). Međutim, japansko istraživanje provedeno 2010. godine pokazalo je da su dijabetička retinopatija i povećana akumulacija visceralne masti povezane s visokom smrtnosti od šećerne bolesti tipa 2. Ispitanici s retinopatijom su imali značajno veće vrijednosti ITM-a i opsega struka te postotka visceralne masti od onih bez ove komplikacije. Zaključno, pokazali su da je postojanje retinopatije neovisno predskazano visokom vrijednosti visceralne tjelesne masti i inzulinskom rezistencijom (103). Korejsko istraživanje iz 2019. godine dalo je pak kontradiktorne rezultate – viši ITM, veći opseg struka i veći postotak ukupne tjelesne masti pokazali su značajno niži rizik od postojanja retinopatije koja prijeti gubitkom vida. Odnosno, pretili bolesnici moguće imaju manju vjerojatnost za pojavu retinopatije koja prijeti gubitkom vida. Što se tiče spolne raznolikosti, samo je ukupna tjelesna mast u žena imala značajnu obratnu (recipročnu) povezanost s postojanjem i težinom retinopatije (104). Naše istraživanje je pokazalo da je bilo značajno manje dobro reguliranih s retinopatijom te da je 38,5% svih ispitanika imalo retinopatiju, češće žene nego muškarci. Muškarci s retinopatijom imali su veći postotak mišićne mase, manji postotak ukupne tjelesne masti i manji postotak visceralne masti u odnosu na one koji nisu imali retinopatiju što djelomično odgovara rezultatima Hwanga i sur. te rezultatima istraživanja za populaciju Indonezije iz 2018. godine (104, 105). Žene s retinopatijom su pak imale malo manji postotak mišićne mase, veći postotak ukupne tjelesne masti i veći postotak visceralne tjelesne masti nego one bez retinopatije.

Tajvansko istraživanje iz 2021. godine pokazalo je povezanost između indikatora pretilosti i albuminurije i uznapredovalog bubrežnog zatajenja među oboljelima od šećerne



bolesti tipa 2. Indikatori pretilosti koji su se koristili bili su ITM, WHR, omjer opsega struka i visine i drugi, no ne i oni koje smo mi uzeli u obzir (106). Također, u istraživanju iz 2022. godine ispitivana je povezanost visceralnog indeksa pretilosti s pojavom dijabetičke nefropatije i retinopatije gdje je pokazana povezanost povećanog visceralnog indeksa pretilosti s razvojem nefropatije, no ne i retinopatije (107). Nefropatiju je imalo 23% naših ispitanika, značajno više lošije reguliranih. I muški i ženski ispitanici s nefropatijom su pokazali manji postotak mišićne mase, veći postotak ukupne tjelesne masti i veći postotak visceralne tjelesne masti (kod žena statistički značajno) u odnosu na bolesnike bez nefropatije. Vrijednosti visceralne tjelesne masti pokazale su visceralnu pretilost u muškaraca, a ukupne tjelesne masti prekomjerne vrijednosti i za muškarce i za žene.

Kako je već ranije navedeno, pokazalo se da postojanje viška abdominalnog masnog tkiva povećava kardiovaskularni rizik u muškaraca puno više nego u žena, odnosno visceralna pretilost smatra se čimbenikom rizika za nastajanje kardiovaskularnih komplikacija i u muškaraca i u žena (94, 95). Nije rađeno istraživanje koje je uzelo u obzir parametre pretilosti s kojima bi se mogli usporediti naši rezultati, a koje bi prikazalo povezanost kardiovaskularnih komplikacija i sastava tijela. Tajvansko istraživanje iz 2021. pokazalo je povezanost ITM-a, WHR-a, omjera opsega struka i visine i drugih indikatora pretilosti s visokim kardiovaskularnim rizikom u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 (108). Naše istraživanje pokazalo je 47,6% ispitanika s ovom komplikacijom, gotovo dvostruko više kod lošije reguliranih. Muškarci su imali manji postotak mišićne mase, veći postotak ukupne tjelesne masti i veći postotak visceralne tjelesne masti od onih koji nisu imali ovu komplikaciju. Žene s kardiovaskularnom bolesti su pak pokazale veći postotak mišićne mase, manji postotak ukupne tjelesne masti i veći postotak visceralne tjelesne masti od onih bez nje. I muškarci i žene su pokazali prekomjerne vrijednosti tjelesne masti, dok su muškarci, za razliku od žena koje su u granicama normale, pokazali i visceralnu pretilost.

Ovo istraživanje imalo je i neka ograničenja. Presječni ustroj istraživanja onemogućava nam donošenje zaključaka o uzročno-posljedičnim povezanostima. Također, mali broj ispitanika bio je sakupljan u samo jednoj ustanovi te su ispitanici sami davali odgovore na pitanja o postojanju komplikacija, a koji nisu uvijek bili potkrijepljeni medicinskim nalazima, te je stoga postojala mogućnost pogrešne interpretacije.

Zaključno, budući da ne postoji mnogo istraživanja koja uzimaju u obzir sve kronične komplikacije koje šećerna bolest tipa 2 sa sobom nosi, potrebno je provesti daljnje multicentrične studije na većem uzorku ispitanika sa šećernom bolesti tipa 2 i pritom uzeti u

obzir sve parametre sastava tijela i indikatore pretilosti. Pritom bi od velike važnosti bilo i mjerenje parametara sastava tijela, kako bi se moglo donijeti konkretnije kliničke zaključke koji bi potencijalno doprinijeli smanjenju pojave komplikacija ove bolesti, a samim time i smanjenju opterećenja zdravstvenog sustava.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. U ispitivanoj populaciji, iako statistički neznačajno, žene su imale nešto lošiju regulaciju glikemijskih vrijednosti u odnosu na muškarce.
2. Muškarci su imali značajno veći postotak mišićne mase, tjelesne vode te visceralne tjelesne masti u odnosu na žene, a žene su imale značajno veći postotak ukupne tjelesne masti.
3. Ispitivana populacija je imala visok udio ispitanika s višim razinama ukupne tjelesne masti i pretilih.
4. Od kroničnih komplikacija, neuropatija i kardiovaskularne bolesti bile su najzastupljenije, a neuropatija je bila značajno učestalija u žena.
5. Žene su imale veću učestalost kroničnih komplikacija šećerne bolesti tipa 2 u odnosu na muškarce.
6. Lošija regulacija glikemijskih vrijednosti bila je povezana s postojanjem kroničnih komplikacija, i to značajno više s retinopatijom i nefropatijom.
7. Ispitanici s razvijenim kroničnim komplikacijama šećerne bolesti tipa 2 imali su više razine ukupne tjelesne masti i visceralne tjelesne masti u odnosu na one bez komplikacija, osim kod retinopatije u muškaraca, gdje su pokazali niže razine ova dva parametra u odnosu na one bez retinopatije.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Kerner W, Brückel J; German Diabetes Association. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122:384-6.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 10. izdanje. Bruxelles: International Diabetes Federation; 2022. [citirano 20. travnja 2022.]. Dostupno na: <https://diabetesatlas.org/>
3. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB i sur. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119.
4. American Diabetes Association. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*. 2018;41:917-28.
5. Magliano DJ, Islam RM, Barr ELM, Gregg EW, Pavkov ME, Harding JL i sur. Trends in incidence of total or type 2 diabetes: systematic review. *BMJ*. 2019;366:l5003.
6. Magliano DJ, Chen L, Islam RM, Carstensen B, Gregg EW, Pavkov ME i sur. Trends in the incidence of diagnosed diabetes: a multicountry analysis of aggregate data from 22 million diagnoses in high-income and middle-income settings. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:203-11.
7. Candler TP, Mahmoud O, Lynn RM, Majbar AA, Barrett TG, Shield JPH. Continuing rise of Type 2 diabetes incidence in children and young people in the UK. *Diabet Med*. 2018;35:737-44.
8. Galler A, Stange T, Müller G, Näke A, Vogel C, Kapellen T i sur. Incidence of childhood diabetes in children aged less than 15 years and its clinical and metabolic characteristics at the time of diagnosis: data from the Childhood Diabetes Registry of Saxony, Germany. *Horm Res Paediatr*. 2010;74:285-91.
9. Shulman R, Slater M, Khan S, Jones C, Walker JD, Jacklin K i sur. Prevalence, incidence and outcomes of diabetes in Ontario First Nations children: a longitudinal population-based cohort study. *CMAJ Open*. 2020;8:E48-55.
10. Powell J, Isom S, Divers J, Bellatorre A, Johnson M, Smiley J i sur. Increasing burden of type 2 diabetes in Navajo youth: The SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatr Diabetes*. 2019;20:815-20.
11. Divers J, Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Isom S, Dabelea D, Dolan L i sur. Trends in Incidence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Youths - Selected Counties and Indian Reservations, United States, 2002-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:161-5.

12. Haynes A, Kalic R, Cooper M, Hewitt JK, Davis EA. Increasing incidence of type 2 diabetes in Indigenous and non-Indigenous children in Western Australia, 1990-2012. *Med J Aust.* 2016;204:303.
13. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K i sur. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med.* 2017;377:13-27.
14. Wei JN, Sung FC, Lin CC, Lin RS, Chiang CC, Chuang LM. National surveillance for type 2 diabetes mellitus in Taiwanese children. *JAMA.* 2003;290:1345-50.
15. Gamulin S, Dusper B. Poremećaji metabolizma osnovnih tvari. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. *Patofiziologija.* 7. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 184.-188.
16. Powers AC, Niswender KD, Evans-Molina C. Diabetes Mellitus: Diagnosis, Classification, and Pathophysiology. U: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscaizo J. *Harrison's principles of internal medicine.* 20. izdanje. New York, London: McGraw Hill Education; 2018. str. 2850.–2859.
17. Willemsen G, Ward KJ, Bell CG, Christensen K, Bowden J, Dalgård C i sur. The Concordance and Heritability of Type 2 Diabetes in 34,166 Twin Pairs From International Twin Registers: The Discordant Twin (DISCOTWIN) Consortium. *Twin Res Hum Genet.* 2015;18:762-71.
18. Guthrie RA, Guthrie DW. Pathophysiology of diabetes mellitus. *Crit Care Nurs Q.* 2004;27:113-25.
19. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45:S17-38.
20. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41:S13-27.
21. Powers AC, Niswender KD, Rickels MR. Diabetes Mellitus: Managment and Therapies. U: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscaizo J. *Harrison's principles of internal medicine.* 20. izdanje. New York, London: McGraw Hill Education; 2018. str. 2859.–2875.
22. Ritter S, Vetter ML, Sarwer DB. Lifestyle modifications and surgical options in the treatment of patients with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med.* 2012;124:168-80.

23. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM i sur. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45:S125-43.
24. Vilovic M, Kurir TT, Novak A, Krnic M, Borovac JA, Lizatovic Ik i sur. Hypoglycemia and Glucagon Utilization in Insulin-Treated Diabetic Patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018.
25. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ i sur. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:1754-61.
26. Babu A, Mehta A, Guerrero P, Chen Z, Meyer PM, Koh CK i sur. Safe and simple emergency department discharge therapy for patients with type 2 diabetes mellitus and severe hyperglycemia. *Endocr Pract*. 2009;15:696-704.
27. Cahn A, Cefalu WT. Clinical Considerations for Use of Initial Combination Therapy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39 Suppl 2:S137-45.
28. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, Malandris K, Manolopoulos A, Andreadis P i sur. Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2020;173:278-86.
29. Ticinovic Kurir T, Milicevic T, Novak A, Vilovic M, Bozic J. Adropin – potential link in cardiovascular protection for obese male type 2 diabetes mellitus patients treated with liraglutide. *Acta Clin Croat* 2020;59:344-50.
30. Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P; TITRATE Study Group. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets - the TITRATE study. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11:623-31.
31. Kasper DL, Braunwald E, Fauci SA i sur. Harrison. Principi interne medicine. Poglavlje 173. Diabetes mellitus. 19. izdanje. 4. hrvatsko izdanje. Split: Placebo; 2019. str. 904.–912.
32. Flier JS, Maratos-Flier E. Pathobiology of Obesity. U: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscaizo J. Harrison's principles of internal medicine. 20. izdanje. New York, London: McGraw Hill Education; 2018. str. 2837. – 2843.
33. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J i sur. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr*. 2004;23:1430-53.



34. Stierman B, Afful J, Carroll MD, Chen T, Davy O, Fink S i sur. National Health and Nutrition Examination Survey 2017– March 2020 Prepandemic Data Files Development of Files and Prevalence Estimates for Selected Health Outcomes. National Health Statistics Reports; 2021 [Internet] [citirano 20. svibnja 2022.] Dostupno na: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/106273>
35. Gabric K, Matetic A, Vilovic M, Ticinovic Kurir T, Rusic D, Galic T, Jonjic I, Bozic J. Health-related quality of life in type 2 diabetes mellitus patients with different risk for obstructive sleep apnea. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:765-73.
36. Kushner RF. Evaluation and Management of Obesity. U: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscaizo J. *Harrison's principles of internal medicine*. 20. izdanje. New York, London: McGraw Hill Education; 2018. str. 2843.–2850.
37. Powers AC, Stafford JM, Rickels MR. Diabetes Mellitus: Complications. U: Jameson JL, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscaizo J. *Harrison's principles of internal medicine*. 20. izdanje. New York, London: McGraw Hill Education; 2018. str. 2875.–2882.
38. Gamulin S, Dusper B. Poremećaji metabolizma osnovnih tvari. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. *Patofiziologija*. 7. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 190.-192.
39. Grahovac M, Kumric M, Vilovic M, Martinovic D, Kreso A, Ticinovic Kurir T, Vrdoljak J, Prizmic K, Božić J. Adherence to Mediterranean diet and advanced glycation endproducts in patients with diabetes. *World J Diabetes*. 2021;12:1942-56.
40. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA i sur. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:136-54.
41. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14:473.
42. Callaghan BC, Kerber KA, Lisabeth LL, Morgenstern LB, Longoria R, Rodgers A i sur. Role of neurologists and diagnostic tests on the management of distal symmetric polyneuropathy. *JAMA Neurol*. 2014;71:1143-9.
43. Dyck PJ, Albers JW, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V i sur. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27:620-8.

44. Malik RA, Veves A, Tesfaye S, Smith G, Cameron N, Zochodne D i sur. Small fibre neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27:678-84.
45. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol.* 2012;11:521-34.
46. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM i sur. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet.* 2010;376:419-30.
47. Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep.* 2014;14:528.
48. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383-93.
49. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA i sur. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393-403.
50. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:383-93.
51. Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, Di Biase N, Calandriello E, Leonetti F i sur. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications.* 2006;20:216-23.
52. Singleton JR, Marcus RL, Jackson JE, K Lessard M, Graham TE, Smith AG. Exercise increases cutaneous nerve density in diabetic patients without neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014;1:844-9.
53. Carnethon MR, Prineas RJ, Temprosa M, Zhang ZM, Uwaifo G, Molitch ME i sur. The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care.* 2006;29:914-9.
54. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL i sur. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40:412-8.
55. Harris Nwanyanwu K, Talwar N, Gardner TW, Wrobel JS, Herman WH, Stein JD. Predicting development of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2013;36:1562-8.

56. Klein R, Lee KE, Gangnon RE, Klein BE. The 25-year incidence of visual impairment in type 1 diabetes mellitus the wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2010;117:63-70.
57. Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis*. 1998;31:947-53.
58. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Hyman L, Nemesure B, Yang L i sur. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2005;112:799-805.
59. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C i sur. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology*. 2014;121:2443-51.
60. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. 1995;44:968-83.
61. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS i sur. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:1687-97.
62. Li Y, Su X, Ye Q, Guo X, Xu B, Guan T i sur. The predictive value of diabetic retinopathy on subsequent diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ren Fail*. 2021;43:231-40.
63. Shlipak M. Diabetic nephropathy: preventing progression. *BMJ Clin Evid*. 2010;2010:0606.
64. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007:CD002181.
65. Vlachou E, Ntikoudi A, Govina O, Lavdaniti M, Kotsalas N, Tsartsalis A i sur. Effects of Probiotics on Diabetic Nephropathy: A Systematic Review. *Curr Clin Pharmacol*. 2020;15:234-42.
66. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J i sur. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 2014;37:2864-83.
67. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41:S86-104.

68. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M i sur. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;376:1407-18.
69. Gregg EW, Li Y, Wang J i sur. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med* 2014;370:1514–23.
70. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE i sur. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med.* 2007;356:2388-98.
71. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2015;313:603-15.
72. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J i sur. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387:957-67.
73. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ.* 2016;352:i717.
74. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation.* 2011;123:2799-810, 9 p following 810.
75. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J i sur. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet.* 2008;371:117-25.
76. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007;298:2654-64.
77. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:958-67.
78. Maddatu J, Anderson-Baucum E, Evans-Molina C. Smoking and the risk of type 2 diabetes. *Transl Res.* 2017;184:101-7.
79. van de Wiel A. Diabetes mellitus and alcohol. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20:263-7.

80. Polsky S, Akturk HK. Alcohol Consumption, Diabetes Risk, and Cardiovascular Disease Within Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2017;17:136.
81. Engler PA, Ramsey SE, Smith RJ. Alcohol use of diabetes patients: the need for assessment and intervention. *Acta Diabetol.* 2013;50:93-9.
82. Knott C, Bell S, Britton A. Alcohol Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of More Than 1.9 Million Individuals From 38 Observational Studies. *Diabetes Care.* 2015;38:1804-12.
83. Gebermariam AD, Tiruneh SA, Ayele AA, Tegegn HG, Ayele BA, Engidaw M. Level of glycemic control and its associated factors among type II diabetic patients in debre tabor general hospital, northwest Ethiopia. *Metabol Open.* 2020;8:100056.
84. Kautzky-Willer A, Kamyar MR, Gerhat D, Handisurya A, Stemer G, Hudson S i sur. Sex-specific differences in metabolic control, cardiovascular risk, and interventions in patients with type 2 diabetes mellitus. *Gend Med.* 2010;7:571-83.
85. Esteghamati A, Ismail-Beigi F, Khaloo P, Moosaie F, Alemi H, Mansournia MA i sur. Determinants of glycemic control: Phase 2 analysis from nationwide diabetes report of National Program for Prevention and Control of Diabetes (NPPCD-2018). *Prim Care Diabetes.* 2020;14:222-31.
86. Göbl CS, Brannath W, Bozkurt L, Handisurya A, Anderwald C, Luger A i sur. Sex-specific differences in glycemic control and cardiovascular risk factors in older patients with insulin-treated type 2 diabetes mellitus. *Gend Med.* 2010;7:593-9.
87. Hadaegh F, Zabetian A, Harati H, Azizi F. Waist/height ratio as a better predictor of type 2 diabetes compared to body mass index in Tehranian adult men--a 3.6-year prospective study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114:310-5.
88. Cheng CH, Ho CC, Yang CF, Huang YC, Lai CH, Liaw YP. Waist-to-hip ratio is a better anthropometric index than body mass index for predicting the risk of type 2 diabetes in Taiwanese population. *Nutr Res.* 2010;30:585-93.
89. Wang F, Wu S, Song Y, Tang X, Marshall R, Liang M i sur. Waist circumference, body mass index and waist to hip ratio for prediction of the metabolic syndrome in Chinese. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009;19:542-7.
90. Adejumo EN, Adejumo AO, Azenabor A, Ekun AO, Enitan SS, Adebola OK i sur. Anthropometric parameter that best predict metabolic syndrome in South west Nigeria. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13:48-54.

91. Wu L, Zhu W, Qiao Q, Huang L, Li Y, Chen L. Novel and traditional anthropometric indices for identifying metabolic syndrome in non-overweight/obese adults. *Nutr Metab (Lond)*. 2021;18:3.
92. Qiao Q, Nyamdorj R. The optimal cutoff values and their performance of waist circumference and waist-to-hip ratio for diagnosing type II diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64:23-9.
93. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23:469-80.
94. Bredella MA. Sex Differences in Body Composition. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1043:9-27.
95. Schorr M, Dichtel LE, Gerweck AV, Valera RD, Torriani M, Miller KK i sur. Sex differences in body composition and association with cardiometabolic risk. *Biol Sex Differ*. 2018;9:28.
96. Jao HF, Wung CH, Yu HC, Lee MY, Chen PC, Chen SC i sur. Sex Difference in the Associations among Obesity-Related Indices with Metabolic Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Med Sci*. 2021;18:3470-7.
97. Metascreen Writing Committee, Bonadonna R, Cucinotta D, Fedele D, Riccardi G, Tiengo A. The metabolic syndrome is a risk indicator of microvascular and macrovascular complications in diabetes: results from Metascreen, a multicenter diabetes clinic-based survey. *Diabetes Care*. 2006;29:2701-7.
98. Nsiah K, Shang VO, Boateng KA, Mensah FO. Prevalence of metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus patients. *Int J Appl Basic Med Res*. 2015;5:133-8.
99. Ji M, Ren D, Dunbar-Jacob J, Gary-Webb TL, Erlen JA. Self-Management Behaviors, Glycemic Control, and Metabolic Syndrome in Type 2 Diabetes. *Nurs Res*. 2020;69:E9-17.
100. Frühbeck G, Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Maislos M, Oppert JM; Executive Committee of the European Association for the Study of Obesity. Obesity: the gateway to ill health - an EASO position statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts*. 2013;6:117-20.
101. Oh TJ, Lee JE, Choi SH, Jang HC. Association between Body Fat and Diabetic Peripheral Neuropathy in Middle-Aged Adults with Type 2 Diabetes Mellitus: A Preliminary Report. *J Obes Metab Syndr*. 2019;28:112-7.

102. Dossarps D, Petit JM, Guiu B, Cercueil JP, Duvillard L, Bron AM i sur. Body fat distribution and adipokine secretion are not associated with diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ophthalmic Res.* 2014;51:42-5.
103. Anan F, Masaki T, Ito Y, Eto T, Umeno Y, Eshima N i sur. Diabetic retinopathy is associated with visceral fat accumulation in Japanese type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism.* 2010;59:314-9.
104. Hwang IC, Bae JH, Kim JM. Relationship between body fat and diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes: a nationwide survey in Korea. *Eye (Lond).* 2019;33:980-7.
105. Sasongko MB, Widyaputri F, Sulistyoningrum DC, Wardhana FS, Widayanti TW, Supanji S i sur. Estimated Resting Metabolic Rate and Body Composition Measures Are Strongly Associated With Diabetic Retinopathy in Indonesian Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41:2377-84.
106. Ou YL, Lee MY, Lin IT, Wen WL, Hsu WH, Chen SC. Obesity-related indices are associated with albuminuria and advanced kidney disease in type 2 diabetes mellitus. *Ren Fail.* 2021;43:1250-8.
107. Wu Z, Yu S, Kang X, Liu Y, Xu Z, Li Z i sur. Association of visceral adiposity index with incident nephropathy and retinopathy: a cohort study in the diabetic population. *Cardiovasc Diabetol.* 2022;21:32.
108. Wung CH, Lee MY, Wu PY, Huang JC, Chen SC. Obesity-Related Indices Are Associated with Peripheral Artery Occlusive Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Pers Med.* 2021;11:533.

## **8. SAŽETAK**



**Cilj:** Svrha ovog istraživanja bila je ispitati odnos između sastava tijela i distribucije tjelesne masti i razvoja kroničnih komplikacija u pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2, kao i procijeniti povezanost između sastava tijela i regulacije glikemijskih vrijednosti.

**Ispitanici i postupci:** Istraživanje je provedeno u Centru za dijabetes Zavoda za endokrinologiju, dijabetologiju i bolesti metabolizma KBC-a Split. Rađeno je na 65 ispitanika sa šećernom bolesti tipa 2, od kojih 27 muškaraca i 38 žena. Za prikupljanje podataka korištena je medicinska dokumentacija ispitanika uz ispunjavanje anketnog upitnika, rađena su antropometrijska mjerenja metodom bioelektrične impedancije (uređaj TANITA) čime je izmjeren sastav tijela ispitanika, te su mjereni opsezi struka, bokova i natkoljenice, tjelesna masa i visina ispitanika.

**Rezultati:** Veliki broj ispitanika imao je lošu regulaciju glikemije, a žene su imale nešto lošiju regulaciju u odnosu na muškarce ( $P=0,051$ ). Analiza sastava tijela je pokazala da je 40% ispitanika pretilo, dok je 21,5% imalo prekomjerne vrijednosti ukupne tjelesne masti. Neuropatija i kardiovaskularne bolesti bile su najzastupljenije kronične komplikacije šećerne bolesti tipa 2. Kronične komplikacije bile su općenito nešto učestalije u žena, dok je neuropatija statistički značajno učestalije zastupljena u ženskoj populaciji ( $P=0,015$ ). Ispitanici s lošijom regulacijom glikemije imali su više komplikacija u odnosu na dobro regulirane (nefropatija  $P=0,005$ ; retinopatija  $P=0,024$ ). Muškarci s kroničnim komplikacijama imali su manji postotak mišićne mase, veći postotak ukupne tjelesne masti i visceralne tjelesne masti u odnosu na one bez komplikacija, osim onih s retinopatijom koji su imali veći postotak mišićne mase, manji postotak ukupne tjelesne masti i visceralne tjelesne masti u odnosu na one bez retinopatije ( $P>0,05$ ). Žene s kroničnim komplikacijama imale su veći postotak visceralne tjelesne masti (nefropatija  $P=0,029$ ), kod neuropatije i kardiovaskularnih bolesti veći postotak mišićne mase i manji postotak ukupne tjelesne masti, a kod nefropatije i retinopatije manji postotak mišićne mase i veći postotak ukupne tjelesne masti ( $P>0,05$ ), u odnosu na one bez kroničnih komplikacija.

**Zaključak:** Rezultati impliciraju povezanost pojave kroničnih komplikacija šećerne bolesti tipa 2 i razina masti. Ipak, zbog nedosljednosti prikazanih rezultata među različitim komplikacijama, kao i s podacima iz dostupne literature, potrebno je provesti daljnje multicentrične studije na većem uzorku ispitanika da se detaljnije objasne navedeni utjecaji.

## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Fat Distribution and Chronic Complications in Patients with Diabetes Mellitus type 2

**Objectives:** The aim of this study was to examine relations between body composition and fat distribution and development of chronic complications in patients with diabetes mellitus type 2, as much as to evaluate relations between body composition and glycemic control.

**Subjects and Methods:** The study was conducted at the Center for Diabetes, Institute of Endocrinology, Diabetology and Metabolic Diseases of the University Hospital of Split. It was made on 65 participants with diabetes mellitus type 2, of which 27 male and 38 female. Medical documentation and survey questionnaire were used to collect data, anthropometric measurements based on bioelectrical impedance (TANITA device) were made to measure body composition of participants, and circumferences of waist, hips and thighs, body weight and height were also measured.

**Results:** Large number of participants had bad glycemic control and women had slightly worse glycemic control than men ( $P=0.051$ ). Body composition analysis showed that 40% of our participants were obese, while 21.5% had excessive values of total body fat. Neuropathy and cardiovascular diseases were most common chronic complications of diabetes mellitus type 2. Chronic complications were in general somewhat more common in women, while neuropathy was significantly more often found in women ( $P=0.015$ ). Participants with bad glycemic control had more complications than those well controlled (nephropathy  $P=0.005$ ; retinopathy  $P=0.024$ ). Men with chronic complications had a smaller percentage of muscle mass and higher percentage of total and visceral body fat than those without complications, except for those with retinopathy who had higher percentage of muscle mass and smaller percentage of total and visceral body fat than those without retinopathy ( $P>0.05$ ). Women with chronic complications had higher percentage of visceral body fat (nephropathy  $P=0.029$ ), those with neuropathy and cardiovascular diseases had also higher percentage of muscle mass and smaller percentage of total body fat, and those with nephropathy and retinopathy had smaller percentage of muscle mass and higher percentage of total body fat ( $P>0.05$ ) than those without complications.

**Conclusions:** Results imply that there is a connection between chronic complications of diabetes mellitus type 2 and body fat level. Nevertheless, because of the inconsistency of showed results between different complications, such as with data from available literature, future multicentric studies on larger sample of participants are needed to be done for detailed explanations of mentioned influences.