

# Odrednice pojave neprepoznatog dijabetesa melitusa tipa 2 u populaciji grada Splita i otoka Korčule

---

Čarija, Klara

Master's thesis / Diplomski rad

2016

*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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:938037>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-20**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



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

**KLARA ČARIJA**

**ODREDNICE POJAVE NEPREPOZNATOG DIJABETESA MELITUSA TIP 2 U  
POPULACIJI GRADA SPLITA I OTOKA KORČULE**

**DIPLOMSKI RAD**

**Akadska godina:**

**2015. / 2016.**

**Mentor:**

**Izv.prof.dr.sc. Ozren Polašek**

**U Splitu, srpanj 2016.**

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

**KLARA ČARIJA**

**ODREDNICE POJAVE NEPREPOZNATOG DIJABETESA MELITUSA TIP 2 U  
POPULACIJI GRADA SPLITA I OTOKA KORČULE**

**DIPLOMSKI RAD**

**Akadska godina:**

**2015. / 2016.**

**Mentor:**

**Izv.prof.dr.sc. Ozren Polašek**

**U Splitu, srpanj 2016.**

## **SADRŽAJ:**

|                                                                   |           |
|-------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.UVOD .....</b>                                               | <b>1</b>  |
| 1.1.Dijabetes melitus tip 2 .....                                 | 2         |
| 1.1.1. Definicija i epidemiologija dijabetesa melitusa tip 2..... | 2         |
| 1.1.2. Patogeneza .....                                           | 3         |
| 1.1.3. Klinička slika .....                                       | 5         |
| 1.1.4. Dijagnostički kriteriji dijabetesa melitusa tipa 2.....    | 6         |
| 1.1.5. Komplikacije dijabetesa melitusa tipa 2 .....              | 6         |
| 1.2. Liječenje dijabetesa melitusa tipa 2.....                    | 8         |
| 1.3. Prevencija, probir i važnost obrazovanja bolesnika .....     | 11        |
| <b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....</b>                                  | <b>12</b> |
| 2.1. Cilj istraživanja.....                                       | 13        |
| 2.2. Hipoteza.....                                                | 13        |
| <b>3. MATERIJALI I METODE .....</b>                               | <b>14</b> |
| <b>4. REZULTATI .....</b>                                         | <b>16</b> |
| <b>5. RASPRAVA.....</b>                                           | <b>25</b> |
| <b>6. ZAKLJUČCI .....</b>                                         | <b>28</b> |
| <b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....</b>                          | <b>30</b> |
| <b>8. SAŽETAK.....</b>                                            | <b>35</b> |
| <b>9. SUMMARY.....</b>                                            | <b>38</b> |
| <b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>                                         | <b>41</b> |

*Zahvalila bih se na početku svojoj majci koja me svojom bezuvjetnom ljubavlju i podrškom prati cijeli moj životni i akademski put. Hvala, ti, majko, što vjeruješ u mene i kada ja to zaboravim. Hvala i svim ostalim članovima moje obitelji, osobito mojoj baki, ali i onima koji danas nisu mogli biti ovdje. Svatko od njih čini posebnu nit u koncu mog života. Hvala mojim najboljim prijateljima što su mi bili i ostali prijatelji i kada to nije bilo jednostavno. Hvala vam, dragi moji, na podršci za moje ispite, razumijevanju za nedostatak moga vremena, za smijeh i ohrabrenja. I za kraj, hvala mom mentoru, izv.prof.dr.sc. Ozrenu Polašku, na iznimnoj razini susretljivosti, dostupnosti, pravilnoj i strpljivoj edukaciji te angažiranosti. Hvala, mentore, jer ste me naučili ne samo pisati znanstveni rad nego i koliko je važna ispravna i korektna komunikacija i da se pri tom ne mora zaboraviti prijateljski pristupiti. Svi ste vi pridonijeli da me vjera i snaga ne napuste i da idem naprijed i kada vjetar ne puše u mome smjeru. Jer padne, ponekad i sila vjetra, a kad se cilj počne nazirati do njega stignu samo oni koji nikad nisu odustali.*

Diplomski rad izrađen uz potporu HRZZ projekta 8875.

## **1.UVOD**

## **1.1.Dijabetes melitus tip 2**

### **1.1.1. Definicija i epidemiologija dijabetesa melitusa tipa 2**

Dijabetes melitus tip 2 je kronična metabolička bolest karakterizirana visokom razinom šećera u krvi, inzulinskom rezistencijom i relativnim manjkom inzulina u krvi. U takvom stanju mišićne, masne i jetrene stanice više ne mogu učinkovito iskoristiti inzulin. Do samog razvoja bolesti dolazi kada gušterača više ne može kompenzirati smanjenu mogućnost korištenja inzulina povećanjem proizvodnje. Simptomi dijabetesa tipa 2 razvijaju se polako zbog čega on može ostati neprepoznat godinama (1).

U novije vrijeme šećernu bolest često se naziva i „globalnom epidemijom“. Za to je odgovoran „moderan“ način života u kojem ljudi osim što se jako malo bave tjelesnom aktivnošću rade poslove u kojima satima sjede, a povećala se i konzumacija visokokalorične hrane (2).

Novi podaci govore da 415 milijuna osoba raspona godina od 20 do 79 živi sa šećernom bolešću. Od tih oboljelih pola još uvijek nema postavljenu dijagnozu. Svaka druga osoba koja među 5 milijuna osoba godišnje umire od šećerne bolesti mlađa je od 60 godina. Za zdravstvenu zaštitu vezanu za šećernu bolest godišnje se na svjetskoj razini izdvaja preko 670 milijardi dolara. Za Europu ta izdvajanja iznose preko 150 milijardi američkih dolara za 60 milijuna oboljelih osoba. Unatoč tome, od posljedica ove bolesti godišnje umre preko 620 000 osoba. Kada govorimo o regionalnoj raspodjeli unutar Europe šećerna bolest najčešća je u zemljama Istočne Europe i u Turskoj. Hrvatska se nalazi negdje po sredini ljestvice pa se može usporediti sa Lihtenštajnom, Poljskom i Švicarskom (2).

U Hrvatskoj je registrirano 254.296 osoba starijih od 18 godina s dijagnozom šećerne bolesti prema podacima Registra osoba sa šećernom bolesti. Ovaj broj raste iz godine u godinu. Prema istraživanjima od prije ustanovljeno je da u Hrvatskoj živi preko 40% oboljelih koji još uvijek nemaju postavljenu dijagnozu. Prema slobodnim procjenama brojka oboljelih od šećerne bolesti iznosi preko 400.000. To bi značilo da u Hrvatskoj šećernu bolest ima svaka deseta osoba. Iz proračuna HZZO-a se na trošak liječenja šećerne bolesti kao i njenih posljedica izdvaja 11,5% proračuna što iznosi sveukupno 2,5 milijarde kuna godišnje. 86% ovog iznosa čine troškovi zbrinjavanja i liječenja komplikacija kao što su oštećenja

krvožilnog sustava, bubrega i oštećenja očiju. Ovi nam epidemiološki podaci govore koliko je važno spriječiti komplikacije šećerne bolesti podižući svijest na javnozdravstvenoj razini (2). Dijabetes melitus tipa 2 najučestaliji je tip šećerne bolesti, a prevalencija se kreće u rasponu od 90-92% (2).

### **1.1.2. Patogeneza**

U patogenezi dijabetesa melitusa tipa 2 ustanovljeno je da važnu ulogu imaju genetska predispozicija, okoliš, disfunkcije određenih organa, inzulinska rezistencija s ili bez disfunkcije beta stanica gušterače, smanjen broj beta stanica, mehanizmi koji se odvijaju na staničnoj razini i debljina (3). Kronološki poredane metaboličke patologije koje dovode do bolesti idu nizom: periferna inzulinska rezistencija, hiperinzulinemija - smanjeno podnošenje glukoze, oštećena tolerancija glukoze, do konačnog iscrpljenja beta stanica gušterače (4). Inzulinska rezistencija praćena je povećanom razinom slobodnih masnih kiselina u krvi i proinflamatornih citokina u plazmi što dovodi do smanjenog transporta glukoze u mišićne stanice. Jetra u ovakvoj situaciji počinje pojačano proizvoditi glukozu, a uslijed prividnog manjka energije u organizmu dolazi i do povećanog raspada masti (4). U dijabetesu tipa 2 postoji i poremećeno lučenje alfa stanica koje luče glukagon pa dolazi do hiperglukagonemije. (4, 5).

Tri su uzroka hiperglikemiji: smanjeno lučenje inzulina iz beta stanica gušterače, smanjeno iskorištavanje glukoze te pojačana proizvodnja glukoze u jetri (4). Svjetske genomske studije proučavale su gene odgovorne za razvoj dijabetesa tipa 2 na temelju polimorfizama izoliranih nukleotida (takozvanih SNP-ova). Pronađeno je više od 40 neovisnih lokusa koji bi uz druge faktore mogli biti odgovorni za nastanak bolesti. Najekspresivniji od njih su: oni koji kontroliraju brzi odgovor beta stanica i otpuštanje inzulina (TCF7L2), oni odgovorni za smanjeno otpuštanje inzulina stimulirano glukozom (MTNR1B, FADS1, DGKB, GCK), oni koji su odgovorni za alternativni metabolizam nezasićenih masnih kiselina (FSADS1), disregulaciju metabolizma masti (PPARG), oni odgovorni za inhibiciju otpuštanja glukoze u serum (KCNJ11), oni koji djeluju na povećanje debljine i inzulinske rezistencije (FTO i IGF2BP2), oni koji kontroliraju rast i razvoj beta stanica gušterače (HHEX), geni koji kontroliraju transport cinka u beta stanice koji utječe na produkciju i sekreciju inzulina (SLC30A8) te odgovorni za preživljavanje i funkciju beta stanica (WFS1) (4). Studije koje su istraživale razvoj dijabetesa tipa 2 kod Meksikanaca locirale su regiju NIDDM1 smještenu na kromosomu 2 koja je odgovorna za nastanak ovog

tipa dijabetesa u toj populaciji, ali također i u populaciji stanovnika sjeverne Europe i Finske (6). Postoje i istraživanja koja su proučavala epigenetičke utjecaje (metilacija DNA i modifikacija histona) na pojavu dijabetesa melitusa tipa 2. Trenutni dokazi podupiru povezanost između istih i pojave bolesti. Međutim, ukupni dokazi su ograničeni i otvaraju potrebu za daljna istraživanja (7).

Na pojavu dijabetesa melitusa tipa 2 značajno utječu i okolišni čimbenici. To su ponajprije novi sjedilački način života ili zbog poslova koji uvjetuju takav položaj ili zbog prekomjernog gledanja televizije što je sve popularnije među mlađim dobnim skupinama. Kao posljedica pojavljuje se globalni problem, a to je manjak tjelesne aktivnosti što zapravo dovodi do veće pohrane viška energetskeg unosa od potrošnje i ima za posljedicu povećane ukupne tjelesne mase. Uz navedeno zbog loših prehrambenih navika (pretjeranog konzumiranja masne, začinjene hrane i skrivenih ugljikohidrata) hrana koja se unosi uz povećanu kvantitetu obično je i loše kvalitete (8). Vrsta masnoća koja se koristi u prehrani također je bitna pa tako transmasne kiseline i zasićene masti povećavaju, a mononezasićene i polinezasićene masti smanjuju mogućnost za pojavu bolesti (12). Povećan unos glukoze i makronutrijenata uzrokuje oksidativni stres i upalne promjene. Dugoročno prejedanje i debljina se stoga smatra proupalnim stanjem sa oksidativnim stresom (1). U takvim situacijama pojačano se luče proupalni interleukini kao što su TNF- $\alpha$  i IL-6 koji su povezani sa debljinom i dijabetesom tipa 2 jer ometaju aktivnost inzulina suprimirajući signalni put prevođenja za sintezu inzulina. Ovo posljedično suprimira i protuupalni učinak inzulina što opet pojačava stanje upale (9). Iako je dokazano da upalno stanje postoji, najnovija istraživanja ipak opovrgavaju da je upala ta koja je odgovorna za pojavu inzulinske rezistencije koja je dio kliničke slike ove vrste dijabetesa. Puno je veća povezanost između povećane razine hormona adiponektina i inzulinske rezistencije (10). Osim ove rezistencije koja je tipična za tip 2, prema trenutnim dokazima postoji i disfunkcija  $\beta$ -stanica te posljedična smanjena sekrecija inzulina. Gubi se i normalni pulsni ritam sekrecije inzulina. Sve to ukazuje na poremećaje i u obradi inzulina jer dolazi do povećanja proinzulina, njegova prekursora uz nakupljanje bjelančevine koja se uobičajeno izlučuje zajedno sa inzulinom (amiloidni polipeptid) u gušteračnim otočićima. Uz inzulinsku rezistenciju razvoj ovih patoloških promjena traje duži niz godina. Inzulinska rezistencija u kasnijem životu povezuje se u novije vrijeme sa niskom porođajnom težinom i kočenjem rasta intrauterino pa ih možemo nazvati prenatalnim okolišnim utjecajima na metabolizam glukoze (11).

Postoje i lijekovi kod kojih možemo uočiti poremećenu glukoregulaciju kao što su: glukokortikoidi, tiazidski diuretici, statini, beta blokatori, antipsihotici (12). Povećanu sklonost ovoj bolesti pokazuju i pacijenti koji su prethodno bilježili gestacijski dijabetes (13). Rizični faktor je, osim već navedenih, i rasa. Još uvijek nije jasno zašto, ali određene rase uključujući crnu rasu te Amerikance azijskog i indijskog podrijetla sklonije su razviti dijabetes tipa 2 od ljudi bijele rase (14).

### **1.1.3. Klinička slika**

Glavna odrednica koje može pobuditi sumnju na inzulinsku rezistenciju je povećana tjelesna težina. Iako mogu postojati genetske predispozicije one odražavaju način tjelesne aktivnosti, prehrane i životnog stila. Masno tkivo je metabolički aktivno, a djeluje tako da povećava plazmatske razine slobodnih masnih kiselina. Time je ometen transport glukoze praćen inzulinom te aktivnost enzima mišićne glikogen sintetaze. Također, masno tkivo djeluje poput endokrinog organa na način da otpušta niz čimbenika, adipocitokina, koji na metabolizam glukoze djeluju nepovoljno (IL-6, TNF- $\alpha$ , rezistin, leptin) ili povoljno (adiponektin) (11).

Biokemijskim pretragama može se uočiti osmotska diureza koja zbog glikozurije uzrokuje poliuriju i polidipsiju koje vode u ortostatsku hipotenziju i dehidraciju. Teška dehidracija uzrokuje slabost, malaksalost i promjene mentalnog statusa. Simptomi se javljaju i povlače sukladno kolebanjima glikemije. Polifagija zna pratiti hiperglikemiju, ali bolesnicima u pravilu nije vodeći problem (15).

Dijabetičari tipa 2 također mogu imati simptomatsku hiperglikemiju kao i dijabetičari tipa 1 (kod kojih uz to češće dolazi do dijabetičke ketoacidoze), ali razlika je što se njihovi simptomi razvijaju postupno (11). Početni simptomi kod nekih dijabetičara mogu biti odraz komplikacija (o čemu će biti govora dalje u tekstu) što nas može navesti na zaključak da bolest traje već duže vrijeme i da se razvija polako, dok se neki mogu prezentirati hiperosmolarnom komom već u početku, osobito u stresnim razdobljima, kad je metabolizam glukoze dodatno poremećen, odnosno nakon primjene lijekova kao što su kortikosteroidi (11, 13). Od kožnih manifestacija poznata je crna akantoza (acanthosis nigricans) koja nije samo komplikacija dijabetesa tipa 2 nego može nastupiti i ranije te upozoriti na postojanje inzulinske rezistencije (14).

#### **1.1.4. Dijagnostički kriteriji dijabetesa melitusa tipa 2**

Kako je već i spomenuto, dijabetes tipa 2 razvija se sporo pa se nerijetko dijagnosticira vrlo kasno, onda kada komplikacije već nastupe (18). Dijabetesu prethodi predijabetes kojeg karakteriziraju: oštećenja glukoze natašte ili oštećena tolerancija glukoze postprandijalno ili specifične vrijednosti HbA1c. Predijabetes se dijagnosticira ako je poremećena tolerancija glukoze natašte (OTG-NT). U tom slučaju vrijednosti glukoze u plazmi natašte (GUP-NT) kreću se od 5,6 do 6,9 mmol/l. Dva sata nakon obroka vrijednosti budu manje od 7,8 mmol/l. Može se dijagnosticirati i ako postoji oštećenje glukoze postprandijalno (OTG-PP). Tada je vrijednost glukoze natašte normalna ( $<5,6$  mmol/l). Postoje i slučajevi kada je oštećena tolerancija glukoze postprandijalno uz koju su vrijednosti glukoze natašte normalne, a dva sata nakon obroka nastupa umjereno povišenje ( $>7,8 - <11,1$  mmol/l). Posljednja mogućnost je da postoji i kombinirano oštećenje tolerancije glukoze gdje se vrijednosti natašte u venskoj plazmi kreću od 5,6 do 6,9 mmol/l, a postoji i umjerenopostprandijalno povišenje ( $>7,8 - <11,1$  mmol/l). Također, na predijabetes mogu ukazati i vrijednosti HbA1c od 5,7 - 6,4% (19, 20). Promjene, u smislu poremećene glukoze natašte i oštećenja tolerancije glukoze postprandijalno, mogu trajati 10 do 12 godina prije pojave dijabetesa (21).

Dijabetes se dijagnosticira ako je vrijednost HbA1c veća od 6,5% ili je vrijednost glukoze natašte (pacijent nije jeo barem osam sati) 126 mg/dl (7,0 mmol/l) ili 2 sata nakon provedenog testa oralne tolerancije 75 g glukoze (izvodi se sa 75 grama glukoze per os nakon 10 sati prekonoznog ustezanja od hrane pri čemu je dozvoljeno uzimanje samo vode) vrijednost veća od 11,1 mmol/l ili nakon nasumično izmjerene glukoze (u bilo kojem trenutku) kod pacijenata sa tipičnim simptomima hiperglikemije ili hiperglikemičnih kriza vrijednosti veće od 11,1 mmol/l (22, 23).

#### **1.1.5. Komplikacije dijabetesa melitusa tipa 2**

Komplikacije dijabetesa mogu biti akutne i kronične. Od akutnih komplikacija valja istaknuti hipoglikemiju, hiperglikemiju, dijabetičku ketoacidozu, hiperosmolarno neketotično stanje te laktacidozu.

Kronične komplikacije dijele se na vaskularne i nevaskularne. Vaskularne mogu biti mikrovaskularne (mikroangiopatije) te makrovaskularne (makroangiopatije).

Mikroangiopatske uključuju retinopatije i nefropatije dok makroangiopatije uključuju koronarnu arterijsku bolest, perifernu vaskularnu bolest i cerebrovaskularnu bolest. Nevaskularne kronične komplikacije su neuropatije koje mogu biti senzorne i motoričke (mononeuropatije i polineuropatije) te autonomne neuropatije (24).

Dijabetička retinopatija učestala je komplikacija koja u Americi ima prevalenciju od čak 40%. Visoka razina glukoze povećava njen prolazak kroz poliolni put koji uzrokuje nastanak alkohola sorbitola i njegovu akumulaciju u stanicama. Osmotski stres koji izaziva ta akumulacija proglašen je krivcem za razvoj mikrovaskularnih komplikacija. Stanice mogu također biti opterećene i glikoproteinima. Visoke koncentracije glukoze u krvnim žilama oka mogu stimulirati stvaranje neenzimatskih takozvanih AGEs spojeva („advanced glycosylated end products“). Oksidativni stres, također, može imati važnu ulogu u oštećenju stanica (25).

Patološke promjene bubrega uključuju zadebljane glomerularne bazalne membrane, mikroaneurizme, mezangijsko formiranje tjelešaca (Kimmelsteil-Wilsonova tijela) i druge promjene. Temeljni mehanizam ozljede sličan je kao i kod dijabetičke retinopatije (25).

Periferna neuropatija nastaje uslijed ulaska glukoze i u živčane stanice. Vjerojatno je povezan s mehanizmima nakupljanja poliola i već spomenutim oksidativnim stresom. Više od 80% amputacija izvodi se nakon ulceracija stopala ili ozljeda koje nastaju kao posljedica dijabetičke neuropatije, ali i angiopatije zbog već opisanih endotelijalnih poremećaja (25).

Kronična senzomotorna distalna simetrična polineuropatija je najčešći oblik neuropatije u dijabetesu. Bolesnici se tuže na trnce i opisuju to kao elektricitet u nogama, a ponekad se manifestira i kao ukočenost. Ako je prisutna i bol, ona je izraženija noću (25).

Autonomna neuropatija može utjecati na funkciju mnogih organa. Učestala manifestacija autonomne neuropatije je poremećen motilitet gastrointestinalnog sustava (gastropareza, opstipacija ili proljev), poremećena funkcija kardiovaskularnog sustava (tahikardija, ortostaza) i poremećena urogenitalna funkcija (erektilna disfunkcija) (26).

Treba istaknuti: dva do četiri puta veću opasnost od kardiovaskularnog incidenta, ishemične bolesti srca te akutnog infarkta miokarda, 20 puta veću opasnost od amputacije donjih udova i povećanu potrebu zbrinjavanja u bolnici (27). U razvijenijim dijelovima svijeta ova je vrsta dijabetesa najčešći uzrok netraumatske sljepoće i otkazivanja

bubrežne funkcije (28). U novije vrijeme dovodi se i u svezu sa kognitivnim poremećajima i demencijom zbog procesa oboljenja kao što su Alzheimerova bolest i vaskularna demencija (29).

## **1.2. Liječenje dijabetesa melitusa tipa 2**

Liječenje dijabetesa melitusa tipa 2 započinje tjelesnom aktivnosti zbog njenog djelovanja na metaboličke procese u jetrenom i mišićnom tkivu (28). Preporuča se pacijentima kombiniranje lagane i srednje jake tjelesne aktivnosti poput hodanja 30 ili više minuta barem pet puta tjedno (30). Utvrđeno je da aerobna aktivnost ima prednost pred anaerobnom (vježbama snage poput dizanja utega) u kontroli i održavanju glikemijskog indeksa (31).

Liječenje adekvatnom prehranom od velike je važnosti. Preporuke su da se prehrana dijabetičara sastoji od 55-60% ugljikohidrata, 20-30% masti te 15-20% proteina (24). Što se tiče ugljikohidrata preporučeno je jesti one sa nižim glikemijskim indeksom jer je ustanovljeno da zajedno sa reguliranim unosom kalorija i balansiranom prehranom imaju pozitivan učinak na antropometrijske i metaboličke parametre kod ovih bolesnika (32). Broj obroka varira od 2 do 3 ili više dnevno te se sugerira individualno jer ovisi o vrsti dijabetesa. Pacijente treba pratiti i educirati da se samokontroliraju (28).

Postoje tri skupine lijekova za liječenje šećerne bolesti.  $\beta$ -citotropni lijekovi stimuliraju  $\beta$ -stanice na lučenje inzulina, a ne $\beta$ -citotropni lijekovi hipoglikemijski učinak postižu drugim mehanizmima (bigvanidi, tiazolidindioni, inhibitori  $\alpha$ -glukozidaze i SGLT-2-inhibitori). Treća skupina (derivati sulfonilureje i glinidi) svoj učinak ne temelje na vrijednostima glukoze već im učinak ovisi samo o funkciji  $\beta$ -stanica gušterače. Kod drugih se potiče lučenje inzulina u ovisnosti o glukozi (agonisti GLP-1-receptora i DPP-4-inhibitori) (33).

Bigvanidi od kojih je najpoznatiji predstavnik metformin zlatni je standard za liječenje dijabetesa tipa 2 u kombinaciji sa redukcijom tjelesne težine. Smanjuju proizvodnju glukoze u jetri aktivacijom enzima protein-kinaze koju aktivira AMP te odgađa apsorpciju glukoze u

crijevu. Značajno je, također, da snižavanje hiperglikemije bigvanidima ne ovisi o funkciji beta stanica gušterače i njihovom kapacitetu lučenja inzulina (34, 35).

Tiazolidinoni kao što je pioglitazon djeluju na regulaciju genske ekspresije tako što se vežu na PPAR- $\gamma$  i tako smanjuju rezistenciju na inzulin (36). Primjena je oralna. Od štetnih učinaka bilježe se: edemi, zastoj tekućine, porast težine, anemija, frakture kostiju u žena i makularni edem (37).

Inhibitori  $\alpha$ -glukozidaza poput akarboze djeluju na način da inhibiraju intestinalne  $\alpha$ -glukozidaze pa su im učinci smanjenje postprandijalne hiperglikemije te smanjena razgradnja škroba i disaharida u monosaharide. Njihov učinak posredovan je smanjenom apsorpcijom glukoze iz tankog crijeva gdje djelomičnom inhibicijom enzima  $\alpha$ -glukozidaze usporavaju razgradnju složenih šećera i time smanjuju stupanj apsorpcije iz tankog crijeva (38).

Lijekovi čiji učinak ovisi o funkciji  $\beta$  stanica gušterače su derivati sulfonilureje koji zatvaraju kalijeve kanale beta stanica i povećavaju sekreciju inzulina. Oni djeluju hipoglikemijski uz povećano stvaranje masti, glikogena i proteina. Od nuspojava zabilježen je porast težine. Glinidi imaju sličan mehanizam djelovanja (37).

Lijekovi na bazi inkretina su analozi GLP-1 receptora te djeluju tako da povećavaju otpuštanje inzulina posredovano glukozom, a djeluju i na smanjenje teka. Od nuspojava zabilježena je anoreksija, glavobolja, mučnina, povraćanje i pankreatitis. Inhibitori DPP-4 receptora djeluju tako da koče razgradnju GLP-1 i povećavaju njegovo cirkuliranje. Od nuspojava zabilježeni su: alergijske reakcije, rinitis i infekcije gornjih dišnih putova (37). Analози imaju iste učinke kao i lijekovi na bazi inkretina, ali se razlikuju po tome što se primjenjuju supkutano (37).

Inzulinska terapija kod šećerne bolesti tipa 2 potrebna je u slučajevima kada se uz maksimalno podnošljivu kombinaciju oralnih i ostalih neinzulinskih hipoglikemika ne postiže zadovoljavajuća regulacija glikemije; u oboljelih (neliječenih ili prethodno liječenih lijekovima za šećernu bolest) koji uz simptome imaju prisutne visoke vrijednosti glikiranog hemoglobina ( $HbA1c > 10\%$ ); u oboljelih s oštećenom jetrenom i bubrežnom funkcijom koja priječi primjenu oralnih i ostalih neinzulinskih hipoglikemika, kao i u hospitaliziranih i akutno interkurentno oboljelih osoba sa šećernom bolesti. Kako je u većine osoba sa šećernom bolesti tipa 2 prisutna određena endogena sekrecija inzulina čak u uznapredovalim stadijima bolesti,

pristup liječenju ne mora biti složen niti zahtjevan kao što je to kod šećerne bolesti tipa 1. Tako pristup inzulinskom liječenju varira ovisno o razini očuvane endogene sekrecije inzulina, periferne inzulinske rezistencije i proizvodnji glukoze u jetri (39).

Ultrakratkodjelujući inzulinski analozi djeluju kratko i dolaze u bistroj formi. Poznati su kao: aspart (Novorapid), glulizin (Apidra) i lispro (Humalog) inzulini. Lispro i aspart moguće je primjeniti intravenski dok se ostali primjenjuju supkutano. Oni uklanjaju porast glikemije nakon obroka i djeluju tako da nadomještaju potrebe inzulina za jedan obrok (40).

Kratkodjelujući (regularni) inzulini su identični humanom inzulinu. To su bistre otopine većinom namijenjene za supkutanu primjenu, ali se za kliničke potrebe mogu davati i intravenski. Njihov učinak nastupa malo kasnije od ultrakratkodjelujućih uz isti cilj: snižavanje posprandijalne hiperglikemije (40).

Srednjedugodjelujući (intermedijarni) inzulini NPH (Neutral Protamine Hagedorn) imaju dulje trajanje djelovanja. Oni su suspenzija kristalnog humanog inzulina i protamina (proteina podrijetlom iz ribe). Počinju djelovati sat do dva nakon aplikacije uz vrhunac djelovanja sedmi sat. Primjena je supkutana (40).

Predstavnici dugodjelujućih inzulinskih analoga su: detemir (Levemir) i glargine (Lantus). Djeluju dugo i jednoliko (bez izraženog vršnog djelovanja kao kod NPH). Njihov je cilj regulirati glikemiju natašte i poslije obroka. Primjena je supkutana (40).

Inzulin s bifazičnim djelovanjem (predmiješani humani inzulin), na hrvatskom tržištu poznat je kao M3. Nastao je miješanjem (suspenzijom) regularnog (30%) i intermedijarnog NPH (70%) inzulina. Korišten par puta u danu djeluje na glikemiju natašte te kombinirano pokriva inter- i post-prandijalnu glikemiju. Primjena je supkutana (40).

Moguće je liječenje kombiniranjem oralnih i ostalih neinzulinskih hipoglikemika s jednom dozom bazalnog inzulina (tzv. bazal-oral shema), zatim s jednom, dvjema ili trima dozama bifazičnih inzulina ili u krajnjem slučaju primjenom intenzivirane inzulinske terapije (tzv. bazal-bolus shema). Intenziviranje terapije može ići i postupno preko tzv. bazal-plus sheme koja podrazumijeva dodavanje jedne do dviju injekcija brzodjelujućeg inzulina na prethodno postojeć u bazal-oral shemu. Kao opcija postoji i uvođenje samo prandijalnih

inzulina kada se daju brzodjelujući pripravci 2 – 4 puta na dan neposredno prije glavnih obroka uz dnevnu dozu metformina (39).

### **1.3. Prevencija, probir i važnost obrazovanja bolesnika**

U cilju prevencije dijabetesa tipa 2 bilo bi poželjno doseći i održati poželjnu tjelesnu težinu, provoditi tjelesnu aktivnost umjerenog intenziteta najmanje 30 minuta dnevno, konzumirati voće i povrće u 3-5 obroka svaki dan uz smanjenje unosa zasićenih masti i šećera i na koncu ne pušiti jer se time smanjuje rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti (41).

Američka udruga za dijabetes (ADA) preporučuje probir na dijabetes jednom godišnje u bolesnika starijih od 45 godina ili u bolesnika mlađih od 45 godina sa glavnim čimbenicima rizika. Dijagnoza može biti razina glukoze natašte od 126 mg/dl (7,0 mmol/l) ili više. Razine HbA1c od 6,5 % ili više, nasumična razina u plazmi glukoze od 200 mg/dl (11,1 mmol/l) ili više; ili nakon provedenog OGTT testa, s razinom glukoze u plazmi od 200 mg/dl (11,1 mmol/l) ili više. Rezultate bi trebalo potvrditi ponovnim ispitivanjem sljedećeg dana. No, jedna nasumično izmjerena razina glukoze u plazmi od 200 mg/dl (11,1 mmol/l) ili više s tipičnim znakovima i simptomima hiperglikemije vjerojatno ukazuje na dijabetes (42).

Redovitim pregledima, pacijenti koji su dobili pravilnu edukaciju o redovitom samokontroliranju glukoze u krvi, standardnom dijabetes prehranom te programom vježbanja izrađeni od certificiranih dijabetes edukatora mogu postići bolju kontrolu glikemije, značajno smanjenje tjelesne težine i smanjenje ukupnog udjela masti (43).

U Hrvatskoj još uvijek ne postoji sustavni probir na dijabetes melitus tip 2, ali postoji probir na gestacijski dijabetes koji se provodi u trudnoći. Kao granična vrijednost glukoze natašte uzima se 5,1 mmol/l, u OGTT testu glukoza nakon jednog sata 10 mmol/l te glukoza nakon dva sata 8,5 mmol/l. Dijagnoza manifestnog dijabetesa u trudnoći potvrđuje se ako je glukoza natašte > 7,0 mmol/l (42).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

## **2.1. Cilj istraživanja**

Identificirati obilježja neprepoznatog dijabetesa tipa 2 u populaciji grada Splita i otoka Korčule. Osnovna pretpostavka rada je da će prometna i zemljopisna izoliranost otočnih populacija imati nepovoljan učinak te da će ispitanici porijeklom s otoka imati lošije reguliran glikemični status, a posljedično i veću prevalenciju neprepoznatog dijabetes melitusa.

## **2.2. Hipoteza**

Prevalencija neprepoznatog dijabetesa melitusa bit će veća u populaciji otoka Korčule.

### **3. MATERIJALI I METODE**

U ovom istraživanju korišteni su podatci iz projekta 10.001 Dalmatinac. Ispitanici su u istraživanje bili uključeni tijekom 2007. godine (Korčula, istočni dio otoka), 2008. i 2009. godine (Split) te 2013. i 2014 godine (zapadni dio otoka Korčule). Uzorkovanje je bilo prikladno, na temelju pismenih poziva dostavljenih putem pošte, radijskih emisija, suradnje s lokalnim liječnicima i gradskim ili mjesnim upravama, ili izravnim pozivanjem. Cijelo istraživanje odobrilo je etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu (odobrenje 003-08/11-03/0005).

Za potrebe ovog istraživanja korišteni su osnovni demografski podatci (dob i spol, pokazatelji socioekonomskog stanja), antropometrijski podatci (visina i težina), rezultati biokemijske analize (kolesterol, HDL, LDL, triglicerida, mokraćna kiselina, albumin, kalcij) te rezultati kliničkog pregleda (sistolički i dijastolički tlak). Korišten je i podatak iz povijesti bolesti o postojanju dijagnoze šećerne bolesti. Uz to su korišteni i rezultati biokemijske analize glukoze i glikiranog hemoglobina (HbA1c). Za potrebe postavljanja novo-dijagnosticiranih slučajeva šećerne bolesti korišten je podatak o razini HbA1c, uz graničnu vrijednost od 6,5. Svi ispitanici kojima je razina HbA1c bila jednaka ili veća od 6,5 smatrani su pozitivnima, a uz to je bio potreban i podatak o prethodnoj dijagnozi šećerne bolesti (kako bi se isključili neprimjereno regulirani slučajevi osoba sa šećernom bolesti). Na ovaj način dobili smo četiri skupine ispitanika, koji su svrstavani u kategorije: zdravi (bez dijagnoze u povijesti bolesti i HbA1c 6,49 ili manje); dobro regulirana šećerna bolest (šećerna bolest u povijesti bolesti i HbA1c 6,49 ili manje), novo-dijagnosticirani slučajevi (bez dijagnoze u povijesti bolesti i HbA1c 6,5 ili više) te neprimjereno regulirana šećerna bolest (šećerna bolest u povijesti bolesti i HbA1c 6,5 ili više).

Podatci su analizirani korištenjem hi-kvadrat i t-testa. U zadnjem analitičkom koraku korištena je logistička regresija, kako bi se otklonio učinak najvažnijih varijabli zbunjivanja. Uz njih korištena je i ROC krivulja, kao klasifikacijsko stablo. Sve analize provedene su korištenjem IBM SPSS verzija 19 (IBM Corp, Amrook, USA). Razina statističke značajnosti postavljena je na  $P < 0,05$ .

#### **4. REZULTATI**

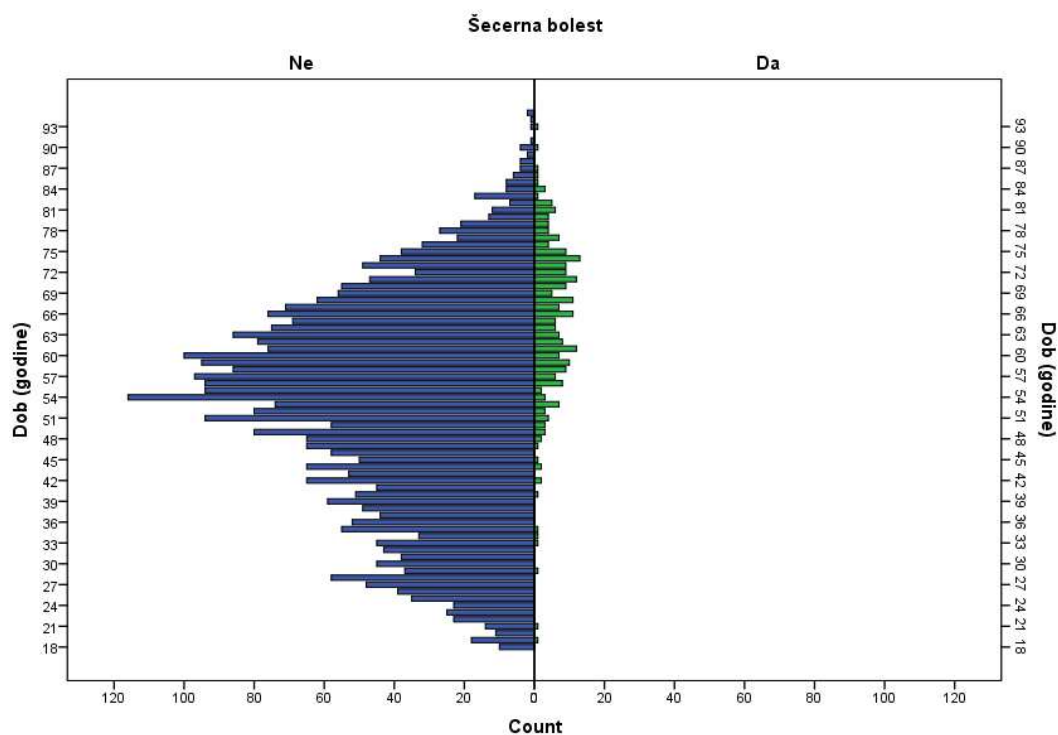
Ovim istraživanjem obuhvaćeno je ukupno 3.821 ispitanik, od čega 2.809 sa Korčule i 1.012 iz Splita. Ova dva pod-uzorka nisu se razlikovala prema spolnoj strukturi, dok su odstupanja u dobi, razini obrazovanja, procijenjenom i mjerenom materijalnom stanju bila značajna, s boljim rezultatom s područja grada Splita nego otoka Korčule (Tablica 1).

Tablica 1. Opisni pokazatelja analiziranih pod-uzoraka

|                                          | Korčula<br>(2.809) | Split<br>(1.012) | P        |
|------------------------------------------|--------------------|------------------|----------|
| Spol; n (%)                              |                    |                  |          |
| Muški                                    | 1.023 (36,4)       | 395 (39,0)       | 0,140*   |
| Ženski                                   | 1.786 (63,6)       | 617 (61,0)       |          |
| Dob                                      | 53,77±15,38        | 50,29±14,40      | <0,001** |
| Razina obrazovanja                       | 11,02±3,18         | 13,15±3,02       | <0,001** |
| Subjektivna procjena materijalnog stanja | 3,13±0,70          | 3,33±0,69        | <0,001** |
| Objektivna procjena materijalnog stanja  | 3,33±1,42          | 4,24±1,43        | <0,001** |
| Materijalno stanje                       | 10,26±2,66         | 11,27±2,45       | <0,001** |

\*hi-kvadrat test, \*\*t-test

U cijelom uzorku zabilježeno je 217 ispitanika (6,8%) koji su imali dijagnosticiranu šećernu bolest u povijesti bolesti. Njihova dobna raspodjela ukazivala je na najčešću pojavu šećerne bolesti u starijim dobnim skupinama (Slika 1).



Slika 1. Prikaz učestalosti pojave šećerne bolesti u analiziranom uzorku

Ukupno je 231 ispitanik (7,1%) imao vrijednosti HbA1c iznad 6,5. Preklap ove skupine sa skupinom ispitanika dijagnosticiranom šećernom bolesti ukazao je na postojanje 102 novo-dijagnosticirana slučaja šećerne bolesti (Tablica 2). Istovremeno je u uzorku zabilježeno 88 slučajeva dobro regulirane šećerne bolesti (dijagnosticirana šećerna bolest uz HbA1c manji od 6,5) te 129 slučajeva loše regulirane šećerne bolesti (HbA1c veći ili jednak 6,5).

Tablica 2. Usporedba dijagnosticiranih slučajeva šećerne bolesti s nalazima biokemijske analize HbA1c

| Skupina               |    | Dijagnosticirana šećerna bolest |           |
|-----------------------|----|---------------------------------|-----------|
|                       |    | Ne                              | Da        |
| Povišena razina HbA1c | Da | 102 (3,1)                       | 129 (4,0) |
|                       | Ne | 2.938 (90,2)                    | 88 (2,7)  |

Analiza obilježja ispitanika s novo-dijagnosticiranom šećernom bolesti ukazala je na postojanje nekoliko statistički značajnih rezultata, koji su ukazivali na obrazac nastanka novo-dijagnosticirane šećerne bolesti kod ispitanika koji su bili starije životne dobi (OR=1,05; 95% CI [1,03-1,06]), porijeklom s Korčule (2,45 [1,57-3,83]), većeg indeksa tjelesne mase (1,09 [1,05-1,13]), niže razine obrazovanja (0,95[0,90-0,98]) te većeg sistoličkog tlaka (1,02 [1,01-1,08]; Tablica 3). Analize loše regulirane šećerne bolesti ukazala je na važnost dobi, indeksa tjelesne mase i niže razine obrazovanja (Tablica 4).

Tablica 3. Prikaz prediktora novo-dijagnosticirane šećerne bolesti, logistička regresija

|                                | OR                   | 95% CI      | P      |
|--------------------------------|----------------------|-------------|--------|
| Spol                           |                      |             |        |
| Muški                          | 1,00 ( <i>Por.</i> ) |             |        |
| Ženski                         | 1,11                 | [0,76-1,61] | 0,593  |
| Pod-uzorak                     |                      |             |        |
| Split                          | 1,00 ( <i>Por.</i> ) |             |        |
| Korčula                        | 2,45                 | [1,57-3,83] | <0,001 |
| Dob (godina)                   | 1,05                 | [1,03-1,06] | <0,001 |
| Indeks tjelesne mase           | 1,09                 | [1,05-1,13] | <0,001 |
| Razina obrazovanja             | 0,95                 | [0,90-0,98] | 0,037  |
| Subjektivno materijalno stanje | 1,24                 | [0,98-1,60] | 0,086  |
| Objektivno materijalno stanje  | 0,94                 | [0,99-1,08] | 0,344  |
| Materijalno stanje             | 0,99                 | [0,93-1,06] | 0,785  |
| Sistolički tlak                | 1,02                 | [1,01-1,08] | 0,031  |
| Dijastolički tlak              | 0,97                 | [0,92-1,07] | 0,082  |
| Mokraćna kiselina              | 0,99                 | [0,98-1,01] | 0,168  |
| Kolesterol                     | 1,27                 | [0,43-5,27] | 0,230  |
| Trigliceridi                   | 1,32                 | [0,09-4,12] | 0,717  |
| HDL                            | 1,07                 | [0,07-6,56] | 0,157  |
| LDL                            | 1,09                 | [0,34-4,31] | 0,158  |

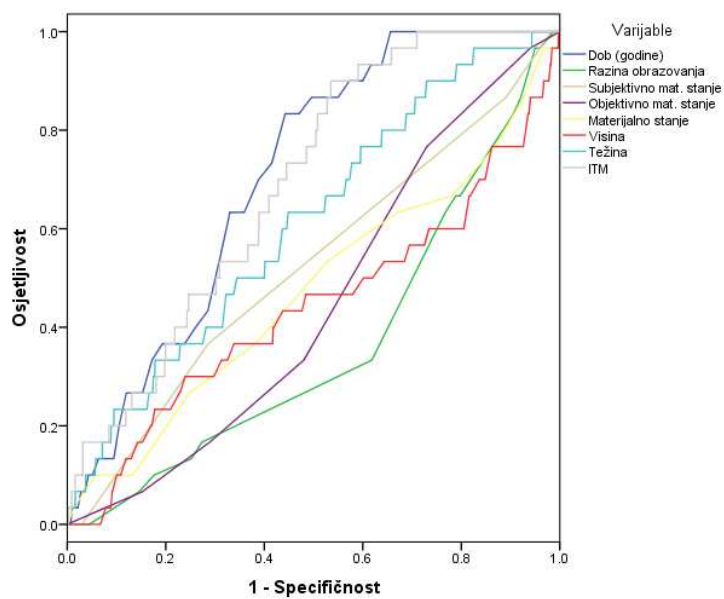
*Por. – poredbena skupina*

Tablica 4. Prikaz prediktora loše kontrolirane šećerne bolesti, logistička regresija

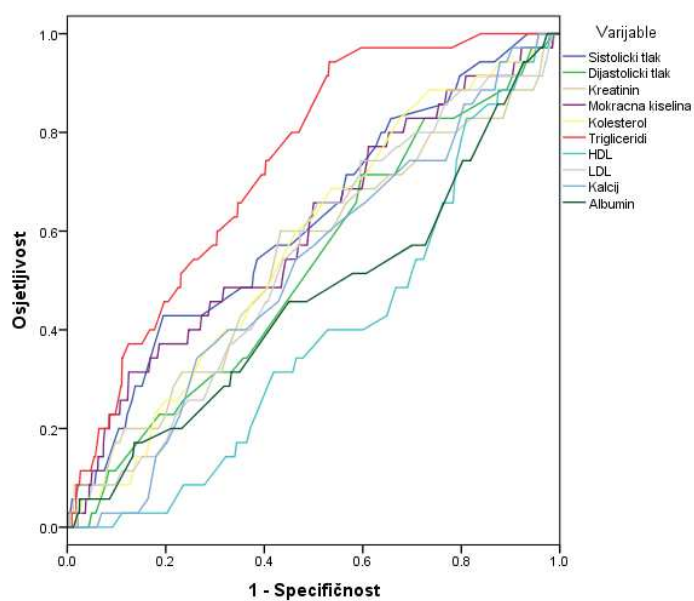
|                                | OR                   | 95% CI      | P      |
|--------------------------------|----------------------|-------------|--------|
| Spol                           |                      |             |        |
| Muški                          | 1,00 ( <i>Por.</i> ) |             |        |
| Ženski                         | 0,82                 | [0,50-1,36] | 0,452  |
| Pod-uzorak                     |                      |             |        |
| Split                          | 1,00 ( <i>Por.</i> ) |             |        |
| Korčula                        | 1,54                 | [0,89-2,69] | 0,126  |
| Dob (godina)                   | 1,04                 | [1,02-1,07] | <0,001 |
| Indeks tjelesne mase           | 1,06                 | [1,01-1,19] | 0,012  |
| Razina obrazovanja             | 0,92                 | [0,86-0,99] | 0,018  |
| Subjektivno materijalno stanje | 1,23                 | [0,89-1,70] | 0,218  |
| Objektivno materijalno stanje  | 1,01                 | [0,84-1,21] | 0,957  |
| Materijalno stanje             | 0,92                 | [0,71-0,99] | 0,075  |

*Por. – poredbena skupina*

Korištenje ROC krivulje u predviđanju novo-dijagnosticirane šećerne bolesti ukazalo je na dob kao najvažniji prediktor u prvoj razini varijabli, koji je slijedio indeks tjelesne mase i težina (Slika 2). Korištenje iste metode za biokemijske pokazatelje (osim glukoze i HbA1c) ukazalo je na važnost triglicerida, dok su ostale varijable imale puno manju vrijednost (Slika 3).

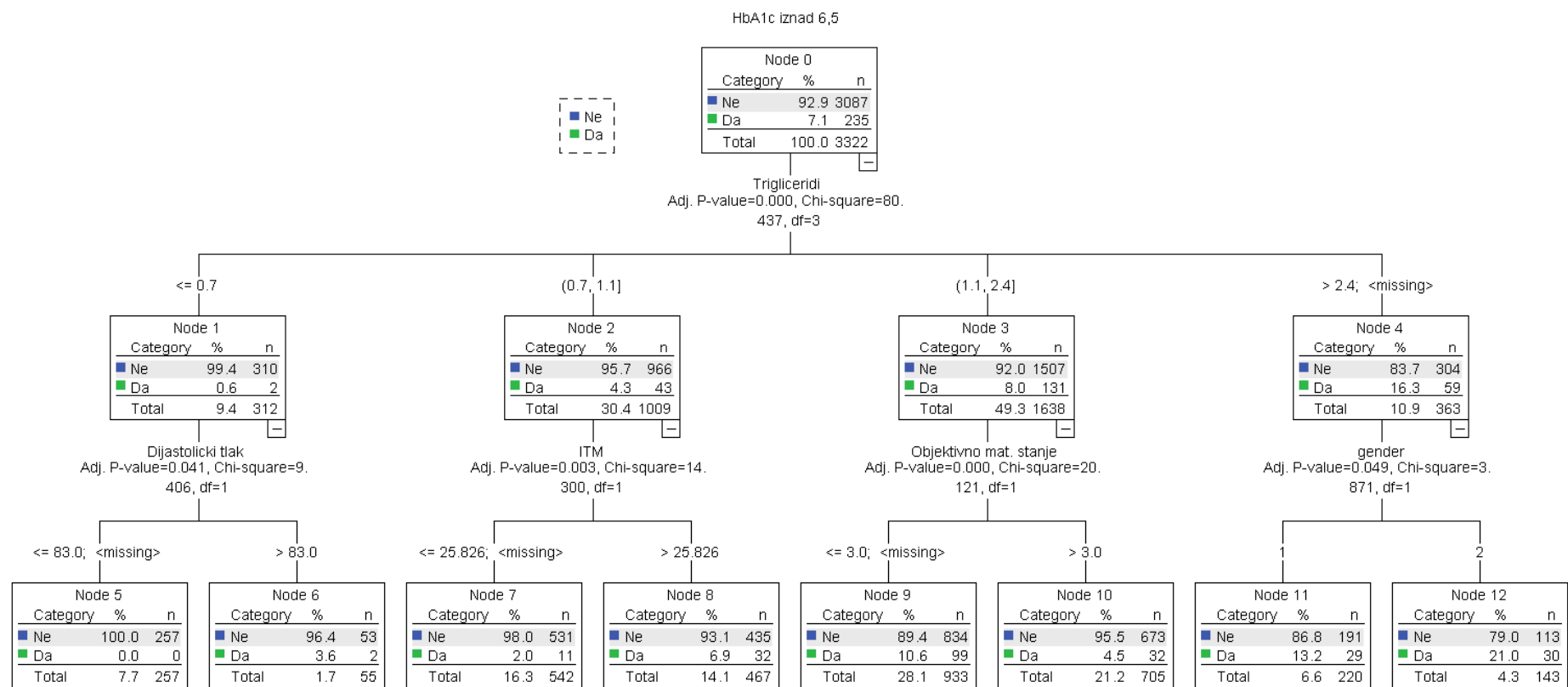


Slika 2. ROC krivulja u dijagnostici novonastale šećerne bolesti na temelju demografskih i antropometrijskih pokazatelja



Slika 3. ROC krivulja u dijagnostici novonastale šećerne bolesti na temelju kliničkih i biokemijskih pokazatelja

Korištenje klasifikacijskog stabla za predviđanje pojave novo-dijagnosticirane ukazalo je kako točno određene razine triglicerida u kombinaciji sa prediktorima povećavaju šanse za dijabetes melitus tip 2 (Slika 4). Najvažniji pojedinačni prediktor nastanka šećerne bolesti (uz izuzeće glukoze) bila je razina triglicerida. Ukoliko je ona bila manja od 0,7 mmol/l, šansa za nastanak šećerne bolesti bila je 0,6% (Slika 3). Povećanje razine triglicerida na vrijednosti od 0,7 do 1,1 mmol/l povećavalo je rizik za šećernu bolest na 4,3%. Daljnje povećanje razine triglicerida do vrijednosti od 2,4 mmol/l povećavalo je rizik na 8,0%, dok su vrijednosti triglicerida veće od 2,4 mmol/l bile povezane s najvećim rizikom, od 16,3% (Slika 3). Uz to, prepoznati su i dijastolički tlak, indeks tjelesne mase, materijalno stanje i spol kao prediktori sljedeće klasifikacijske razine (Slika 4).



Slika 4. Klasifikacijsko stablo za predviđanje novo-dijagnosticirane šećerne bolesti.

## **5. RASPRAVA**

U ovom presječnom istraživanju provedenom na ukupno 3.821 ispitanika, od kojih 1.012 iz Splita i 2.809 sa otoka Korčule i uspjeli smo identificirati obilježja neprepoznatog dijabetesa melitusa tipa 2. Glavne osobine prema kojima se u budućnosti mogu prepoznati osobe pod povećanim rizikom bile su starija dob, podrijetlo s Korčule, veći indeks tjelesne mase, niža razina obrazovanja te veći sistolički tlak.

Uz to, u radu smo identificirali i obilježja ispitanika koji su imali loše kontroliranu šećernu bolest, među kojima su bili veća dob, veći indeks tjelesne mase te niža razina obrazovanja. Ove spoznaje od vrlo su velike koristi u javnozdravstvenoj intervenciji jer ukazuju na profil osoba koje unatoč dijagnozi ne uspijevaju dobro regulirati svoju bolest.

Ono što nam je bilo ključno u otkrivanju nedijagnosticiranih bilo je mjerenje glikiranog hemoglobina HbA1c. Od 3.564 ispitanika bez dijabetesa melitusa u povijesti bolesti, otkrivena su 102 nova pacijenta sa HbA1c > 6,5. Uspoređujući to sa 231 već oboljelih ustanovljeno je da i 129 od tih 231 oboljelih ima povišenu razinu HbA1c. To bi značilo da čak 55% iz uzorka oboljelih ne regulira dobro svoj dijabetes. Ovo je ne samo pokazatelj lošeg odnosa prema bolesti, nego i pokazatelj veće razine rizika za razne nepovoljne ishode, uključujući i smrtni ishod (39). Već i površna ekonomska analiza ukazala je na vrlo veliki trošak loše regulirane šećerne bolesti u Hrvatskoj – simulacijski model pokazao je kako bi bolja regulacija bolesti mogla dovesti do čak dvije milijarde kuna uštede u zdravstvenom sustavu (40). Međutim, takav scenarij zahtijevao bi mnoge izmjene sustava zdravstva (40).

Analiza 102 novo-dijagnosticirana slučajeva uz pomoć logističke regresije omogućila nam je detekciju nekoliko statistički značajnih obilježja koji nam mogu poslužiti kao odrednice neprepoznatog dijabetesa melitusa tipa 2. Spol se u ovom uzorku pokazao statistički neznačajan.

ROC krivulja kao varijablu najveće osjetljivosti za predviđanje dijabetesa iznijela je dob za kojom slijede indeks tjelesne mase i potom težina. Najosjetljivijim biokemijskim prediktorima pokazali su se trigliceridi. Na koncu, klasifikacijsko stablo precizno je prikazalo kolike vrijednosti triglicerida u kojim postocima povećavaju šanse za razvoj dijabetesa melitusa tipa 2. U klasifikacijskom stablu prepoznat je dijastolički tlak kao pozitivni prediktor pri vrijednostima triglicerida nižim od 0,7 mmol/l. Pri vrijednostima 0,7-1,1 mmol/l kao pozitivni prediktor pokazao se indeks tjelesne mase, pri vrijednostima od 1,1 do 2,4 mmol/l

kao pozitivni prediktor istaklo se objektivno materijalno stanje, a pri vrijednostima višim od 2,4 mmol/l kao najvažniji pozitivni prediktor pokazala se dob.

Ograničenja ovog istraživanja su relativno mali broj ispitanika s novodijagnosticiranom šećernom bolesti, kao i mogućnost lokalnog učinka (koji vrijedi samo u analiziranim populacijama, dok u drugima nema snažan učinak). Međutim, istovremeno su rezultati ovog istraživanja zanimljivi za javnozdravstvene intervencije s ciljem primarne i sekundarne prevencije šećerne bolesti.

## **6. ZAKLJUČCI**

Potrebna su daljnja istraživanja u ovom području upravo zbog činjenice da dijabetes melitus tipa 2 postaje bolest modernog doba, a njegove kardiovaskularne komplikacije jedan od vodećih uzroka smrti u svijetu. Osim kliničke vrijednosti pronalaženje prediktora ima vrlo važnu ulogu u primarnoj zdravstvenoj zaštiti jer uz rano otkrivanje bolesti, pravilnu edukaciju, samokontrolu i praćenje znatno bi se smanjilo aktualno opterećenje zdravstvenog sustava akutnim i kroničnim komplikacijama ove ozbiljne moderne „epidemije“.

1. Kao najvažnije odrednice neprepoznatog dijabetesa melitusa tipa 2 u promatranim populacijama pokazale su se: starija životna dob, povišen indeks tjelesne mase, podrijetlo te povišen sistolički tlak. Točno kako je hipoteza pretpostavila da će prevalencija neprepoznatog dijabetesa u populaciji otoka Korčule biti veća, podrijetlo se zaista i pokazalo statistički značajnim. Od biokemijskih pokazatelja to su osim povišene glukoze, vrijednost HbA1c > 6,5 te povišena razina triglicerida.
2. 55% ispitanika od 231 dijagnosticiranih ima povišene razine HbA1c što otvara potrebu za dodatnom edukacijom i oboljelih i njihovih obitelji, promjenom terapije, redovitijim kliničkim praćenjem i eventualno novim istraživanjima da bi se preciznije ispitalo što točno i u kojoj mjeri „neregulirani“ ne rade dobro.
3. Zahvaljujući klasifikacijskom stablu možemo uočiti kako više razine triglicerida povećavaju šanse za razvoj dijabetesa bez da smo dokazali izravno uzočno-posljedičnu vezu.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. National institute of diabetes and digestive and kidney diseases. Causes of diabetes. [citirano: 13 lipanj 2016]. Dostupno na adresi: <http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-topics/Diabetes/causes-diabetes/Pages/index.aspx>
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Odsjek za dijabetes s registrom osoba za šećerne bolesti [citirano: 13 lipanj 2016]. Dostupno na adresi: <http://www.hzjz.hr/sluzbe/sluzba-za-epidemiologiju/odjel-za-nadzor-i-istrazivanje-ne-zaraznih-bolesti/odsjek-za-dijabetes-s-registrom-osoba-sa-secernom-bolesti/>
3. Leahy JL. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. Archives of Medical Research 2005;36:197–209.
4. Unger RH, Orci L. Paracrinology of islets and the paracrinopathy of diabetes. Proc.Natl.Acad.Sci. USA. 2010;107:16009-12.
5. Khardori R. Type 2 Diabetes Mellitus. [citirano: 13 lipanj 2016]. Dostupno na adresi: <http://emedicine.medscape.com/article/117853-overview#a1>
6. Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, Li X, Orho-Melander M i dr. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. Nature Genetics. 2000;26:163-75.
7. Muka T, Nano J, Voortman T, Braun KVE, Ligthart S, Stranges S, i dr. The role of global and regional DNA methylation and histone modifications in glycemic traits and type 2 diabetes: a systematic review. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, u tisku.
8. Hu FB, Li TY, Colditz GA, Willett WC, Manson JE. Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. JAMA. 2003;289:1785-91.
9. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. Trends Immunol. 2004;25:4-7.
10. Adabimohazab R, Garfinkel A, Milam EC, Frosch O, Mangone A, Convit A. Does inflammation mediate the association between obesity and insulin resistance? Inflammation. 2016;39:994-1003
11. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Šećerna bolest i otklon mijene ugljikohidrata. [citirano: 13 lipanj 2016] Dostupno na adresi: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/endokrinologija/secerna-bolest-otkloni-mijene-ugljikohidrata/diabetes-mellitus>
12. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deybach C, Bourry E, Barrou B, Deray G. Drug-induced diabetes mellitus. Expert Opin Drug Saf. 2005;4:1097-1109.

13. Vijan S. Intheclinic. Type 2 diabetes. *AnnIntern Med.* 2010;152:ITC31-15
14. Mayo Clinic. Type 2 diabetes [citirano:13 lipanj 2016] Dostupno na stranici: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/type-2-diabetes/symptoms-causes/dxc-20169861>
16. World Health Organization. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Geneva: 2011.[citirano: 13 lipanj 2016] Dostupno na adresi: [www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c\\_2011.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/report-hba1c_2011.pdf)
17. MedScape. Type 2 diabetes ADA diagnosis criteria [citirano: 13 lipanj 2016] Dostupno na adresi: <http://emedicine.medscape.com/article/2172154-overview>
18. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Šećerna bolest u Republici Hrvatskoj 2005. – 2014. [citirano: 13 lipanj 2016] Dostupno na adresi: [http://www.hzjz.hr/sluzbe/sluzba-za-epidemiologiju/odjel-za-nadzor-i-istrazivanje-ne-zaraznih-bolesti/odsjek-za-dijabetes-s-registrom-osoba-sa-secernom-bolesti/attachment/dm-bilten-2005\\_2014/](http://www.hzjz.hr/sluzbe/sluzba-za-epidemiologiju/odjel-za-nadzor-i-istrazivanje-ne-zaraznih-bolesti/odsjek-za-dijabetes-s-registrom-osoba-sa-secernom-bolesti/attachment/dm-bilten-2005_2014/)
19. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, i dr. A1Cleveland future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010;33:1665–73.
20. Ackermann RT, Cheng YJ, Williamson DF, Gregg EW. Identifying adults at high risk for diabetes and cardiovascular disease using hemoglobinA1c National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Am J PrevMed* 2011;40:11–7.
21. Kokić, S. Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Medix.* 2009;80/81: 90-2.
22. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *DiabetesCare.* 2014;37(S1):81–90.
23. The International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327–34.
24. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, i dr., *Intrena medicina* (četvrto izdanje). Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str 1244.-64.
25. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clinical Diabetes.* 2008;26:77-82.
26. Diapedia. The living textbook ofdiabetes. [citirano: 13 lipanj 2016] Dostupno na adresi: <http://www.diapedia.org/acute-and-chronic-complications-of-diabetes/> 71017
27. MelmedS, Polonsky KS, Larsen R, Kronenberg HM. *Williams textbook ofendocrinology* (12. izdanje). Philadelphia: Elsevier/Saunders; 1936.
28. Ripsin CM, Kang H, Urban RJ. Management of blood glucose in type 2 diabetesmellitus. *Am J FamPhysician.* 2009;79:29–36.

29. Pasquier F. Diabetes and cognitive impairment: how to evaluate the cognitive status?. *Diabetes & metabolism*. 2010; 36(S3):100-05.
30. Park JH, PhD, Lee YE, PhD. Effects of exercise on glycemic control in type 2 diabetes mellitus in Koreans: the fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V). *J Phys Ther Sci*. 2015;27:3559-64.
31. Kwon HR, Min KW, Ahn HJ, Seok HG, Lee JH, Park GS, et al. Effects of aerobic exercise vs. resistance training on endothelial function in women with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J*. 2011;35:364-73.
32. Argiana V, Kanellos P, Makrilakis K, Eleftheriadou I, Tsitsinakis G, Kokkinos A, i dr. The effect of consumption of low-glycemic-index and low-glycemic-load desserts on anthropometric parameters and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Nutr*. 2015;54:1173-80.
33. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B, i dr. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Liječnički Vjesnik*. 2016;138:1-21.
34. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574–9.
35. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabet Obes Metab*. 2011;13:221–8.
36. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106–18.
37. Katzung G, Masters B, Trevor J. Temeljna klinička farmakologija (11. Izdanje). Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 727-744.
38. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, deGrauw WJ. Alpha-glucosidase inhibitors for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;CD005061.
39. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Smjernice za liječenje dijabetesa tipa 2. [citirano: 13 lipanj 2016] Dostupno na adresi: <http://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/HR-smjernice-DM2-2016.pdf>
40. Zagrebačko dijabetičko društvo, udruga za promicanje zdravlja osoba oboljelih od dijabetesa.[citirano: 13 lipanj 2016] Dostupno na adresi: <http://zadi.hr/clanci/dijabetes/tip-2/inzulinska-terapija-kada-kako-i-zasto/>
41. Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-dalmatinske županije. Dijabetes – šećerna bolest. [citirano:13lipanj2016] Dostupno na adresi: <http://www.nzjz-split.hr/web/index.php/hr/ostale-vijesti/415-dijabetes-secerna-bolest>

- 42 Pippitt K, Li M, Gurgle HE. Diabetes mellitus: screening and diagnosis. *AmJFamPhysician*. 2016;93:103-9.
- 43 Cander S, Gul OO, Gul CB, Keles SB, Yavas S, Ersoy C. The impact of patient education on anthropometric, lipidemic, and glycemic parameters among patients with poorly controlled type II diabetes mellitus: A 3-month prospective single-center Turkish study. *Workplace Health Saf*. 2014;62:500-7.

## **8. SAŽETAK**

**CILJ ISTRAŽIVANJA:** Cilj ovog istraživanja bio je identificirati odrednice neprepoznatog dijabetesa tipa 2 u populaciji grada Splita i otoka Korčule.

**MATERIJALI I METODE:** Presječnim istraživanjem obuhvaćeno je ukupno 3.821 ispitanika od kojih 1.012 iz Splita i 2.809 sa otoka Korčule. Stanovnici istočnog dijela Korčule uključeni su 2007. godine, stanovnici iz Splita 2008. i 2009. godine, a 2013. i 2014. stanovnici zapadnog dijela Korčule. Korišteni su demografski parametri (dob i spol), antropometrijski parametri, rezultati biokemijskih analiza (kolesterol, HDL, LDL, trigliceridi, mokraćna kiselina, albumini i kalcij), rezultati kliničkog pregleda (dijastolički i sistolički tlak) te podatak iz povijesti bolesti o postojanju šećerne bolesti. Korištene su biokemijske pretrage razine glukoze u krvi i mjerenja HbA1c, a kao kriterij za postavljanje nove dijagnoze šećerne bolesti uzet je  $HbA1c > 6,5$ . Analiza podataka izvršena je hi-kvadrat i t-testom. U zadnjem analitičkom koraku korištena je logistička regresija. Korištene su još i ROC krivulje te klasifikacijsko stablo. Sve analize provedene su korištenjem IBM SPSS verzija 19 (IBM Corp, Amrook, USA). Razina statističke značajnosti postavljena je na  $P < 0,05$ .

**REZULTATI:** Uspoređujući dvije populacije (stanovnike grada Splita i otoka Korčule) razlika u spolu pokazala se statistički neznčajna dok su se starija dob i niža razina obrazovanja pokazali statistički značajnima i svi navedeni parametri bili su na boljoj razini kod stanovnika grada Splita. Dobna raspodjela 231 ispitanika sa već dijagnosticiranim dijabetesom pokazala je da se većinom radi o starijoj populaciji. Mjerenje HbA1c otkrilo je 102 nova slučaja, ali i 129 loše reguliranih ispitanika od 231 sa već postojećom dijagnozom u povijesti bolesti. Logističkom regresijom novo-dijagnosticiranih pokazala je kao pozitivne prediktore stariju životnu dob, podrijetlo, povećan indeks tjelesne mase, nižu razinu obrazovanja i povećan sistolički tlak. Od pozitivnih prediktora loše regulirane šećerne bolesti kod već oboljelih istakli su se veća životna dob, povećan indeks tjelesne mase, razina obrazovanja. Od biokemijskih pokazatelja ROC krivuljama osim povišenih razina glukoze i HbA1c pozitivnu prediktivnost pokazali su i trigliceridi. Klasifikacijskim stablom precizno je izračunato kako se povećanjem razine triglicerida povećava šansa za dijabetes.

**ZAKLJUČAK:** Istraživanje ima svoju kliničku vrijednost detekcije odrednica neprepoznatog dijabetesa tipa 2. Potrebna su, svakako, i daljna istraživanja u ovom području kako bi se već na razini primarne zdravstvene zaštite na vrijeme uočile promjene u specifičnim parametrima.

Tako bi se moglo usporiti ili čak spriječiti razvoj dijabetesa melitusa tipa 2, a time i njegovih ozbiljnih komplikacija koje značajno opterećuju zdravstveni sustav.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** Determinants of incidental type 2 diabetes in population of Split and the island of Korčula.

**Objective:** The aim of this study was to identify determinants of incidental type 2 diabetes in the population of the city of Split and the island of Korčula.

**Materials and Methods:** A cross-sectional study included 3,821 patients, of which 1,012 were recruited in Split and in 2,809 the island of Korčula. Residents of the eastern part of Korčula were included in 2007, and residents of Split in 2008 and 2009. In 2013 and 2014 residents of the western part of Korčula were additionally included. Study used demographic parameters (age and gender), anthropometric parameters, the results of biochemical analysis (cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, uric acid, albumins and calcium), the results of clinical examination (diastolic and systolic pressure) and data from the history of the existence of diabetes. Biochemistry included blood glucose levels and HbA1c measurements. As a criterion for setting up a new diagnosis of diabetes, HbA1c >6,5. Data analysis was performed chi-square and t-test. In the final analytical step was used logistic regression. There were also used ROC curves and classification tree. All analyses were performed using IBM SPSS version 19 (IBM Corp., Amrook, USA). The level of significance was set at  $P < 0.05$ .

**Results:** Comparing two populations (residents of Split and the island of Korčula) differences in sex proved to be statistically insignificant. The age, education level, subjective and objective financial situation showed statistically significant and all those parameters were at the better level in the population of the city of Split. The age distribution of 231 patients with already diagnosed diabetes mellitus has shown the majority of the older population. The measurement of HbA1c revealed 102 new cases, and 129 poorly regulated patients from 231 with an existing diagnosis in medical history. Logistic regression showed that newly diagnosed as positive predictors are old age, origin, increased body mass index, increased systolic pressure and lower education. From positive predictors badly regulated diabetes mellitus in patients pointed out the higher age, increased body mass index and the level of education. From biochemical ROC curves other than elevated blood glucose and HbA1c positive predictor were triglycerides. Classification tree has precisely shown how increase of triglyceride levels increases the chances for diabetes.

**Conclusion:** The research has a clinical value of detection of an unrecognized determinant of type 2 diabetes are needed, of course, and further research in this area to be already at the level of primary health care at the time detect changes in specific parameters. That could slow down or even prevent the development of diabetes mellitus type 2, and thus its serious complications that significantly burden the health care system.

## **10. ŽIVOTOPIS**

Osobni podaci:

Ime i prezime: Klara Čarija

Adresa: Ulica dr. Franje Tuđmana 8, 21220 Trogir, Hrvatska

Telefon: +385 99598 4821

E-mail: carija.klara@gmail.com

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 10. srpnja 1992. godine u Splitu, RH

Školovanje:

1998-2006. g. Osnovna škola Bijaći, Kaštel Novi

2006-2010. g. Srednja škola Ivan Lucić, smjer: opća gimnazija, Trogir

2010-2016. g. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, smjer: doktor medicine

Ostale aktivnosti:

Demonstrirala na Katedri iz medicinske kemije i biokemije Medicinskog fakulteta u Splitu akademske godine 2012./2013.

Demonstrirala na Katedri iz anatomije Medicinskog fakulteta u Splitu akademske godine 2012./2013.

2013. godine sudjelovala u Noći istraživača u Splitu kao demonstratorica anatomije.

Sudjelovala u Festivalu znanosti u Splitu kao demonstratorica anatomije dvije godine za redom (2013. i 2014.)

Jezici:

engleski jezik- napredna razina

španjolski jezik- osnovna razina

talijanski jezik- osnovna razina