

# Anemija u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2

---

Kišvalubac, Mirjana

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:007604>

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

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



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Mirjana Kišvalubac**

**ANEMIJA KOD OSOBA OBOLJELIH  
OD ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Mirjana Kišvalubac**

**ANEMIJA KOD OSOBA OBOLJELIH  
OD ŠEĆERNE BOLESTI TIPA 2**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

Rad je ostvaren u Domu zdravlja Osječko-baranjske županije.

Mentor rada: Izv. prof. prim. dr. sc. Tatjana Bačun, dr. med.

Rad ima 42 lista i 9 tablica.

## Predgovor radu

Zahvaljujem mentorici izv. prof. prim. dr. sc. Tatjani Bačun na stručnoj pomoći pri oblikovanju i provedbi istraživanja, i savjetima pri pisanju rada.

Zahvaljujem Dunji Šojat, dr. med. i Marku Piriću, dr. med. na nesebičnoj pomoći pri prikupljanju podataka i pisanju rada.

Zahvaljujem Kristini Kralik na pomoći i savjetima vezanim uz statističku analizu i prikaz podataka.

Zahvaljujem svojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci.

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| <b>1. UVOD</b> .....   | 1  |
| <b>1.1 Šećerna bolest</b> .....  | 1  |
| <b>1.2 Anemija kod osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2</b> .....               | 2  |
| <b>2. CILJ</b> .....   | 6  |
| <b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....  | 7  |
| <b>3.1 Ustroj studije</b> .....  | 7  |
| <b>3.2 Ispitanici</b> .....  | 7  |
| <b>3.3 Metode</b> .....  | 7  |
| <b>3.4 Statističke metode</b> .....  | 8  |
| <b>4. REZULTATI</b> .....  | 10 |
| <b>4.1 Učestalost i vrste anemije</b> .....  | 10 |
| <b>4.2. Dob</b> .....  | 11 |
| <b>4.2.1 Učestalost anemije s obzirom na dob</b> .....                               | 11 |
| <b>4.2.2 Vrste anemije s obzirom na dob</b> .....                                    | 11 |
| <b>4.3 Spol</b> .....  | 12 |
| <b>4.3.1 Učestalost anemije s obzirom na spol</b> .....                              | 12 |
| <b>4.3.2 Vrsta anemije s obzirom na spol</b> .....                                   | 13 |
| <b>4.4 Terapija</b> .....  | 13 |
| <b>4.4.1 Učestalost anemije s obzirom na terapiju za tip 2 šećerne bolesti</b> ..... | 13 |
| <b>4.4.2 Vrsta anemije s obzirom na terapiju za tip 2 šećerne bolesti</b> .....      | 15 |
| <b>5. RASPRAVA</b> .....   | 20 |
| <b>6. ZAKLJUČAK</b> .....  | 29 |
| <b>7. SAŽETAK</b> .....  | 30 |
| <b>8. SUMMARY</b> .....  | 31 |
| <b>9. LITERATURA</b> .....   | 32 |
| <b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....   | 42 |

## POPIS KRATICA

AKB – anemija kronične bolesti

AKBI – anemija kronične bubrežne insuficijencije

AST – aspartat transferaza

CSF – faktor stimulacije kolonije (engl. colony-stimulating factor)

DM – dijabetes melitus

DPP-4 – dipeptidil-peptidaza 4

EPO – eritropoetin

Fe - željezo

G6PD – glukoza-6-fosfat-dehidrogenaza

G-CSF – faktor stimulacije kolonije granulocita (engl. granulocyte colony-stimulating factor)

GFR – glomerularna filtracija (engl. glomerular filtration rate)

GLP-1 RA – agonist glukagonu-sličnog peptid-1 receptora (engl. glucagon-like peptide-1 receptor agonist)

GM-CSF – faktor stimulacije kolonije granulocitnih makrofaga (engl. granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)

GUP – glukoza u plazmi

Hb – hemoglobin

HbA1c – glikozilirani hemoglobin

IGF-1 – inzulinu sličan faktor rasta 1 (engl. insulin-like growth factor 1)

IL-6 – interleukin 6

KBI – kronična bubrežna insuficijencija

MCH – prosječna masa hemoglobina u eritrocitu (engl. mean corpuscular hemoglobin)

MCHC – prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu (engl. mean corpuscular hemoglobin concentration)

MCV – prosječni volumen eritrocita (engl. mean corpuscular volume)

NF $\kappa$ B – nuklearni faktor kappa B (engl. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells)

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteron sustav

SGLT-2 – kotransporter natrija i glukoze 2 (engl. sodium-glucose cotransporter 2)

SU – sulfonilureja

TIBC – ukupni kapacitet vezanja željeza (engl. total iron-binding capacity)

TNF- $\alpha$  – čimbenik nekroze tumora  $\alpha$  (engl. tumor necrosis factor  $\alpha$ )

TSAT – saturacija transferina

UIBC – nezasićeni kapacitet vezanja željeza (engl. unsaturated iron-binding capacity)



## 1. UVOD

Šećerna bolest je kronična, metabolička bolest čija je osnovna značajka prisutnost hiperglikemije, a u patofiziološkom smislu radi se o poremećaju metabolizma ugljikohidrata, lipida i proteina. Prema podacima Svjetske Zdravstvene Organizacije 2014. godine 8,5 % osoba starijih od 18 godina bolovalo je od šećerne bolesti, a 2019. godine dijabetes je bio deveti vodeći uzrok smrtnosti u svijetu (1). Prevalencija dijabetesa je u porastu, te predstavlja jedan od vodećih javnozdravstvenih problema. Loša kontrola glikemijskog statusa povezana je s razvojem komplikacija koje narušavaju funkcionalnu sposobnost, autonomiju i kvalitetu života, a mogu dovesti i do smrtnog ishoda (2). Jedna od mogućih kroničnih komplikacija šećerne bolesti je anemija.

### 1.1 Šećerna bolest

Svjetska zdravstvena organizacija klasificirala je 2019. godine šećernu bolest na 5 tipova, od kojih je tip 2 najučestaliji oblik, te se javlja kod 90 – 95 % osoba oboljelih od dijabetesa, a nastaje zbog inzulinske rezistencije, često u kombinaciji uz različit stupanj disfunkcije  $\beta$ -stanica i pretilosti. Tip 1 šećerne bolesti uzrokovan je destrukcijom  $\beta$ -stanica uz apsolutnu insuficijenciju inzulina, s početkom bolesti najčešće u djetinjstvu i mlađoj odrasloj dobi. Uz tip 1 i tip 2 postoje i hibridne forme dijabetesa koje uključuju dijabetes tipa 2 sklon ketozi i sporo-razvijajući imunološki dijabetes odraslih, koji se još naziva latentni autoimuni dijabetes odraslih (LADA). Nadalje, postoji skupina dijabetesa otkrivenog u trudnoći koja obuhvaća gestacijski dijabetes i šećernu bolest tip 1 i 2 koji su dijagnosticirani u trudnoći. Posljednjoj skupini ostalih specifičnih tipova pripadaju monogeniski dijabetes, te dijabetes koji je nastao kao posljedica bolesti gušterače, endokrinog poremećaja, infekcije, ili je induciran lijekovima, te svi drugi neklasificirani oblici bolesti (1).

Dijagnoza šećerne bolesti se prema europskim smjernicama iz 2019. godine određuje uz pomoć vrijednosti glukoze u plazmi (GUP) natašte, glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) i po potrebi oralnim testom opterećenja glukozom. Dijagnoza šećerne bolesti postavlja se kod osoba s vrijednostima glukoze natašte koje su  $\geq 7$  mmol/L, ili iznose  $\geq 11,1$  mmol/L 2 sata nakon opterećenja glukozom ili kod nasumičnog mjerenja GUP kod simptomatskih osoba. Dijagnoza šećerne bolesti može se postaviti i kod osoba kod kojih je HbA1c  $\geq 6,5$  % (3).

HbA1c rezultat je kovalentnog vezanja glukoze na N-terminalni valin  $\beta$  lanca hemoglobina u procesu glikacije koji nije posredovan enzimima (4). HbA1c pak ima limitiranu uporabu zbog promijenjenih rezultata kod osoba s hemoglobinopatijama i anemijom (3). HbA1c ovisi o interakciji između koncentracije glukoze u krvi i životnog vijeka eritrocita. Budući da je srednji životni vijek eritrocita približno 120 dana, HbA1c djeluje kao zamjenski marker koncentracije glukoze tijekom prethodnih 8-12 tjedana (5). DCCT studija (Diabetes Control and Complications Trial) pokazala je da dobra regulacija šećerne bolesti kod pacijenata oboljelih od dijabetesa melitusa (DM) tipa 1 smanjuje učestalost neuropatije za 60 %, dijabetičke nefropatije za 54 %, retinopatije za 47 %, i mikroalbuminurije za 39 % (6). U ADVANCE studiji u kojoj je sudjelovalo više od 11 000 osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2, određene su granične vrijednosti HbA1c s obzirom na rizik od nastanka komplikacija. Naime, kod vrijednosti HbA1c < 7 % nije uočena značajna povezanost s rizikom od nastanka makrovaskularnih komplikacija i smrti, te kod razina HbA1c < 6,5 % s nastankom mikrovaskularnih komplikacija. Za svakih 1 % porasta vrijednosti HbA1c u odnosu na granične vrijednosti, rizik od makrovaskularnih komplikacija i smrti porastao je za 38 %, dok je rizik od mikrovaskularnih komplikacija porastao za 40 % (7). Prema ZODIAC-20 (Zwolle Outpatient Diabetesproject Integrating Available Care) studiji kod osoba starijih od 75 godina s novootkrivenim dijabetesom čije je trajanje kraće od 5 godina, porast vrijednosti HbA1c za 1 % povezan je s 51 % većim rizikom od smrti i 72 % većim rizikom od kardiovaskularne smrti što upućuje na važnost dobre kontrole glikemije kod starijih osoba unatoč kratkom trajanju bolesti (8).

### **1.2 Anemija kod osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2**

Anemija može negativno utjecati na zdravlje bolesnika s dijabetesom na različite načine. Osobe s anemijom općenito imaju manju kvalitetu života. Poznato je da anemija značajno doprinosi pobolu, uzrokuje simptome kao što je nedostatak energije, nedostatak daha, vrtoglavica, slab apetit, smanjenje kognitivne funkcije i sposobnosti rada, što ima negativan utjecaj na društveni život pacijenata (9). Za pacijente s dijabetesom koji imaju dodatne rizike od komplikacija anemiju predstavlja neželjeno dodatno opterećenje (10). Istraživanjem novootkrivenih anemija među hospitaliziranim pacijentima s dijabetesom, otkriveno je da je 44 % anemija povezano s kroničnom bubrežnom insuficijencijom, 23 % s nedostatkom

željeza, kod 6 % anemija radilo se o miješanoj etiologiji, 2 % anemija uzrokovano je nedostatkom vitamina B12, dok je talasemija minor uzrokovala 1 % anemija (11). Bubrežna ključnu ulogu u kontroli hematopoeze, kako u osjetu malih promjena u oksigenaciji tkiva, tako i u poticanju hemopoetskih prekursora u koštanoj srži kroz proizvodnju eritropoetina. Eritropoetin proizvode peritubularni intersticijski fibroblasti bubrežnog korteksa i vanjske medule (12). Razine eritropoetina kod kronične bubrežne insuficijencije (KBI) češće su unutar referentnog raspona nego snižene, ali su zbog dodatnih hematopoetskih stresora povezanih s uremijom kao što su skraćeni životni vijek eritrocita, okultna krvarenja, pothranjenost, sistemska upala i dr. nedovoljne za održavanje normalnih vrijednosti hemoglobina (10). Kod osoba oboljelih od šećerne bolesti smanjen je bubrežni eritropoetski odgovor na snižene vrijednosti hemoglobina, a mogući uzrok tome je zadebljanje i reduplikacija tubularne i bazalne epitelne membrane čime se narušavaju normalni odnosi između tubula, fibroblasta i endotela potrebnih za normalnu hematopoetsku funkciju, zatim kronična renalna hipoksija, povećane energetske potrebe uzrokovane hiperfiltracijom, moguća autonomna disfunkcija i splanhnička denervacija, proterinurija i lokalni učinci upalnih citokina i akumuliranih krajnjih produkata glikacije na supresiju sinteze eritropoetina (13, 14). U studiji u kojoj je sudjelovalo 808 pacijenata s dijabetesom i kroničnom bubrežnom insuficijencijom, otkriveno je 256 pacijenata s anemijom, od kojih 88,7 % pacijenata nije znalo da ima anemiju prije provođenja ove studije. Kod pacijenata koji su otprije imali otkrivenu anemiju, polovica je liječena nadomjesnom terapijom željezom, a 80,6 % ih je i dalje bilo anemično, što je dovelo do zaključka o potrebi za probirom anemije koji bi trebao biti uključen u rutinsku procjenu dijabetičkih komplikacija, posebno za one sa značajnim čimbenicima rizika, s ciljem da bi takva strategija mogla dovesti do ranog liječenja i poboljšanja cjelokupne skrbi (15). Dijabetes melitus je vodeći uzrok KBI u zapadnim zemljama, a anemija je česta komplikacija KBI, koja se javlja kod gotovo polovice pacijenata (16), međutim dijabetes je čimbenik rizika za nastanak anemije neovisno o prisutnosti KBI, što potvrđuje NHANES-III studija prema kojoj pacijenti s dijabetesom imaju 1,7 puta veći rizik od anemije u odnosu na osobe bez šećerne bolesti s istim stupnjem oštećenja bubrežne funkcije (17). Anemija je bila učestalija i kod osoba s normalnom bubrežnom funkcijom ( $GFR > 90 \text{ ml/min/1,73}^2$ ) (10), te se može javiti prije pada bubrežne funkcije (18). Normocitna normokromna anemija zabilježena je kod pacijenata s DM bez KBI (18). Često su kronične bolesti, kao što je DM, popraćene blagom do umjerenom normocitnom normokromnom anemijom, odnosno anemijom upale, koja se još naziva i anemija kronične bolesti (AKB).

Hiperglikemija je izravno povezana s razvojem upalnog stanja što dokazuje povećana ekspresija proinflammatoryh citokina kao što su IL-6, TNF- $\alpha$  i NF $\kappa$ B (19). Povišenje proinflammatoryh citokina igra bitnu ulogu u inzulinskoj rezistenciji, te je povezano s nastankom kardiovaskularnih komplikacija, dijabetičkih mikro- i makrovaskularnih komplikacija, KBI i anemije. Povećanjem IL-6 javlja se antieritropoetski učinak, jer mijenja osjetljivost progenitorskih stanica na eritropoetin, a uz to potiče i apoptozu nezrelih eritrocita uzrokujući smanjenje u broju cirkulirajućih eritrocita i posljedično uzrokujući smanjenje hemoglobina (20). Studije su pokazale da što je dulje trajanje bolesti i/ili lošija kontrola glikemije, to je jači upalni proces (19). Kod AKB skraćen je životni vijek eritrocita sa 120 na 80 dana. Ovaj fenomen pripisuje se hiperaktivnom stanju mononuklearnog fagocitnog sustava potaknutog upalnim procesom, što dovodi do ranog uklanjanja cirkulirajućih crvenih krvnih stanica. Pored toga, neadekvatan odgovor koštane srži u osnovi je posljedica neprimjerenog niskog izlučivanja eritropoetina (EPO), smanjenog odgovora koštane srži na EPO i smanjene eritropoeze zbog nedovoljne opskrbe željezom (21). Indeks tjelesne mase značajno je povezan s nastankom anemije, budući da je masno tkivo metabolički aktivno tkivo povezano s nastankom upalnog stanja koje predisponira inzulinskoj rezistenciji (19, 22). Povećana upalna aktivnost u masnom tkivu pretilih bolesnika pogoduje proizvodnji hepcidina koji se u anemiji kroničnih bolesti povećava tijekom infekcije i upale, uzrokujući smanjenje razine željeza u serumu kroz mehanizam koji ograničava dostupnost željeza (23). Kronična upala rezultira akumulacijom željeza u retikuloendotelnom sustavu, čime se snižava saturacija transferina (TSAT) i rastu razine feritina. Snižene vrijednosti željeza mogu se vidjeti i kod pacijenata s okultnim krvarenjima koja sami po sebi ne dovode do razvoja anemije, ali kod osoba oboljelih od šećerne bolesti djeluju sinergistički s drugim faktorima u patogenezi anemije (10). Nadalje, kod pacijenata oboljelih od šećerne bolesti često se radi o anemiji s povećanim brojem retikulocita, što upućuje na bar djelomičan učinak eritropoeze na nastanak anemije (24). U šećernoj je bolesti zbog glikooksidacijskih mehanizama i posljedičnih promjena na eritrocitima skraćen životni vijek eritrocita na 80 dana (25, 26). Kod mladih pacijenata, kada se isključe drugi mogući uzroci, treba uzeti u obzir i rijetke uzroke anemije, uključujući G6PD deficijenciju, mikroangiopatsku hemolitičku anemiju i megaloblastičnu anemiju koja odgovara na liječenje tiaminom (20). Također, neki lijekovi koji su često korišteni kod dijabetesa, mogu biti povezani s nastankom anemije. RAAS inhibitori dovode do smanjenja hematokrita na početku terapije, a učinak je izraženiji kod pacijenata s eritrocitozom (27). Tiazolidindioni i fibrati također se povezuju s nastankom anemije (28, 29). Liječenje

metforminom povezano je s ranim rizikom od nastanka anemije, ali je malo vjerojatno da je uzrokovano nedostatkom vitamina B12 kako se pretpostavljalo (30). Pokazalo se da metformin u kombinaciji s niskokaloričnim dijetama smanjuje upalu i oksidativni stres povezan s pretilošću i inzulinskom rezistencijom kod pacijenata s predijabetesom (31). SGLT-2 inhibitori mogu stimulirati eritropoezu i spriječiti negativan učinak RAAS inhibitora (28, 32). Kanagliflozin kod pacijenata s nefropatijom dovodi do povećanog broja retikulocita, broja eritrocita i hematokrita (33). Čimbenici rizika koji su povezani s nastankom anemije kod osoba oboljelih od šećerne bolesti bili su niska saturacija transferina i glomerularna filtracija (GFR), albuminurija, starija životna dob, loša kontrola bolesti i vrijednosti triglicerida. Pacijenti s mikroalbuminurijom imali su 2 puta veći rizik od nastanka anemije, dok su oni s makroalbuminurijom bili pod 10 puta većim rizikom u odnosu na normoalbuminurične pacijente (34). Starija životna dob neovisan je čimbenik rizika za nastanak blage normocitne anemije benigne naravi koja nije povezana s većim rizikom od cerebro- i kardiovaskularnih događaja (35). Anemija smanjuje kvalitetu života. Prema studiji provedenoj u Etiopiji, anemija je povezana sa smanjenom tjelesnom aktivnošću koja je uz prehranu najvažniji nefarmakološki čimbenik u liječenju šećerne bolesti (36). Anemija dovodi do hipoksije i oštećenja mnogih tkiva i organa, osobito cirkulacije i bubrega. Lošije kardiovaskularne i bubrežne funkcije su pak čimbenici koji doprinose anemiji što rezultira nastankom začaranog kruga (37). Istraživanja su pokazala da pacijenti koji imaju DM s anemijom imaju više komorbiditeta, najčešće su to komplikacije šećerne bolesti, hipertenzija, komplikacije hipertenzije i periferna arterijska bolest, češće su hospitalizirani i imaju veći rizik od smrti (38). Uočena je značajna povezanost istovremenog postojanja DM i anemije s dijabetičkom nefropatijom, neuropatijom, retinopatijom, kao i s brojnim drugim komorbiditetima (39).

## 2. CILJ

Cilj ovog istraživanja je:

- Odrediti učestalost i vrstu anemije kod osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2
- Istražiti postoje li razlike s obzirom na dob, spol i terapiju šećerne bolesti

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1 Ustroj studije

Studija je provedena kao presječno istraživanje (40).

#### 3.2 Ispitanici

Ispitanici su osobe oboljele od šećerne bolesti tipa 2 koje su liječene u dvije ambulante obiteljske medicine u Domu zdravlja Osječko-baranjske županije. Istraživanje je provedeno u periodu od veljače do lipnja 2022. godine. U istraživanju je sudjelovalo 78 pacijenata.

#### 3.3 Metode

Prilikom istraživanja iz dostupne medicinske dokumentacije prikupljeni su sljedeći podatci: dob, spol, duljina trajanja šećerne bolesti tip 2, vrsta lijekova koji se koriste za liječenje šećerne bolesti, te prisutnost dijabetičke nefropatije kao komplikacije šećerne bolesti, dok su iz laboratorijskog nalaza (u sklopu redovne kontrole šećerne bolesti tip 2 u ambulanti obiteljske medicine) prikupljene vrijednosti glukoze u plazmi natašte, glikoziliranog hemoglobina A1c, željeza (Fe), nezasićenog kapaciteta vezanja željeza (UIBC), ukupnog kapaciteta vezanja željeza (TIBC), hemoglobina (Hb), prosječnog volumena eritrocita (MCV), prosječnog hemoglobina u eritrocitu (MCH) i prosječne koncentracije hemoglobina u eritrocitu (MCHC). Vrijednosti Hb, MCV, MCH, MCHC određene su na automatiziranom hematološkom brojaču Beckman Coulter DxH 900. Princip rada temelji se na metodi impendencije. Fe i UIBC određivali su se fotometrijskom metodom na automatiziranom biokemijskom analizatoru Beckman Coulter DxC 700 AU. Vrijednost TIBC se dobiva računski, zbrojem vrijednosti Fe i UIBC. Anemija je definirana sniženim vrijednostima hemoglobina, odnosno Hb < 130 g/L za muškarce, te Hb < 120 g/L za žene (41). Vrijednosti hemoglobina korištene su i za određivanje težine anemije, tako da je teška anemija ona kod koje je Hg < 80 g/L, kod umjerene anemije su vrijednosti hemoglobina od 80 do 110 g/L, a kod blage anemije Hg > 110 g/L (41). Vrijednosti prosječnog volumena eritrocita i prosječne koncentracije hemoglobina u eritrocitu korištene su za morfološku klasifikaciju anemije. S

obzirom na vrijednosti prosječnog volumena eritrocita, anemije su podjeljene na makrocitne kod kojih je  $MCV > 97,2$  (bazirano na referentnim vrijednostima laboratorija), normocitne  $MCV = 83 - 97,2$ , te mikrocitne  $MCV < 83$ . Prema vrijednostima prosječne koncentracije hemoglobina u eritrocitu, podjeljene su na hipokromne kod kojih je  $MCHC < 320$ , normokromne kod kojih je  $MCHC$  od 320 do 345, i hiperkromne kod kojih je  $MCHC > 345$ . Također je učinjena i etiološka klasifikacija anemija na sideropeničnu anemiju, anemiju kronične bolesti, miješanu anemiju, anemiju kronične bubrežne insuficijencije, i nespecifične anemije. Vrijednosti željeza su smanjene kod sideropenične anemije, anemije kronične bolesti i miješane anemije. Za razlikovanje sideropeničnih anemija od preostale dvije vrste koje su karakterizirane sniženim vrijednostima željeza, korištene su vrijednosti kapaciteta vezanja željeza (UIBC, TIBC) koje su kod sideropenične anemije povišene, dok su kod AKB snižene, a kod miješane anemije mogu biti snižene ili unutar referentnih vrijednosti. Za razlikovanje anemije kronične bolesti i miješane anemije, izračunata je saturacija transferina prema formuli:  $TSAT = Fe/TIBC$ . Prema tome, anemija kronične bolesti određena je sniženim vrijednostima željeza i kapaciteta vezanja željeza, a saturacija transferina je uredna ili blago snižena  $TSAT > 10 \%$ , dok su kod miješane anemije snižene vrijednosti željeza, TIBC snižen ili normalan, a saturacija transferina je značajno snižena  $TSAT < 10 \%$  (42). Normocitna ili makrocitna anemija, kod koje su vrijednosti željeza unutar referentnih vrijednosti, te je prisutna dijabetička nefropatija kao komplikacija klasificirana je kao anemije kronične bubrežne insuficijencije (43). Preostale anemije kod kojih nije uočen deficit željeza klasificirane su kao nespecifične anemije.

#### 3.4 Statističke metode

Pri statističkoj obradi upotrijebljeni su kategorijski i numerički podatci. Kategorijski podatci predstavljani su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su  $\chi^2$  testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom. Numerički podatci u slučaju raspodjela koje slijede normalu opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dvije nezavisne skupine testirane su Studentovim t testom. U slučaju odstupanja od normalne raspodjele, razlike numeričkih varijabli između



nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitneyevim U testom. P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\text{Alpha} = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 20.109 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022).

## 4. REZULTATI

### 4.1 Učestalost i vrste anemije

U provedenom istraživanju sudjelovalo je 78 pacijenata s tipom 2 šećerne bolesti, u dobi od 21 do 92 godine, a među njima je bilo 15 (19 %) pacijenata s anemijom, većinom žena. U tablici 1 prikazani su opći podatci o ispitanicima.

Medijan trajanja šećerne bolesti dulji je kod osoba s anemijom. Medijan vrijednosti HbA1c kod osoba oboljelih od šećerne bolesti koje nemaju anemiju veći je nego medijan vrijednosti HbA1c kod osoba s anemijom. Vrijednosti HbA1c najniže su kod osoba koje imaju anemiju povezanu s nedostatkom željeza i iznose 6,4% s granicama interkvartilnog raspona od 5,8 do 7,9 % (95 % CI 5,0 – 8,3). Medijan vrijednosti glukoze u plazmi iznosio je 7,7 mmol/L u obje skupine bez obzira na prisutnost anemije. Nije uočena značajna povezanost između trajanja šećerne bolesti, vrijednosti GUP i HbA1c i učestalosti anemije (Tablica 1).

Tablica 1. Podatci o ispitanicima

| Karakteristike                                   |          | DM (svi) <sup>‡</sup> | DM - Anemija <sup>§</sup> | DM + Anemija <sup>l</sup> | P*                |
|--|----------|-----------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------|
| Broj ispitanika, n (%)                           |          | 78 (100)              | 63 (81)                   | 15 (19)                   |                   |
| Dob (godine), medijan (IQR <sup>¶</sup> )        |          | 71 (59 – 78)          | 66 (59 – 77)              | 78 (70 – 82)              | <b>0,03</b>       |
| Spol   | M, n (%) | 34 (44)               | 30 (48)                   | 4/15                      | 0,14 <sup>†</sup> |
|  | Ž, n (%) | 44 (56)               | 33 (52)                   | 11/15                     |                   |
| Trajanje šećerne bolesti (godine), medijan (IQR) |          | 8 (4 – 15)            | 8 (4 – 15)                | 10 (2,5 – 14,8)           | 0,97              |
| HbA1c** (%), medijan (IQR)                       |          | 6,95 (6,3 – 7,9)      | 7,1 (6,4 – 7,9)           | 6,5 (5,8 – 7,7)           | 0,24              |
| GUP <sup>††</sup> (mmol/L), medijan (IQR)        |          | 7,7 (6,5 – 9,3)       | 7,7 (6,6 – 9,3)           | 7,7 (5,9 – 10,9)          | 0,89              |

\*Mann-Whitney U test, osim za povezanost spola i učestalosti anemije što je testirano  $\chi^2$  testom (<sup>†</sup>). <sup>‡</sup>DM (svi): svi pacijenti oboljeli od tipa 2 šećerne bolesti uključeni u istraživanje; <sup>§</sup>DM – Anemija: skupina pacijenata oboljelih od šećerne bolesti koji nemaju anemiju; <sup>l</sup>DM + Anemija: skupina pacijenata oboljelih od šećerne bolesti s anemijom; <sup>¶</sup>IQR: interkvartilni raspon; \*\*HbA1c: glikozilirani hemoglobin; <sup>††</sup>GUP: glukoza u plazmi.

Prema morfološkoj klasifikaciji radilo se o 7 normocitnih normokromnih anemija, 2 normocitne hipokromne anemije, 4 mikrocitne hipokromne i 2 makrocitne normokromne anemije. S obzirom na etiologiju, najčešća je bila nespecifična anemija koju je imalo 5 pacijenata, zatim anemija kronične bolesti koja je uočena kod 4 pacijenta, 3 pacijenta su imala miješanu anemiju, 2 pacijenta anemiju kronične bubrežne insuficijencije i 1 pacijent sideropeničnu anemiju. Anemija je po karakteru bila blaga kod 7 i umjerena kod 8 pacijenata.

## 4.2. Dob

### 4.2.1 Učestalost anemije s obzirom na dob

Prosječna dob osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 koje imaju anemiju razlikuje se za 12 godina u odnosu na prosječnu dob osoba oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti koji nemaju anemiju. Uočena je značajna povezanost starije dobi s učestalošću anemije (Mann-Whitney U test,  $P = 0,03$ ) (Tablica 1).

### 4.2.2 Vrste anemije s obzirom na dob

Vidljivo je da se normocitna normokromna i normocitna hipokromna anemija češće javljaju u osoba starije životne dobi, te je uočena značajna povezanost starije životne dobi s učestalošću normocitne anemije (Tablica 2).

Tablica 2. Medijan dobi s granicama interkvartilnog raspona i 95% interval pouzdanosti kod pacijenata s obzirom na morfološki tip anemije

| Vrsta anemije          | Medijan dobi | Interkvartilni raspon | 95 % CI | P*           |
|------------------------|--------------|-----------------------|---------|--------------|
| Normocitna normokromna | 82           | 78 – 82               | 75 – 83 | <b>0,007</b> |
| Normocitna hipokromna  | 86,5         | -                     | -       | <b>0,04</b>  |
| Makrocitna normokromna | 67           | -                     | -       | 0,72         |
| Mikrocitna hipokromna  | 56,5         | 43 – 73               | -       | 0,25         |

\*Mann-Whitney U test

Medijan dobi osoba sa anemijom kronične bolesti je 74 godine, kod osoba s anemijom kronične bubrežne insuficijencije iznosi 70 godina, a kod pacijenata sa nespecifičnom anemijom 78 godina. Samo jedan pacijent ima sideropeničnu anemiju, u dobi od 42 godine, te nije moguće testirati povezanost dobi sa nastankom sideropenične anemije. Uočena je značajna povezanost pojave miješane anemije i dobi pacijenata (Mann-Whitney U test,  $P = 0,04$ ) (Tablica 3).

Tablica 3. Medijan dobi s granicama interkvartilnog raspona kod pacijenata s obzirom na etiološki tip anemije

| Vrsta anemije         | Medijan dobi | Interkvartilni raspon | P*          |
|-----------------------|--------------|-----------------------|-------------|
| Sideropenična anemija | 42           | 0                     | -           |
| AKB <sup>†</sup>      | 74           | 56,5 – 80,5           | 0,71        |
| Miješana anemija      | 81           | -                     | <b>0,04</b> |
| AKBI <sup>‡</sup>     | 70           | -                     | 0,83        |
| Nespecifična anemija  | 78           | 75 – 82,5             | 0,07        |

\*Mann-Whitney U test; <sup>†</sup>AKB: Anemija kronične bolesti; <sup>‡</sup>AKBI: Anemija kronične bubrežne insuficijencije

Aritmetička sredina dobi osoba s blagom anemijom je 70 godina sa standardnom devijacijom od 19 godina (95 % raspon pouzdanosti od 52 do 88 godina). Aritmetička sredina dobi osoba s umjerenom anemijom je 76 godina sa standardnom devijacijom od 9 godina (95 % raspon pouzdanosti od 67 do 83 godine). Nije uočena značajna povezanost dobi i težine anemije (Student T-test,  $P = 0,05$ ).

### 4.3 Spol

#### 4.3.1 Učestalost anemije s obzirom na spol

U istraživanju je sudjelovalo 78 pacijenata oboljelih od šećerne bolesti, od toga 34 (44%) muškarca i 44 (56%) žene, od kojih su 4 muškarca i 11 žena imali anemiju. Nije uočena značajna povezanost anemije sa spolom (Tablica 1).

### 4.3.2 Vrsta anemije s obzirom na spol

Normocitna normokromna anemija bila je češća kod žena nego kod muškaraca, u odnosu 6 : 1, dok je kod muškaraca češća bila makrocitna normokroma anemija koju su imala 2 muškarca i nijedna žena. Normocitna hipokromna anemija ravnomjerno je raspoređena u oba spola, te ju ima 1 žena i 1 muškarac. Mikrocitna hipokromna anemija je češća kod žena, te je uočena kod 4 žene i nijednog muškarca. Nije uočena značajna povezanost spola s morfološkom vrstom anemije.

S obzirom na etiološku klasifikaciju anemija, među ženama je najčešća anemija kronične bolesti koja je zabilježena kod 4 žene i nijednog muškarca. Nadalje, od ukupno 5 nespecifičnih anemija, 3 su uočene kod žena, i 2 kod muškaraca. Zabilježena je samo jedna sideropenična anemija, a radi se o pacijentici. Anemija kronične bubrežne insuficijencije ravnomjerno je raspoređena u oba spola, te je uočena kod jedne žene i jednog muškarca. Miješana anemija je zabilježena kod 2 žene i jednog muškarca. Nije uočena povezanost etiološke vrste anemije sa spolom.

S obzirom na vrijednosti hemoglobina, bilo je 7 blagih anemija, koju je imalo 5 žena i 2 muškarca, te 8 umjerenih anemija, a koju je imalo 6 žena i 2 muškarca. Niti jedna anemija nije karakterizirana kao teška. Nije uočena povezanost spola i težine anemije.

## 4.4 Terapija

### 4.4.1 Učestalost anemije s obzirom na terapiju za tip 2 šećerne bolesti

Od ukupnog broja pacijenata, 43 (55 %) pacijenta su na monoterapiji, dok je 35 (45 %) pacijenata na kombiniranoj hipoglikemijskoj terapiji. Anemiju ima 9 (21 %) pacijenata koji su na monoterapiji i 6 (17 %) pacijenata koji su na kombiniranoj terapiji. Nije uočena značajna razlika u učestalosti pojave anemije između ispitanika na monoterapiji i kombiniranoj terapiji za tip 2 šećernu bolest.

Od 78 pacijenata, 21 pacijent (27 %) liječen je inzulinom. Među pacijentima liječenim inzulinom, 2 (10 %) pacijenta imaju anemiju. Nije uočena značajna povezanost primjene terapije inzulinom i razvoja anemije.

Od ukupnog broja pacijenata, 67 (86 %) je liječeno peroralnom hipoglikemijskom terapijom, a 13 (19 %) ih je imalo anemiju. Većina pacijenata liječena je metforminom, ukupno 60 (57 %), 27 (26 %) DPP-4 inhibitorima, 5 (5 %) GLP-1 agonistima, i 4 (4 %) SGLT-2 inhibitorima. U tablici 4 vidljivo je kako nisu pronađene povezanosti između učestalosti anemije i korištenja navedene peroralne terapije dok je u slučaju korištenja derivata sulfonilureje pronađena povezanost s učestalošću pojavnosti anemije (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,01$ ). Pacijenti koji su liječeni derivatima sulfonilureje većinom su liječeni kombiniranom terapijom koja je uključivala metformin ako se radilo o dvojnjoj, ili metformin i DPP-4 inhibitore ako se radilo o trojnoj terapiji. Tek su 2 pacijenta liječena monoterapijom derivatima sulfonilureje od kojih je 1 imao anemiju. Uočena je značajna povezanost učestalosti anemije s kombiniranom terapijom koja je uključivala sulfonilureju (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,02$ ).

Tablica 4. Učestalost anemije kod pacijenata s obzirom na terapiju

|                   | Anemija    |            | Ukupno      | P*          |
|-------------------|------------|------------|-------------|-------------|
|                   | Da         | Ne         |             |             |
| Metformin         | 12 (55 %)  | 48 (58 %)  | 60 (57,1 %) | > 0,99      |
| DPP-4 inhibitori  | 4 (18 %)   | 23 (28 %)  | 27 (25,7 %) | 0,56        |
| GLP-1 agonisti    | 0          | 5 (6 %)    | 5 (4,8 %)   | 0,58        |
| SGLT-2 inhibitori | 1 (5 %)    | 3 (4 %)    | 4 (3,8 %)   | 0,58        |
| SU <sup>†</sup>   | 5 (23 %)   | 4 (5 %)    | 9 (8,6 %)   | <b>0,01</b> |
| Ukupno            | 22 (100 %) | 83 (100 %) | 105 (100 %) |             |

\* Fisherov egzaktni test; <sup>†</sup>SU: Derivati sulfonilureje

Među pacijentima liječenim metforminom 28 (47 %) pacijenata liječeno je monoterapijom, a 32 (53 %) pacijenta liječena su kombiniranom terapijom. Anemiju je imalo 6 (21 %) pacijenata liječenih monoterapijom metforminom, i isto toliko pacijenata liječenih

kombiniranom terapijom, te nije uočena značajna razlika u učestalosti anemije s obzirom na liječenje kombiniranom ili monoterapijom metforminom.

S obzirom na trajanje liječenja metforminom, pacijenti su podijeljeni u nekoliko skupina. Anemija se najčešće javljala u prvih 5 godina liječenja šećerne bolesti metforminom, i kod pacijenata koji se liječe od 11 do 15 godina, međutim nije uočena značajna povezanost trajanja liječenja metforminom i učestalosti anemije (Tablica 5).

Tablica 5. Trajanje liječenja metforminom i nastanak anemije

| Trajanje liječenja metforminom (godine) | Anemija |            | Ukupno     | P*     |
|---|---------|------------|------------|--------|
|   | Da      | Ne         |            |        |
| ≤ 1                                     | 2/12    | 6 (12 %)   | 8 (13 %)   | 0,65   |
| 2 – 5                                   | 2/12    | 12 (25 %)  | 14 (23 %)  | > 0,99 |
| 6 – 10                                  | 2/12    | 14 (29 %)  | 16 (27 %)  | 0,72   |
| 11 – 15                                 | 4/12    | 7 (15 %)   | 11 (18 %)  | 0,21   |
| > 15                                    | 2/12    | 9 (19 %)   | 11 (18 %)  | > 0,99 |
| Ukupno                                  | 12      | 48 (100 %) | 60 (100 %) |        |

\*Fisherov egzakti test

#### 4.4.2 Vrsta anemije s obzirom na terapiju za tip 2 šećerne bolesti

Od ukupnog broja pacijenata na monoterapiji (43 pacijenta), njih 9 (21 %) je imalo anemiju (5/9 normocitnu normokromnu anemiju, a 4/9 mikrocitnu anemiju), dok je od 35 pacijenata na kombiniranoj terapiji, 6 (17 %) imalo anemiju, a podjednako su zastupljene bile normocitne normokromne, normocitne hipokromne i makrocitne anemije. Nije uočena značajna razlika u pojavnosti određenih morfoloških tipova anemije ovisno o tome je li korištena monoterapija ili kombinirana terapija za liječenje tipa 2 šećerne bolesti.

U bolesnika liječenih monoterapijom, etiološki je najčešća anemija kronične bolesti (u 4/9 ispitanika), pored toga zabilježene su još 2/9 nespecifične anemije i po jedna anemija kronične bubrežne bolesti, miješana anemija i sideropenična anemija dok je u bolesnika na kombiniranoj terapiji za tip 2 šećerne bolesti najzastupljenija nespecifična anemija (kod 3/6 ispitanika), 2/6 pacijenata su imala miješanu anemiju, i 1/6 pacijenata anemiju kronične

bubrežne insuficijencije. Nije uočena razlika u etiologiji anemije u ovisnosti o tome koristi li pacijent monoterapiju ili kombiniranu terapiju.

U pacijenata s monoterapijom anemija je u većine pacijenata bila umjerena, a u pacijenata s kombiniranom terapijom blaga. Nije uočena značajna povezanost težine anemije obzirom na korištenje monoterapije ili kombinirane terapije u ispitanika (Tablica 6).

Tablica 6. Težina anemija s obzirom na liječenje monoterapijom ili kombiniranom terapijom

| Težina anemije | Pacijenti s anemijom liječeni monoterapijom | Pacijenti s anemijom liječeni kombiniranom terapijom | P*   |
|----------------|---|--|------|
| Blaga          | 3/9   | 4/6  | 0,31 |
| Umjerena       | 6/9   | 2/6  |      |
| Ukupno         | 9   | 6  |      |

\*Fisherov egzakti test

Od ukupno 21 pacijenta koji su na inzulinskoj terapiji, 2 (10 %) pacijenta imaju anemiju, od čega je 1/2 normocitna normokromna, i 1/2 mikrocitna hipokromna. Nije uočena značajna povezanost korištenja inzulinske terapije niti sa jednim morfološkim tipom anemije. Nadalje, u pacijenata na inzulinskoj terapiji jedan je pacijent imao anemiju kronične bolesti, a jedan anemiju kronične bubrežne insuficijencije. Također nije uočena povezanost korištenja inzulinske terapije s etiološkim tipovima anemije. Oba pacijenta s anemijom na inzulinskoj terapiji imala su umjerenu anemiju te nije uočena povezanost težine anemije s primjenom inzulinske terapije.

Nadalje je učinjena statistička analiza obzirom na korištenje pojedine vrste farmakološke terapije u pacijenata s tipom 2 šećerne bolesti. U pacijenata koji su u terapiji imali derivate sulfonilureje, uočena je značajna povezanost pojave korištenja terapije s pojavom normocitne normokromne anemije (Fisherov egzakti test,  $P = 0,03$ ) (Tablica 7), nespecifične anemije (Fisherov egzakti test,  $P < 0,001$ ) (Tablica 8) i blage anemije (Fisherov egzakti test,  $P = 0,03$ ) (Tablica 9). Nije uočena povezanost bigvanida, DPP-4 inhibitora, SGLT-2 inhibitora i GLP-1 RA niti sa jednim etiološkim ili morfološkim tipom anemije, kao ni sa težinom anemije (Tablice 7, 8, 9).



Tablica 7. Učestalost morfoloških vrsta anemije s obzirom na farmakološku terapiju

| Vrsta anemije          | Broj pacijenata s anemijom koji su liječeni pojedinom vrstom farmakološke terapije |        |                     |        |                      |        |                 |             |
|------------------------|--|--------|---------------------|--------|----------------------|--------|-----------------|-------------|
|                        | Metformin  | P*     | DPP-4i <sup>†</sup> | P*     | SGLT-2i <sup>‡</sup> | P*     | SU <sup>§</sup> | P*          |
| Normocitna normokromna | 5/12   | 0,66   | 1/4                 | > 0,99 | 0                    | > 0,99 | 3/5             | <b>0,03</b> |
| Normocitna hipokromna  | 2/12   | > 0,99 | 2/4                 | 0,13   | 1/1                  | 0,10   | 1/5             | 0,22        |
| Makrocitna normokromna | 2/12   |        | 1/4                 | > 0,99 | 0                    | > 0,99 | 1/5             |             |
| Mikrocitna hipokromna  | 3/12   |        | 0                   | 0,29   | 0                    |        | 0               | > 0,99      |
| Ukupno                 | 12   |        | 4                   |        | 1                    |        | 5               |             |

\*Fisherov egzakti test; <sup>†</sup>DPP-4 inhibitori; <sup>‡</sup>SGLT-2 inhibitori; <sup>§</sup>Derivati sulfonilureje

Obje normocitne hipokromne anemije koje su se javile kod terapije metforminom javile su se u periodu nakon 11 do 15 godina liječenja, te je kod njih uočena značajna povezanost sa duljinom liječenja (Fisherov egzakti test,  $P = 0,02$ ). Makrocitne normokromne anemije razvile su se nakon 5 godina liječenja metforminom, normocitne normokromne anemije zabilježene su ravnomjerno u svim skupinama u ovisnosti o trajanju terapije nakon 2 ili više godina liječenja, dok su se mikrocitne hipokromne anemije javile u prvoj godini liječenja, te kod pacijenata koji se liječe više od 15 godina. Značajna povezanost ove tri morfološke vrste anemije sa duljinom trajanja liječenja nije uočena.

Tablica 8. Učestalost etioloških vrsta anemije s obzirom na farmakološku terapiju

| Vrsta anemije         | Broj pacijenata s anemijom koji su liječeni pojedinom vrstom farmakološke terapije |        |                     |        |                      |        |                 |                |
|-----------------------|--|--------|---------------------|--------|----------------------|--------|-----------------|----------------|
|                       | Metformin  | P*     | DPP-4i <sup>†</sup> | P*     | SGLT-2i <sup>‡</sup> | P*     | SU <sup>§</sup> | P*             |
| AKB <sup>  </sup>     | 3/12   | > 0,99 | 0                   | 0,29   | 0                    | > 0,99 | 0               | > 0,99         |
| Sideropenična anemija | 1/12   |        | 0                   | > 0,99 | 0                    |        | 0               |                |
| Miješana anemija      | 3/12   |        | 2/4                 | 0,29   | 1/1                  | 0,15   | 1/5             | 0,31           |
| AKBI <sup>  </sup>    | 1/12   | 0,41   | 1/4                 | > 0,99 | 0                    | > 0,99 | 0               | > 0,99         |
| Nespecifične anemije  | 4/12   | > 0,99 | 1/4                 |        | 0                    |        | 4/5             | < <b>0,001</b> |
| Ukupno                | 12   |        | 5                   |        | 1                    |        | 5               |                |

\*Fisherov egzakti test; <sup>†</sup>DPP-4 inhibitori; <sup>‡</sup>SGLT-2 inhibitori; <sup>§</sup>Derivati sulfonilureje; <sup>||</sup>Anemija kronične bolesti; <sup>||</sup>Anemija kronične bubrežne insuficijencije

Sideropenična anemija koja se javila uz terapiju metforminom zabilježena je u prvoj godini liječenja, zatim anemija kronične bubrežne insuficijencije zabilježena je nakon 5 godina liječenja metforminom, kao i sve 4 nespecifične anemije koje su se javile uz terapiju metforminom, ali značajna povezanost ovih vrsta anemije sa trajanjem liječenja metforminom nije uočena. Značajna povezanost trajanja terapije metforminom i vrste anemije uočena je za 3/3 miješane anemije koje su se javile nakon 10 godina liječenja (Fisherov egzakti test, P = 0,02), te za 3/3 anemije kronične bolesti koje su se javile u prvih 5 godina liječenja metforminom (Fisherov egzakti test, P = 0,04).

Tablica 9. Težina anemije s obzirom na vrstu farmakološke terapije

| Težina anemije | Broj pacijenata s anemijom koji su liječeni pojedinom vrstom farmakološke terapije |      |                     |      |                      |      |                 |             |
|----------------|--|------|---------------------|------|----------------------|------|-----------------|-------------|
|                | Metformin  | P*   | DPP-4i <sup>†</sup> | P*   | SGLT-2i <sup>‡</sup> | P*   | SU <sup>§</sup> | P*          |
| Blaga          | 7/12   | 0,20 | 3/4                 | 0,28 | 1/1                  | 0,47 | 3/5             | <b>0,03</b> |
| Umjerena       | 5/12   |      | 1/4                 |      | 0                    | 0,28 | 2/5             | 0,23        |
| Ukupno         | 12   |      | 4                   |      | 1                    |      | 5               |             |

\*Fisherov egzakti test; <sup>†</sup>DPP-4 inhibitori; <sup>‡</sup>SGLT-2 inhibitori; <sup>§</sup>Derivati sulfonilureje;

U prvih 5 godina liječenja metforminom, 4 (7 %) pacijenta razvila su anemiju, među kojima su umjerena i blaga anemija bile jednako zastupljene. Kod pacijenata liječenih dulje od 5 godina, češća je bila blaga anemija koja se javila kod 5/8 pacijenata, dok se kod 3/8 pacijenta radilo o umjerenoj anemiji. Nije uočena značajna povezanost trajanja liječenja i težine anemije.

Kod pacijenata liječenih monoterapijom metforminom razvile su se 3/6 normocitne normokromne anemije i 3/6 mikrocitne hipokromne anemije, dok su se kod pacijenata liječenih kombiniranom terapijom koja je uključivala bigvanide razvile po 2 normocitne normokromne, normocitne hipokromne, i makrocitne normokromne anemije. S obzirom na etiologiju, kod pacijenata liječenih monoterapijom metforminom najčešće se radilo o anemiji kronične bolesti koju su imala 3/6 pacijenta, dok je po 1 pacijent imao miješanu, sideropeničnu i nespecifičnu anemiju. Kod kombinirane terapije koja je uključivala metforminom najčešća je bila nespecifična anemije koja je primijećena kod 3/6 pacijenta, zatim miješana anemija kod 2/6 pacijenta i 1/6 anemija kronične bubrežne insuficijencije. Nije uočena značajna povezanost liječenja monoterapijom ili kombiniranom terapijom koja uključuje metformin s vrstama anemije. Blaga i umjerena anemija jednako su zastupljene kod pacijenata na monoterapiji metforminom, dok je kod kombinirane terapije češća blaga anemija koju imaju 4 pacijenta, ali nije uočena značajna razlika u težini anemije s obzirom na liječenje monoterapijom ili kombiniranom terapijom.

## 5. RASPRAVA

U ovom istraživanju uočen je visok udio osoba s anemijom među pacijentima oboljelima od šećerne bolesti tipa 2. Udio iznosi 19 % i u skladu je sa studijama provedenim u Australiji (13), Kini (44), Iranu (45), i Etiopiji (46) u kojima je taj udio iznosio od 19,6 do 23,3 %, te je znatno niži u usporedbi s Ujedinjenim Kraljevstvom (47) i Egiptom (48) u kojima približno 60 % pacijenata oboljelih od šećerne bolesti ima anemiju, ali je veći udio nego u Indiji u kojoj 12,3 % osoba oboljelih od šećerne bolesti ima anemiju (49). Velike razlike u incidenciji anemije kod osoba sa šećernom bolesti u spomenutim istraživanjima mogu biti posljedica različite dobne ili etničke strukture stanovništva (50), ekonomske situacije u zemlji koja se odražava na kvalitetu zdravstvene skrbi i druge aspekte kvalitete života stanovništva, primjerice prehranu, zatim mogu ovisiti o težini bolesti, prisutnim komorbiditetima ili različitim uzorkovanjem ispitanika među hospitaliziranim ili ambulantnim pacijentima. Anemija je bila blaga do umjerena, što se poklapa s drugim istraživanjima (19) u kojima se teška anemija javila tek iznimno. Najzastupljenija je normocitna anemija, zatim mikrocitna anemija, i najmanje zastupljena je makrocitna anemija što se poklapa s drugim istraživanjima (47, 51). Veliki broj blagih do umjerenih normocitnih anemija u skladu je s Barbierovim istraživanjem anemije kod pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 što su objasnili mogućom anemijom kronične bolesti koja bi bila u podlozi (19). U ovom istraživanju one jesu bile djelomično povezane s anemijom kronične bolesti, ali je etiologija djela normocitnih anemija ostala nerazjašnjena. Etiologija velikog broja anemija ostala je nepoznata zbog potrebe za dodatnom obradom pacijenata, budući da laboratorij ustanove u kojoj je istraživanje provedeno određuje samo osnovne parametre anemije, a to su: Hb, MCV, MCH, MCHC, Fe, TIBC i UIBC. Prema istraživanju provedenom u Danskoj čak 78,9 % novootkrivenih anemija detektiranih u ambulantama opće medicine ostane nespecificirano zbog nedostatka laboratorijskih testova (52).

Loša kontrola glikemije povezana je s većom incidencijom anemije (53). Kod novonastalih blagih normocitnih normokromnih anemija, kod kojih su isključeni drugi uzroci nastanka anemije, osim dijabetesa, nakon sniženja vrijednosti HbA1c došlo je do porasta vrijednosti hemoglobina. Pretpostavlja se da su te anemije nastale kao posljedica ili toksičnosti glukoze na eritroidne prekursore u koštanoj srži, ili kao posljedica oksidativnog stresa na zrele eritrocite (54). Međutim, u ovom istraživanju nije uočena značajna razlika u vrijednostima GUP i HbA1c između pacijenata sa anemijom i pacijenata bez anemije. HbA1c osim kao

pokazatelj kontrole glikemije, može biti izravno povezan sa anemijom, budući da je glikacija hemoglobina ireverzibilan proces i ovisi o količini hemoglobina i životnom vijeku eritrocita koji su ovisno o vrsti anemije promijenjeni (55). Prema istraživanjima anemije uzrokovane nedostatkom željeza uzrokuju porast vrijednosti HbA1c unatoč dobroj kontroli glikemije (56). Ipak, postoji i nekoliko istraživanja u kojima su dobiveni suprotni rezultati, a u skladu su s rezultatima ovog istraživanja koji su pokazali da pacijenti s anemijom imaju niže vrijednosti HbA1c nego pacijenti oboljeli od šećerne bolesti bez anemije, iako u ovom istraživanju nije uočena značajna razlika (57). Opće je prihvaćena teorija starenja eritrocita, prema kojoj kod starijih eritrocita dolazi do porasta koncentracije HbA1c zbog dulje izloženosti eritrocita glukozi, a isto se događa i u stanjima snižene koncentracije hemoglobina koji je izložen jednakoj koncentraciji glukoze što dovodi do porasta koncentracije HbA1c koji nije proporcionalan vrijednostima glukoze u plazmi, dok kod hemolitičkih anemija zbog kraćeg životnog vijeka eritrocita dolazi do nižih vrijednosti HbA1c koje nisu proporcionalne vrijednostima glukoze u plazmi (58). Za kontradiktorne rezultate, koji su pokazali niže vrijednosti HbA1c kod pacijenata sa sideropeničnom anemijom, uz porast vrijednosti HbA1c nakon suplementarne terapije, pretpostavka je da se radilo o nutritivnom nedostatku željeza, budući da su istraživanja provedena u populaciji nižeg ekonomskog standarda (59). Anemije kronične bolesti također imaju blago izraženu hemolitičku komponentu, stoga i one dovode do nižih vrijednosti HbA1c. Učinak anemije na vrijednosti HbA1c ovisi o težini anemije, tako da je kod blage anemije učinak na vrijednost HbA1c blaži i može biti zanemariv, dok je kod umjerene i teže anemije potrebno pripaziti pri tumačenju vrijednosti HbA1c, jer bi pogrešna interpretacija HbA1c mogla rezultirati loše prilagođenom režimu liječenja šećerne bolesti (60).

Iako nije uočena značajna povezanost trajanja bolesti i razvoja anemije, osobe s anemijom prosječno su bolovale od šećerne bolesti 11 godina što je u skladu s istraživanjem provedenim u Etiopiji, prema kojem je rizični čimbenik za nastanak anemije trajanje šećerne bolesti dulje od 10 godina (46).

Značajan rizik za nastanak anemije bila je dob pacijenta. Prosječna dob ispitanika bila je 71 godina, tako da su osobe s anemijom prosječno imale 78 godina, a osobe bez anemije 66 godina. Vrijednosti hemoglobina snižavaju se s porastom dobi (61). Sustavnim pregledom kojim je uključeno 45 studija o anemiji u starijoj životnoj dobi uočeno je da prosječno 17 % osoba starije životne dobi ima anemiju (62). Uočena je značajna povezanost dobi pacijenata

starijih od 80 godina s nastankom normocitne anemije, koja je etiološki bila kombinacija anemije kronične bolesti i sideropenične anemije. Prema studiji provedenoj na osobama oboljelima od šećerne bolesti koje su starije od 60 godina, trećina anemija bila je neobjašnjena, 28,3 % imalo je anemiju kronične bolesti, a 18,9 % sideropeničnu anemiju. Manje zastupljene su anemija inducirana kemo ili radioterapijom, zatim anemije uzrokovane deficitom vitamine B12 i/ili folata, te hemoragijske anemije (38). Neobjašnjena anemija česta je kod osoba starije životne dobi neovisno o dijabetesu, a pretpostavlja se da se radi o kompleksnoj anemiji koja je posljedica renalne insuficijencije ovisne o dobi, starenja hematopoetskih matičnih stanica, insuficijencije androgena koji imaju stimulacijski učinak na eritropoezu, stanja kronične upale i mijelodisplazije (63).

Nije uočena povezanost spola i nastanka anemije kod osoba oboljelih od šećerne bolesti, kao ni u studijama provedenim u Ujedinjenom Kraljevstvu (47) i Australiji (3), dok je istraživanje u Koreji pokazalo da je muški spol rizični faktor za nastanak anemije kod osoba sa šećernom bolesti (64). U općoj populaciji, djeca, trudnice i žene reproduktivne dobi pod većim su rizikom od nastanka anemije (65), međutim, kako se u ovom istraživanju radi o pacijentima čija je prosječna dob 71 godina, u pitanju su postmenopauzalne žene s amenorejom, koje dakle nemaju niti povećane potrebe za željezom, niti izražen gubitak željeza zbog ginekoloških krvarenja, rizik od anemije je podjednak za oba spola.

Pacijenti se s obzirom na liječenje mogu podijeliti na one liječene monoterapijom i pacijente liječene kombiniranom terapijom. Monoterapijom je liječeno 55 % pacijenata, a najčešće su liječeni metforminom, zatim inzulinom, a nekoliko pacijenata liječeno je DPP-4 inhibitorima ili derivatima sulfonilureje. Preostali pacijenti liječeni su kombiniranom terapijom, koja je uključivala različite kombinacije dvojne terapije metformina sa DPP-4 inhibitorima, derivatima sulfonilureje, SGLT-2 inhibitorima, ili inzulinom, te terapiju inzulinom s GLP-1 receptor agonistima. Kombinirana trojna terapija sastojala se od kombinacija inzulina, metformina i DPP-4 inhibitora, zatim kombinacije metformina, DPP-4 inhibitora i derivata sulfonilureje, te kombinacije metformina s DPP-4 inhibitorima i SGLT-2 inhibitorima. Pacijenti liječeni monoterapijom češće su imali umjerenu anemiju kronične bolesti, dok se kod pacijenata liječenih kombiniranom terapijom najčešće radilo o blagoj nespecifičnoj anemiji, ali značajna razlika između monoterapije i kombinirane terapije s obzirom na nastanak anemije nije uočena. Ovisno o kombinaciji lijekova kombinirana terapija ima različit učinak na vrijednosti HbA1c, tjelesnu masu pacijenta, rizik od hipoglikemije ili rizik od

kardiovaskularnog događaja i smrti (66). Presječnom studijom uočena je veća prevalencija insuficijencije vitamina B12 kod pacijenata liječenih kombinacijom metformina i sulfonilureje u odnosu na pacijente liječene kombinacijom metformina i inzulina (67).

Od 21 pacijenta koji su liječeni inzulinom, samo 2 pacijenta imala su anemiju, a radilo se o anemiji kronične bolesti i anemiji kronične bubrežne insuficijencije koje su bile umjereno teške. Oba pacijenta bila su na monoterapiji inzulinom, te nije uočena povezanost terapije inzulinom i nastanka anemije. U literaturi postoji samo jedan prikaz slučaja o mogućoj hemolitičkoj anemiji uzrokovanoj inzulinom (68). Kod pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tipa 1, uočeno je da inzulin glargin i inzulin lispro kod pacijenata sa oslabljenom bubrežnom funkcijom dovode do porasta vrijednosti hemoglobina (69). Navedeni učinak nije zapažen kod drugih analoga inzulina. Inzulin glargin i inzulin lispro imaju nekoliko puta veći afinitet za inzulinske i/ili IGF-1 receptore, te povećavaju mitogenu aktivnost raznim staničnim linijama koje imaju veliku gustoću tih receptora, uključujući i hematopoetske stanice u koštanoj srži (70). Učinak je važan zbog negativnog uzajamnog djelovanja nefropatije i anemije, budući da nefropatija zbog smanjenog stvaranja eritropoetina pogoduje nastanku anemije, a snižene vrijednosti hemoglobina vode do nedovoljne oksigenacije bubrežnog tkiva što vodi ka progresiji kronične bubrežne bolesti (71). Shodno tome, inzulin glargin i inzulin lispro mogu imati protektivno djelovanje od anemije ukoliko je ona nastala kao posljedica dijabetičke nefropatije.

Metformin je lijek prvog izbora za liječenje šećerne bolesti tipa 2, a koristi se i kod osoba s preddijabetesom, inzulinskom rezistencijom i kod sindroma policističnih jajnika (72). Najčešći neželjeni učinci metformina su gastrointestinalni simptomi koje se javljaju kod  $\leq 20$  % pacijenata, pa se pretpostavlja da mogu dovesti do insuficijencije vitamina B12 i posljedično megaloblastične anemije (73). Osim s metforminom, insuficijencija vitamina B12 povezana je i s malnutricijom, kroničnim alkoholizmom, veganskim/vegetarijanskim načinom prehrane, atrofičnim gastritisom i drugim bolestima probavnog sustava kod kojih je smanjena apsorpcija vitamina B12, te s nekim lijekovima kao što su antacidi, inhibitori protonske crpke, antagonisti H<sub>2</sub> receptora, kolestiramin, kolhicin i neki antibiotici (74). Stoga je potrebno učiniti diferencijalnu dijagnozu kod insuficijencije vitamina B12 jer može biti posljedica brojnih entiteta koji su također česti u populaciji, a ne samo kod primjene metformina. Određene populacije su pod većim rizikom od insuficijencije kobalamina, uključujući osobe starije životne dobi, trudnice i određene etničke i rasne skupine. Insuficijenciju vitamina B12

ima 10 – 15 % osoba starijih od 65 godina, a postotak raste s porastom dobi (75). Kod 60 pacijenata koji su liječeni metforminom u ovom istraživanju, otkriveno je 12 bolesnika s anemijom, najčešće normocitnih normokromnih. Kod osoba na monoterapiji najčešće se radilo o anemiji kronične bolesti, dok je kod osoba liječenih kombiniranom terapijom najčešća bila nespecifična anemija. Obje makrocitne anemije u ovoj studiji javile su se uz terapiju metforminom, ali nije uočena značajna povezanost liječenja metforminom i nastanka anemije. Rezultati studije koja je analizirala podatke dobivene u 3 istraživanja: ADOPT studija (A Diabetes Outcome Progression Trial), UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) i GoDARTS studija (Genetics of Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland) pokazali su da metformin dovodi do ranog sniženja vrijednosti hemoglobina, i povećava rizik od umjerene anemije (30). ADOPT studija usporedila je učinke tiazolidindiona, metformina i derivata sulfonilureje na vrijednosti hemoglobina i hematokrita tijekom 5 godina. Vrijednosti hemoglobina i hematokrita su padale tijekom prve dvije godine liječenja, nakon čega su ostale stabilne do kraja istraživanja. Najizraženiji učinak je bio kod osoba liječenih tiazolidindionima, kod kojih su se vrijednosti hemoglobina prosječno snizile za 1 g/dL (76). Povezanost terapije tiazolidindionima s nastankom anemije također je uočena i u drugim studijama (28), međutim niti jedan pacijent nije liječen glitazonima u ovom istraživanju. Vrijednosti hemoglobina u ADOPT studiji kod osoba liječenih metforminom bile su prosječno za 0,5 g/L niže u odnosu na vrijednosti hemoglobina kod osoba liječenih derivatima sulfonilureje (76), dok su u ovom istraživanju dobiveni suprotni rezultati, te je uočena značajnija povezanost terapije derivatima sulfonilureje, negoli metforminom s nastankom anemije. UKPDS studija je uspoređivala učinke metformina, inzulina, sulfonilureje te konvencionalnog načina liječenja šećerne bolesti prilagodbom režima ishrane na vrijednosti hemoglobina i hematokrita. Vrijednosti su se snižavale u sve 4 skupine tijekom 9 godina. Kod osoba liječenih metforminom prosječno su bile za 0,5 g/dL niže u odnosu na preostale skupine (77, 78). U oba istraživanja vrijednosti hematokrita korelirale su s vrijednostima hemoglobina, što upućuje na to da je anemija uzrokovana smanjenjem mase eritrocita i/ili hemodilucijom (30). UKPDS studijom nisu uočeni učinci metformina na natrij, albumin, ureju, broj leukocita i AST, koji bi upućivali na anemiju uzrokovanu hemodilucijom, supresijom koštane srži ili hemolizom (77). Postoje brojne studije o mogućoj povezanosti terapije metforminom i nastanka insuficijencije vitamina B12, ali su rezultati nedosljedni. U ovom istraživanju češće se radilo o normocitnoj i mikrocitnoj anemiji, negoli o makrocitnoj anemiji što je u skladu s rezultatima ADOPT i GoDARTS studija. U ADOPT studiji tijekom 5



godina liječenja metforminom nije uočen porast MCV, dok je u GoDARTS studiji kod pacijenata liječenih metforminom češće zabilježena mikrocitna anemija, a rjeđe makrocitna anemija u odnosu na skupinu pacijenata koji nisu liječeni metforminom (76, 79). Presječnom studijom provedenom na 150 ispitanika nije uočena značajna povezanost terapije metforminom i deficita kobalamina (80). Meta analiza pokazala je kako je liječenje metforminom značajno povezano s insuficijencijom vitamina B12, ali nije uočena značajna povezanost terapije metforminom s nastankom anemije ili neuropatije uzrokovane deficitom kobalamina (81). Rezultati DPPOS (Diabetes Prevention Programe Outcome Study) studiji pokazali su da je incidencija anemija češća kod osoba liječenih metforminom, ali da nije povezana s vrijednostima vitamina B12 (82). Presječnom studijom uočena je povezanost deficita kobalamina s liječenjem metforminom dozama  $\geq 1500$  mg/dan i trajanjem duljim od 6 mjeseci (83). GoDARTS studija pokazala je kumulativni učinak metformina koji dovodi do linearnog povećanja rizika od umjerene anemije. Doza od 1 g/dan povećava rizik od umjerene anemije za 2 % svake godine liječenja (79). Velika retrospektivna kohortna studija pokazala je da deficit kobalamina prosječno nastane nakon 5 godina terapije metforminom, te da su osobe starije od 65 godina pod većim rizikom (84). S tim u skladu su i rezultati presječne studije provedene u Japanu, kojima se vrijednosti homocisteina, kobalamina, hemoglobina i MCV nisu razlikovali među skupinom pacijenata liječenih metforminom od kontrolne skupine, ali su vrijednosti vitamina B12 negativno korelirale s dozom metformina, a vrijednosti hemoglobina su bile značajno niže kod pacijenata starijih od 70 godina (85). Odgođeni učinak deficita kobalamina događa se zato što su dnevne potrebe 2,4  $\mu$ g/dan, a jetrene zalihe iznose 2500  $\mu$ g (73). Osobe starije životne dobi imaju smanjene jetrene rezerve, te su stoga sklonije razvoju insuficijencije vitamina B12 i nakon kraćeg vremenskog trajanja liječenja metforminom (86). U ovom istraživanju anemija je bila češća u prvih 5 godina liječenja, i nakon 11 do 15 godina liječenja, ali ne značajno. Značajna povezanost uočena je za anemiju kronične bolesti s prvih 5 godina liječenja, normocitnu hipokromnu anemiju nakon 11 do 15 godina liječenja, te za miješanu anemiju s trajanjem liječenja duljim od 10 godina. Nespecifična anemija koja je bila najčešća, nije značajno povezana s trajanjem liječenja metforminom. Također nije uočena niti povezanost makrocitne anemije s trajanjem liječenja metforminom. Može se zaključiti da su anemije koje su zabilježene kod pacijenata liječenih metforminom u ovom istraživanju primarno posljedica kronične bolesti i/ili deficita željeza, dok insuficijencija kobalamina može biti tek sporedni čimbenik koji je pridonio razvoju anemije, osim kod 2 pacijenta kod kojih je uočena makrocitna anemija. Kod jednog od njih

makrocitoza je vjerojatno posljedica liječenja metforminom i derivatima SU koji imaju agonistički učinak u sniženju vrijednosti kobalamina, a druga makrocitna anemija rezultat kombiniranih negativnih učinaka metformina na vrijednosti vitamina B12, i kronične insuficijencije bubrega na vrijednosti folne kiseline. Postoji i nekoliko prikaza slučaja o hemolitičkoj anemiji induciranoj metforminom, a u jednoj je opisan i smrtni ishod (87). Simptomi hemolize javili su se 9 – 14 dana nakon početka terapije (88). U nekim slučajevima javila se izolirano, a u nekim slučajevima javila se kod osoba koje imaju deficit G6PD (89). Radi se o X-vezanom nasljednom poremećaju kod kojeg je pojačana osjetljivost eritrocita na oksidativni stres (88).

Hemolitička anemija kod osoba koje imaju deficit G6PD opisana je i kod osoba liječenih derivatima sulfonilureje (90, 91). Sudeći po prijavljenim nuspojavama  $< 1 : 1000$  i  $\geq 1 : 10000$  osoba liječenih derivatima sulfonilureje ima hematološke nuspojave poput anemije, leukopenije, trombocitopenije i granulocitopenije, koje su uglavnom reverzibilne. Opisani su slučajevi eritrocitopenije, agranulocitoze, aplastične anemije, hemolitičke anemije, pancitopenije, alergijskog vaskulitisa, hiponatrijemije, oštećenja jetrene funkcije i hepatitisa kod osoba liječenih derivatima sulfonilureje. Incidencija anemije bila je češća u ovom istraživanju nego što je to očekivano s obzirom na prijavljene nuspojave. Anemija je značajno povezana s terapijom derivatima sulfonilureje, što je suprotno rezultatima ADOPT i UKPDS studija koje su pokazale da liječenje metforminom dovodi do značajnijeg sniženja hemoglobina u odnosu na sulfonilureju (76, 78). Prema rezultatima UKPDS studije, derivati sulfonilureje imali su približno jednak učinak na hemoglobin kao i liječenje promjenom načina prehrane (78). Uočena je značajna povezanost terapije derivatima sulfonilureje s nastankom normocitne normokromne, nespecifične, blage anemije. Povezanost s nastankom blage anemije u skladu je s prethodno navedenim istraživanjima jer je došlo do blagog sniženja vrijednosti hemoglobina kod većine pacijenata na terapiji derivatima sulfonilureje. Kako je većina pacijenata koji su liječeni derivatima SU bila na kombiniranoj terapiji, uočena je i značajna povezanost kombinirane terapije derivatima SU s nastankom anemije. Anemiju je imalo 5 pacijenata, od kojih se jedna makrocitna anemija može povezati s mogućim deficitom kobalamina i kombiniranom terapijom derivatima sulfonilureje i metforminom (67). Preostale anemije su normocitne normokromne, u kojima nije uočen poremećaj metabolizma željeza, stoga je potrebno učiniti dalju obradu pacijenata i potražiti druge moguće uzroke. Potrebno je odrediti broj retikulocita kako bi se razlikovale anemije zbog smanjene

produkcije eritrocita kod kojih su retikulociti sniženi ili normalni, od anemija s povećanom proizvodnjom eritrocita s povišenim retikulocitima. Normocitne normokromne anemije sa smanjenom proizvodnjom eritrocita su aplastična anemija, izolirana aplazija crvene loze, anemija kronične bubrežne insuficijencije i anemije u endokrinim bolestima. Dijabetička nefropatija nije zabilježena kod pacijenata liječenih derivatima SU, što isključuje anemiju KBI iz diferencijalne dijagnoze. Normocitne normokromne anemije s povećanom proizvodnjom eritrocita su hemolitička anemija i anemija zbog akutnog gubitka krvi. Dakle, diferencijalna dijagnoza nespecificiranih anemija kod osoba liječenih derivatima sulfonilureje bi uključila aplastičnu anemiju, izoliranu aplaziju crvene loze, hemolitičku anemiju, anemiju zbog akutnog gubitka krvi i anemiju u endokrinim bolestima povezanu s komplikacijama kao što su učestale infekcije, hemoliza i mikroangiopatska anemija.

Kod osoba liječenih DPP-4 inhibitorima uočene su samo 4 anemije, te nije uočena značajna povezanost nastanka anemije i terapije DPP-4 inhibitorima. Svi pacijenti liječeni su kombiniranom terapijom s metforminom, ili s metforminom i derivatima sulfonilureje. Iako nije uočena značajna povezanost, najčešće se radilo o miješanoj, normocitnoj hipokromnoj, blagoj anemiji. Prema istraživanju utjecaja linagliptina na eritropoezu kod pacijenata s anemijom kronične bubrežne insuficijencije na hemodijalizi, uočeno je da nisu utjecali na metabolizam željeza i upale, ali su povećali osjetljivost na eritropoetin, te su pacijenti uspješno liječeni nižim dozama darbepoetina alfa (92). Prethodna Broxmayerova studija pokazala je da DPP-4 cijepa N-terminalni kraj CSF, GM-CSF, G-CSF, interleukina-3, i eritropoetina čime smanjuje njihovu aktivnost. Stoga se pretpostavlja da DPP-4i povećavaju koncentraciju eritropoetina inhibicijom djelovanja DPP-4 na eritropoetin (93). Osim toga, DPP-4 inhibitori i GLP-1 receptor agonisti smanjuju oksidativni stres, pa mogu produžiti životni vijek eritrocita (92, 94, 95). Prema tome, sukladno dobivenim rezultatima DPP-4 inhibitori nisu povezani s nastankom anemije kronične bolesti i sideropenične anemije.

GLP-1 receptor agonistima liječeno je 5 pacijenata i niti jedan nije imao anemiju. GLP-1 agonisti korišteni su u kombinaciji s inzulinom ili s metforminom i SGLT-2 inhibitorima. Ne postoje studije koje povezuju GLP-1 agoniste s nastankom anemije, već je fokus studija kardioprotektivni, nefroprotektivni i neuroprotektivni učinak s naglaskom na smanjenje oksidativnog stresa i sistemske upale što bi imalo utjecaj i na životni vijek eritrocita (96). Nefroprotektivno djelovanje važno je i u prevenciji anemije kronične bubrežne insuficijencije.

Od 4 pacijenta koja su u svojoj kombiniranoj terapiji imali i SGLT-2 inhibitore, jedan je razvio blagu, miješanu anemiju, a značajna povezanost liječenja SGLT-2 inhibitorima i nastanka anemije nije uočena. Studije su pokazale da SGLT-2 inhibitori dovode do povećanja hematokrita (97 – 99). Iako se pretpostavljalo da je taj učinak posljedica diureze, kasnije studije pokazale su da SGLT-2 inhibitori mogu stimulirati eritropoezu supresijom hepcidina ili povećanjem koncentracije eritropoetina (98). Studija koja je proučavala razlike u kardioprotektivnom učinku dapagliflozina kod osoba sa zatajenjem srčane funkcije između skupina pacijenata s anemijom i pacijenata bez anemije, pokazala je da dapagliflozin kod 60 % pacijenata dovodi do oporavka od anemije za razliku od grupe s placebom u kojoj je kod 40 % pacijenata došlo do remisije anemije, zatim smanjuje rizik od novonastale anemije, te da osobe s anemijom imaju lošiji ishod bolesti u odnosu na osobe koje su se oporavile od anemije (99).

## 6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Među osobama oboljelim od šećerne bolesti tipa 2, 19 % pacijenata ima i anemiju.
- Najčešća morfološka vrsta anemije je normocitna normokromna anemija.
- Etiološki se najčešće radi o nespecifičnoj anemiji, anemiji kronične bolesti i miješanoj anemiji.
- Anemije su po karakteru bile blage do umjerene.
- Starija životna dob povezana je s većom incidencijom anemije.
- Osobe starije od 80 godina značajno su povezane s normocitnom, miješanom anemijom.
- Učestalost anemije kod osoba oboljelih od šećerne bolesti jednaka je u oba spola.
- Nije uočena razlika u učestalosti anemije s obzirom na liječenje šećerne bolesti monoterapijom ili kombiniranom terapijom.
- Terapija derivatima sulfonilureje značajno je povezana s nastankom anemije, koja je po tipu blaga, nespecifična, normocitna normokromna anemija.
- Prvih 5 godina liječenja metforminom značajno je povezano s nastankom anemije kronične bolesti, dok je liječenje metforminom koje traje dulje od 10 godina povezano s nastankom miješane anemije.
- Nije uočena značajna povezanost terapije inzulinom, DPP-4 inhibitorima, GLP-1 receptor agonistima i SGLT-2 inhibitorima s nastankom anemije.

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Odrediti učestalost i vrstu anemije kod osoba oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 i istražiti postoje li razlike s obzirom na dob, spol i terapiju šećerne bolesti.

**Nacrt studije:** Studija je provedena kao presječno istraživanje.

**Ispitanici i metode:** U studiju je uključeno 78 pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 koji su liječeni u Domu zdravlja Osječko-baranjske županije u period od veljače do lipnja 2022. godine. Demografski i klinički podatci prikupljeni su iz povijesti bolesti. Bilježili su se dob, spol, terapija šećerne bolesti i osnovna bolest. Iz laboratorijskih nalaza prikupljenih u sklopu redovne kontrole pacijenata dobiveni su podatci o prisutnosti anemije.

**Rezultati:** Studija je pokazala da 19 % pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 ima anemiju. Morfološki se najčešće radilo o normocitnoj, a najrjeđe o makrocitnoj anemiji. Najčešća je bila nespecifična anemija, zatim anemija kronične bolesti i miješana anemija. Uočena je značajna povezanost anemije sa starijom životnom dobi i terapijom derivatima sulfonilureje. Kod osoba liječenih metforminom uočena je značajna povezanost prvih 5 godina terapije s nastankom anemije kronične bolesti, i liječenja metforminom koje traje dulje od 10 godina s nastankom miješane anemije. Nije uočena značajna razlika u nastanku anemije s obzirom na spol, liječenje inzulinom, DPP-4 inhibitorima, GLP-1 agonistima niti SGLT-2 inhibitorima.

**Zaključak:** Zbog visokog udjela osoba s anemijom, potrebno je kontrolirati vrijednosti hemoglobina kod osoba oboljelih od šećerne bolesti, posebice kod onih starije životne dobi i onih koji su liječeni derivatima sulfonilureje. Zbog velikog broja nespecifičnih anemija, često je potrebna dodatna obrada pacijenata.

**Ključne riječi:** šećerna bolest, anemija, metformin, hipoglikemijski lijekovi, eritropoetin

## 8. SUMMARY

**Title:** Anemia in patients with type 2 diabetes.

**Objectives:** The aim of the study is to determine the incidence and type of anemia in people with type 2 diabetes and to investigate whether there are differences in terms of age, gender and antidiabetic therapy.

**Study design:** The study was conducted as a cross-sectional study.

**Participants and methods:** The study included 78 patients with type 2 diabetes who were treated at Dom Zdravlja Osječko-baranjske županije between February and June 2022. Demographic and clinical data are collected from the history of the disease. Age, gender, antidiabetic therapy and underlying disease were recorded. Data on the presence of anemia were obtained from laboratory findings.

**Results:** The study found that 19 % of patients with type 2 diabetes have anemia. Morphologically, it was most often normocytic, and most rarely macrocytic anemia. The most common was nonspecific anemia, followed by chronic disease anemia and mixed anemia. A significant association of anemia existence with older age and sulfonylurea therapy was observed. In people treated with metformin, a significant association between the first 5 years of therapy and the onset of chronic disease anemia, and metformin treatment lasting more than 10 years with the onset of mixed anemia, was observed. No significant difference was observed in the onset of anemia with regard to gender, nor with treatment with insulin, DPP-4 inhibitors, GLP-1 agonists or SGLT-2 inhibitors.

**Conclusion:** Due to the high proportion of people with anemia, it is necessary to control the values of hemoglobin in people with diabetes mellitus, especially in those of older age and those who have been treated with sulfonylurea derivatives. Due to the large number of non-specific anemias, additional investigation of patients is often required.

**Keywords:** diabetes mellitus, anemia, hypoglycemic agents, metformin, erythropoietin

**9. LITERATURA**

1. World Health Organisation. Classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2019. Dostupno na adresi:  
<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1233344/retrieve>. Datum pristupa: 8. 7. 2022.
2. Francisco P. M. S. B., Belon A. P., Barros M. B. A., Carandina L., Alves M. C. G. P., Cesar C. L. G. Self-reported diabetes in the elderly: prevalence, associated factors, and control practices. *Cadernos de Saúde Pública*. 2010; 26(1): 175–184.
3. Cosentino F., Grant P. J., Aboyans V., Bailey C. J., Ceriello A., Delgado V., i sur. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), *European Heart Journal*, Volume 41, 2020; 2; 255–323.
4. Little R. R., Sacks D. B. HbA1c: How do we measure it and what does it mean? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; 16(2): 113–18.
5. Leters-Westra E., Schindhelm R. K., Bilo H. J., Slingerland R. J. Haemoglobin A1c: Historical overview and current concepts. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;99(2):75–84.
6. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. The DCCT Research Group. *Diabetes Care*. 1987. Jan-Feb; 10(1): 1-19.
7. Zoungas S., Chalmers J., Ninomiya T., Li Q., Cooper M. E., Colagiuri S., i sur. ADVANCE Collaborative Group. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia*. 2012. Mar; 55(3): 636-43.
8. Van Hateren K. J., Landman G. W., Kleefstra N., Drion I., Groenier K. H., Houweling S. T., Bilo H. J. Glycaemic control and the risk of mortality in elderly type 2 diabetic patients (ZODIAC-20). *Int J Clin Pract*. 2011. Apr; 65(4): 415-9.
9. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving hemodialysis. *Br Med J* 1990; 300: 573–578.
10. Thomas M., Tsalamandris C., MacIsaac R., Jerums G. Anaemia in diabetes: an emerging complication of microvascular disease. *Curr Diabetes Rev*. 2005. Feb; 1(1): 107-26.



11. Shams N., Osmani M. H. Newly diagnosed anemia in admitted diabetics, frequency, etiology and associated factors. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015 Apr; 25(4): 242-6.
12. Maxwell P. H., Osmond M. K., Pugh C. W., i sur. Identification of the renal erythropoietin-producing cells using transgenic mice. *Kidney Int* 1993; 44: 1149-62.
13. Thomas M. C., Cooper M. E., Tsalamandris C., MacIsaac R., Jerums G. Anemia with impaired erythropoietin response in diabetic patients. *Arch Intern Med*. 2005; 165(4): 466–469.
14. Thomas M. C., Tsalamandris C., MacIsaac R., i sur. Low-molecular weight AGEs are associated with GFR and anaemia in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2004; 66: 1167-72.
15. Idris I., Tohid H., Muhammad N. A., Rashid M. R., Mohd A. A., Ali N., i sur. Anaemia among primary care patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and chronic kidney disease (CKD): a multicentred cross-sectional study. *BMJ Open*. 2018. Dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6307578/>. Datum pristupa: 29. 6. 2022.
16. McClellan W., Aronoff S. L., Bolton W. K., i sur. The prevalence of anaemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1501-10.
17. Astor B. C., Muntner P., Levin A., Eustace J. A., Coresh J. Association of Kidney function with anaemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988. – 1994.) *Arch Intern Med* 2002; 162: 1401-1408.
18. Bosman D. R., Winker A. S., Marsden J. T., MacDougall I. C., Watkins P. J. Anaemia with Erythropoietin Deficiency occurs early in Diabetic Nephropathy *Diabetes Care* 2001; 24, 495-499.
19. Barbieri J., Fontela P. C., Winkelmann E. R., Zimmermann C. E., Sandri Y. P., Mallet E. K., i sur. Anemia in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Anemia*. 2015; 2015: 354737.
20. Angelousi A., Larger E. Anaemia, a common but often unrecognized risk in diabetic patients: a review. *Diabetes & Metabolism*. 2015; 41(1): 18–27.
21. Cançado R. D. Multiple myeloma and anemias. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*. 2007; 29(1): 67–76.
22. Hooper P. L., Inflammation, heat shock proteins, and type 2 diabetes. *Cell Stress and Chaperones*. 2009; 14(2): 113–115.

23. Iwasaki T., Nakajima A., Yoneda M. Serum ferritin is associated with visceral fat area and subcutaneous fat area. *Diabetes Care*. 2005; 28(10): 2486–2491.
24. Gauci R., Hunter M., Bruce D. G., Davis W. A., Davis T. M. E. Anemia complicating type 2 diabetes: Prevalence, risk factors and prognosis. *J Diabetes Complications*. 2017 Jul; 31(7): 1169-1174.
25. Vekic J., Zeljkovic A., Stefanovic A., Jelic-Ivanovic Z., Spasojevic-Kalimanovska V. Obesity and dyslipidemia. *Metabolism*. 2019; 92: 71–81.
26. Restivo I., Attanzio A., Tesoriere L., Allegra M. Suicidal Erythrocyte Death in Metabolic Syndrome. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Jan 21; 10(2): 154.
27. Marathias K. P., Lambadiari V. A., Markakis K. P., et al. Competing effects of renin angiotensin system blockade and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on erythropoietin secretion in diabetes. *American Journal of Nephrology* . 2020; 51(5): 349–356.
28. Berria R., Glass L., Mahankali A., et al. Reduction in hematocrit and hemoglobin following pioglitazone treatment is not hemodilutional in type II diabetes mellitus. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* . 2007; 82(3): 275–281.
29. Poyart C., Marden M. C., Kister J. Bezafibrate derivatives as potent effectors of haemoglobin. *Methods Enzymol* 1994; 232: 496-513.
30. Donnelly L. A., Dennis J. M., Coleman R. L., Sattar N., Hattersley A. T., Holman R. R., Pearson E. R. Risk of Anemia With Metformin Use in Type 2 Diabetes: A MASTERMIND Study. *Diabetes Care*. 2020 Oct; 43(10): 2493-2499.
31. Sardu C., Pieretti G., D’Onofrio N., et al. Inflammatory cytokines and SIRT1 levels in subcutaneous abdominal fat: relationship with cardiac performance in overweight pre-diabetics patients. *Frontiers in physiology*. 2018; 9, 1030.
32. Oshima M., Neuen B. L., Jardine M. J., et al. Effects of canagliflozin on anaemia in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a post-hoc analysis from the CREDENCE trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2020; 8(11): 903–914.
33. Maruyama T., Takashima H., Oguma H., et al. Canagliflozin improves erythropoiesis in diabetes patients with anemia of chronic kidney disease. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2019; 21(12): 713–720.
34. Thomas M. C., Maclac R. J., Tsalamandris C., Power D., Jerums G. Unrecognised anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey. *Diabetes Care* 2003; 26: 1164-1169.

35. Wee Y. H., Anpalahan M. The Role of Older Age in Normocytic Anaemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Aging Sci.* 2019; 12(2): 76-83.
36. Bekele A., Teji R. K., Egata G., Gebremichael B. Anemia and associated factors among type-2 diabetes mellitus patients attending public hospitals in Harari Region, Eastern Ethiopia. *PLoS One.* 2019 Dec 5. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6894806/>. Datum pristupa: 29. 6. 2022.
37. Hanna R. M., Streja E., Kalantar-Zadeh K. Burden of anemia in chronic kidney disease: beyond erythropoietin. *Advances in Therapy.* 2021; 38(1): 52–75.
38. Michalak S. S., Wolny-Rokicka E., Nowakowska E., Michalak M., Gil L. Clinical Implications of the Coexistence of Anemia and Diabetes Mellitus in the Elderly Population. *J Diabetes Res.* 2021 Oct 18. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8545586/>. Datum pristupa: 29. 6. 2022.
39. Gambert S. R., Pinkstaff S. Emerging epidemic: diabetes in older adults: demography, economic impact, and pathophysiology. *Diabetes Spectrum: A Publication of the American Diabetes Association.* 2006; 19 (4): 221–228.
40. Lukić I. K., Sambunjak D. Vrste istraživanja. U: Marušić M, urednik. Uvod u znanstveni rad u medicini. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. Str. 41.
41. World Health Organisation. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assesment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, WHO, 2011. Dostupno na stranici: <https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf> . Datum pristupa: 9. 7. 2022.
42. Kasper D. L. D., Fauci A. S. A., Hauser S. L. S., Longo D. L. D., Jameson J. L. J., Loscalzo J. J., urednici. *Harrison's Manual of Medicine.* McGraw Hill Inc.; 2017. Dostupno na stranici: [https://harrisons.unboundmedicine.com/harrisons/view/Harrisons-Manual-of-Medicine/623585/all/HYPOPROLIFERATIVE\\_ANEMIAS](https://harrisons.unboundmedicine.com/harrisons/view/Harrisons-Manual-of-Medicine/623585/all/HYPOPROLIFERATIVE_ANEMIAS). Datum pristupa: 9. 7. 2022.
43. Nemet D. Anemije zbog poremećaja metabolizma željeza. U: Vrhovac B, urednik. *Interna medicina.* 4. izd. Zagreb: Naknada lijevak; 2008. str. 933-940.

44. He B. B., Xu M., Wei L., et al. Relationship between anemia and chronic complications in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Iran Med.* 2015; 18(5): 277.
45. Bonakdaran S., Gharebaghi M., Vahedian M. Prevalence of anemia in type 2 diabetes and role of renal involvement. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011; 22(2): 286.
46. Taderegew M. M., Gebremariam T., Tareke A. A., Woldeamanuel G. G. Anemia and Its Associated Factors Among Type 2 Diabetes Mellitus Patients Attending Debre Berhan Referral Hospital, North-East Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *J Blood Med.* 2020. Feb 11; 11: 47-58.
47. Trevest K., Treadway H., Hawkins-van der Cingel G., Bailey C., Abdelhafiz A. H. Prevalence and determinants of anemia in older people with diabetes attending an outpatient clinic: a cross-sectional audit. *Clin Diabetes.* 2014; 32(4): 158.
48. Fayed H. M., Elsaied A. R., Alsenbesy M. A., Moubark I.A. Proportion of anemia in type 2 diabetic patients in qena governorate Case–Control Study: clinical correlates and prognostic significance. *Int J of Diabet Res.* 2013; 2(4): 64–75.
49. Ranil P. K., Raman R., Rachepalli S. R., Pal S. S., Kulothungan V., Lakshmipathy P.,i sur. Anemia and diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India.* 2010. Feb; 58: 91-4.
50. Ahmed A. T., Go A. S., Warton E. M., Parker M. M., Karter A. J. Ethnic differences in anemia among patients with diabetes mellitus: the Diabetes Study of Northern California (DISTANCE). *Am J Hematol.* 2010. Jan; 85(1): 57-61.
51. Hosseini M. S., Rostami Z., Saadat A., Saadatmand S. M., Naeimi E. Anemia and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nephrourol Mon.* 2014. Jul 5. Dostupno na adresi:<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25695026/>. Datum pristupa: 29. 6. 2022.
52. Boennelykke A., Jensen H., Østigård L. S. G., Falborg A. Z., Christensen K.S., Hansen A. T. i sur. Insufficient classification of anaemia in general practice: a Danish register-based observational study. *Scand J Prim Health Care.* 2021; 39 (3): 364-372.
53. Adejumo B. I., Dimkpa U., Ewenighi C. O., Erhabor T. A., Uchunor G. A., Odia S. I., i sur. The Incidence of Anemia and the Impact of Poor GlycemicControl in Type-2 Diabetic Patients with Renal Insufficiency. *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare.* 2013; 3: 130-6.

54. Piñero-Piloña A., Litonjua P., Devaraj S., Aviles-Santa L., Raskin P. Anemia associated with new-onset diabetes: improvement with blood glucose control. *Endocr Pract.* 2002. Jul-Aug; 8(4): 276-81.
55. Katwal P. C., Jirjees S., Htun Z. M., Aldawudi I., Khan S. The Effect of Anemia and the Goal of Optimal HbA1c Control in Diabetes and Non-Diabetes. *Cureus.* 2020. Jun. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7336595/>. Datum pristupa: 29. 6. 2022.
56. Christy A. L., Manjrekar P. A., Babu R. P., Hegde A., Rukmini M. S. Influence of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c levels in diabetic individuals with controlled plasma glucose levels. *Iran Biomed J.* 2014; 18(2): 88-93.
57. Kalairajan S., Durairaj V. K., Malathy A. R. A study on influence of iron deficiency anaemia over HBA1C levels. *Int J Adv Med* 2019; 6: 1095-1100.
58. John W. G.; UK Department of Health Advisory Committee on Diabetes. Use of HbA1c in the diagnosis of diabetes mellitus in the UK. The implementation of World Health Organization guidance 2011. *Diabet Med.* 2012; 11: 1350–7.
59. Sinha N., Mishra T. K., Singh T., Gupta N. Effect of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c levels. *Ann Lab Med.* 2012. Jan; 32(1): 17-22.
60. C. H. Manoj Kumar, Geethika Nutakki. A prospective study of effect of iron deficiency anemia on HbA1c levels in nondiabetics. *IAIM*, 2017; 4(12): 137-146.
61. Nilsson-Ehle H., Jagenburg R., Landahl S., Svanborg A. Blood haemoglobin declines in the elderly: implications for reference intervals from age 70 to 88. *Eur J Haematol.* 2000. Nov; 65(5): 297-305.
62. Gaskell H., Derry S., Andrew Moore R., McQuay H. J. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatr.* 2008. Jan 14; 8: 1.
63. Makipour S., Kanapuru B., Ershler W. B. Unexplained anemia in the elderly. *Semin Hematol.* 2008. Oct; 45(4): 250-4.
64. Kim M., Lee S. H., Park K. S., Kim E. J., Yeo S., Ha I. H. Association between diabetes mellitus and anemia among Korean adults according to sex: a cross-sectional analysis of data from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (2010. – 2016.). *BMC Endocr Disord.* 2021. Oct 21; 21(1): 209.
65. Chaparro C. M., Suchdev P. S. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 2019. Aug; 1450(1): 15-31.

66. Palmer S. C., Mavridis D., Nicolucci A., Johnson D. W., Tonelli M., Craig J. C., i sur. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016; 316(3): 313–324.
67. Kang D., Yun J. S., Ko S. H., Lim T. S., Ahn Y. B., Park Y.M., Ko S. H. Higher prevalence of metformin-induced vitamin B12 deficiency in sulfonylurea combination compared with insulin combination in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2014. Oct. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4192538/>. Datum pristupa: 29. 6. 2022.
68. Yamreudeewong W., Cavell R. M., Henann N. E. Possible hemolytic anemia associated with human insulin therapy. *DICP*. 1990. Sep; 24(9): 887.
69. Hasslacher C., Kulozik F., Lorenzo Bermejo J. Treatment with insulin analogs, especially Glargine and Lispro, associates with better renal function and higher hemoglobin levels in Type 1 diabetic patients with impaired kidney function. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2016. Aug; 7(4): 166-77.
70. Varewijck A.J., Yki-Järvinen H., Schmidt R., Tennagels N., Janssen J. A. Concentrations of insulin glargine and its metabolites during long-term insulin therapy in type 2 diabetic patients and comparison of effects of insulin glargine, its metabolites, IGF-I, and human insulin on insulin and igf-I receptor signaling. *Diabetes*. 2013. Jul; 62(7): 2539-44.
71. Nangak M., Eckardt K. U. Hypoxia and the HIF system in kidney disease. *J Mol Med* 85. 2007; 1325–1330.
72. Viollet B., Guigas B., Sanz Garcia N., Leclerc J., Foretz M., Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*. 2012. Mar; 122(6): 253-70.
73. Bonnet F., Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab*. 2017. Apr; 19(4): 473-481.
74. Infante M., Leoni M., Caprio M., Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. *World J Diabetes*. 2021. Jul 15; 12(7): 916-931.

75. Green R., Allen L. H., Bjørke-Monsen A. L., Brito A., Guéant J. L., Miller J. W., Molloy A. M., Nexo E., Stabler S., Toh B. H., Ueland P. M., Yajnik C. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17040.
76. Kahn S. E., Haffner S. M., Heise M. A., et al.; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427–2443.
77. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
78. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
79. Hébert H. L., Shepherd B., Milburn K., et al.. Cohort profile: Genetics of Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland (GoDARTS). *Int J Epidemiol* 2018; 47: 380–381.
80. Rodríguez-Gutiérrez R., Montes-Villarreal J., Rodríguez-Velver K. V., González-Velázquez C., Salcido-Montenegro A., Elizondo-Plazas A., González-González J.G. Metformin Use and Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency: Untangling the Association. *Am J Med Sci*. 2017. Aug; 354(2): 165-171.
81. Yang W., Cai X., Wu H., Ji L. Associations between metformin use and vitamin B<sub>12</sub> levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes*. 2019. Sep; 11(9): 729-743.
82. Aroda V. R., Edelstein S. L., Goldberg R. B., Knowler W. C., Marcovina S. M., Orchard T. J., et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Metformin Use and Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016. Apr; 101(4): 1754-61.
83. Kim J., Ahn C. W., Fang S., Lee H. S., Park J. S. Association between metformin dose and vitamin B<sub>12</sub> deficiency in patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2019. Nov. Dostupno na adresi:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6867725/>. Datum pristupa: 29. 6. 2022.

84. Martin D., Thaker J., Shreve M., Lamerato L., Budzynska K. Assessment of vitamin B12 deficiency and B12 screening trends for patients on metformin: a retrospective cohort case review. *BMJ Nutr Prevent Health*. 2021. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8258036/>. Datum pristupa: 29. 6. 2022.
85. Sugawara K., Okada Y., Hirota Y., Sakaguchi K., Ogawa W. Relationship between metformin use and vitamin B12 status in patients with type 2 diabetes in Japan. *J Diabetes Investig*. 2020. Jul; 11(4): 917-922.
86. Leung S., Mattman A., Snyder F., Kassam R., Meneilly G., Nexo E. Metformin induces reductions in plasma cobalamin and haptocorrin bound cobalamin levels in elderly diabetic patients. *Clin Biochem*. 2010; 43: 759–760.
87. Packer C. D., Hornick T. R., Augustine S. A. Fatal hemolytic anemia associated with metformin: a case report. *J Med Case Rep*. 2008; 10(2): 300.
88. Blum A., Ghaben W., Slonimsky G., Simsolo C. Metformin-induced hemolytic anemia. *Isr Med Assoc J*. 2011. Jul; 13(7): 444-5.
89. Kirkiz S., Yarali N., Arman Bilir O., Tunc B. Metformin-induced hemolytic anemia. *Med Princ Pract*. 2014; 23(2): 183-5.
90. Youngster I., Arcavi L., Schechmaster R., Akayzen Y., Popliski H., Shimonov J., i sur. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. *Drug Saf*. 2010. Sep 1; 33(9): 713-26.
91. Abbate S. L., Hoogwerf B. J. Hemolytic anemia associated with sulfonylurea use. Case study and review of literature. *Diabetes Care*. 1990. Aug; 13(8): 904-5.
92. Aono, M., Sato, Y. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitor linagliptin can decrease the dosage of erythropoiesis-stimulating agents in patients on hemodialysis. *Ren Replace Ther* 2, 44. 2016. Dostupno na adresi: <https://rrtjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41100-016-0058-7>. Datum pristupa: 29. 6. 2022.
93. Broxmeyer H. E., Hoggatt J., O’Leary H. A., Mantel C., Chitteti B. R., Cooper S., et al. Dipeptidylpeptidase 4 negatively regulates colony-stimulating factor activity and stress hematopoiesis. *Nat Med*. 2012; 18: 1786–96.
94. Terawaki Y., Nomiya T. et al. Efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin in patients with type 2 diabetes undergoing hemodialysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2015; 7: 44: 15–05456.



95. Hendarto H., Inoguchi T., Maeda Y., Ikeda N., Zheng J., Takei R., et al. GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidases. *Metabolism*. 2012; 61: 1422–34.
96. Zhao X., Wang M., Wen Z., Lu Z., Cui L., Fu C., i sur. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. Aug 23; 12: 721135.
97. McMurray J. J. V., Solomon S. D., Inzucchi S. E., Køber L., Kosiborod M. N., Martinez F. A., i sur. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019. Nov 21; 381(21): 1995-2008.
98. Ghanim H., Abuaysheh S., Hejna J., Green K., Batra M., Makdissi A., Chaudhuri A., Dandona P. Dapagliflozin Suppresses Hepcidin And Increases Erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020. Apr 1. Dostupan na adresi: <https://academic.oup.com/jcem/article/105/4/e1056/5733667?login=false>. Datum pristupa: 29. 6. 2022.
99. Docherty K. F., Curtain J. P., Anand I. S., Bengtsson O., Inzucchi S. E., Køber L., i sur. DAPA-HF Investigators and Committees. Effect of dapagliflozin on anaemia in DAPA-HF. *Eur J Heart Fail*. 2021. Apr; 23(4): 617-628.

## 10. ŽIVOTOPIS

Podatci:

Ime i prezime: Mirjana Kišvalubac

Datum i mjesto rođenja: 20. 6. 1997., Vukovar

Matični broj studenta:

Adresa: Željeznička 34A, 32227 Borovo

E-pošta: mkisvalubac@mefos.hr

Obrazovanje:

2016. - Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, Medicinski fakultet Osijek

2012. – 2016. Gimnazija Vukovar

2004. – 2012. Osnovna škola Borovo