

# Anemija u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 na terapiji metforminom

---

**Tomić, Nikolina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:446208>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-31**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINSKO**  
**LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

**Nikolina Tomić**

**ANEMIJA U BOLESNIKA SA**  
**ŠEĆERNOM BOLESTI TIP 2 NA**  
**TERAPIJI METFORMINOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**  
**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**  
**SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINSKO**  
**LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

**Nikolina Tomić**

**ANEMIJA U BOLESNIKA SA**  
**ŠEĆERNOM BOLESTI TIP 2 NA**  
**TERAPIJI METFORMINOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

Rad je ostvaren u Domu zdravlja Osječko-baranjske županije.

Mentor: izv. prof. prim. dr. sc. Tatjana Bačun, dr. med.

Rad ima 29 listova i 6 tablica.

## *Zahvala*

Svima onima koji su na bilo koji način sudjelovali u izradi ovoga rada zahvaljujem od srca.

Najveću zahvalnost dugujem svojoj mentorici, mentorici izv. prof. prim. dr. sc. Tatjani Bačun na uloženom vremenu i trudu, susretljivosti te stručnom vodstvu i prenesenom znanju.

Zahvaljujem Dunji Šojat, dr. med., na nesebičnoj pomoći pri prikupljanju podataka.

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

Zahvaljujem svojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci

## Sadržaj

|   |    |
|---|----|
| 1. UVOD .....   | 1  |
| 1.2 Šećerna bolest tip 2.....   | 1  |
| 1.2.1 Anemija kod oboljelih od šećerne bolesti tip 2 .....                                      | 3  |
| 1.2.2 Liječenje metforminom .....   | 5  |
| 2. CILJ .....   | 8  |
| 3. ISPITANICI I METODE .....  | 9  |
| 3.1 Ustroj studije .....  | 9  |
| 3.2 Ispitanici .....  | 9  |
| 3.3 Metode.....   | 9  |
| 3.4 Statističke metode.....   | 11 |
| 4. REZULTATI .....  | 12 |
| 4.1 Učestalost anemije i prisutnost mikro i makrovaskularnih komplikacija u odnosu na spol..... | 12 |
| 4.2 Dob i trajanje šećerne bolesti .....  | 13 |
| 4.3 Biokemijski pokazatelji .....   | 13 |
| 4.4 Morfološka i etiološka podjela anemija u odnosu na spol i dob.....                          | 14 |
| 5. RASPRAVA.....  | 18 |
| 6. ZAKLJUČAK .....  | 22 |
| 7. SAŽETAK.....   | 23 |
| 8. SUMMARY .....  | 24 |
| 9. LITERATURA .....   | 25 |
| 10. ŽIVOTOPIS .....   | 29 |

## POPIS KRATICA

AKB – anemija kronične bolesti

AKBI – anemija kronične bubrežne insuficijencije

DM – dijabetes melitus

EPO – eritropoetin

Fe – željezo

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. *granulocytemacrophage colony-stimulating factor*)

GUP – glukoza u plazmi

Hb – hemoglobin

HbA1c – glikozilirani hemoglobin

INF – interferon

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

IKK $\beta$  – inhibitor beta podjedinice kappa-B kinaze nuklearnog faktora (engl. *inhibitor of nuclear factor kappa B kinase subunit  $\beta$* )

IL-2 – interleukin 2

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*)

MDA – malondialdehid

mGPD - mitohondrijska izoforma glicerofosfat dehidrogenaze

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

oGTT – oralni test opterećenja glukozom

PPAR-gama - peroksisom proliferacijski-aktivirajući receptor gama

ROS – reaktivni kisikovi spojevi (engl. *reactive oxygen species*)

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

T2DM – šećerna bolest tip 2

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 jedan je od vodećih javnozdravstvenih problema. Prema procjenama Međunarodne dijabetičke federacije iz 2021. godine (IDF, engl. *International Diabetes Federation*) u svijetu od šećerne bolesti boluje 537 milijuna osoba, s tendencijom stalnog porasta broja oboljelih. Sukladno tomu, 10,5 % svjetske populacije boluje od ove bolesti, od čega oboljeli od šećerne bolesti tipa 2 čine preko 90 % slučajeva (1). Kronična hiperglikemija u interakciji sa drugim metaboličkim anomalijama u pacijenata sa dijabetesom mogu uzrokovati oštećenja brojnih organskih sustava te dovesti do brojnih po život opasnih komplikacija. Najistaknutije mikrovaskularne komplikacije su retinopatije, neuropatije i nefropatije, dok makrovaskularne komplikacije povećavaju rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti. Među najčešće se kronične komplikacije šećerne bolesti ubraja anemija (2).

#### 1.2 Šećerna bolest tip 2

Šećerna bolest tip 2 (T2DM), jedna od najčešćih bolesti suvremenog čovječanstva, čini preko 90 % svih slučajeva dijabetesa. Ova heterogena skupina oboljenja obilježena je različitim stupnjevima inzulinske rezistencije, neadekvatnim djelovanjem i/ili lučenjem inzulina uz povećanje proizvodnje glukoze u jetri procesom glukoneogeneze. Bolesnici često imaju pridružene karakteristike metaboličkog sindroma (dislipidemija, arterijska hipertenzija), a bolest se najčešće razvije nakon tridesete godine života (3). Iako naizgled djeluje kao blago oboljenje (ponekad sa oskudnom simptomatologijom), često ostaje neprepoznato i samim time neliječeno (4). Također, T2DM povezan je s velikom učestalošću i preranom pojavom makrovaskularnih bolesti. Shodno tomu, od velike je važnosti što god je moguće ranije postaviti dijagnozu bolesti i odmah započeti liječenje (2). Etiopatogeneza T2DM uključuje dva osnovna obilježja: oštećenu funkciju beta stanica gušterače koja dovodi do relativnog (ne apsolutnog) manjka inzulina te inzulinsku rezistenciju. Oksidativni stres i upala pridonose razvoju dijabetičkih komplikacija. Unutarstanična hiperglikemija potiče proizvodnju reaktivnih kisikovih spojeva (ROS, engl. *reactive oxygen species*). ROS izravno povećavaju stvaranje oksidiranog lipoproteina niske gustoće, ekspresiju upalnih i adhezijskih čimbenika

## UVOD

te inzulinsku rezistenciju. Hiperglikemija izaziva povećanje razine malondialdehida (MDA) u dijabetičara i tako izaziva oksidativni stres. Štoviše, oksidativni stres koji nastaje zbog neravnoteže između antioksidativnih obrambenih sustava organizma i slobodnih radikala dovode do oštećenja tkiva i disfunkcije crvenih krvnih stanica. Nadalje, niži broj eritrocita smatra se neovisnim prediktorskim biomarkerom rizika od mikrovaskularnih komplikacija u bolesnika s T2DM. Dodatno tomu, eritrociti dijabetičara brže agregiraju, što nepovoljno utječe na mikrocirkulaciju te vodi do mikroangiopatije (5). Genetske promjene koje se povezuju s T2DM uključuju mutacije različitih gena za različite proteine: peroksisom proliferacijski-aktivirajući receptor gama (PPAR-gama), o ATP-u ovisan kalijski kanal beta stanica, transkripcijski faktor 7 (TCF7L2) i druge (3, 6). Uobičajena patofiziološka značajka T2DM jest smanjen učinak inzulina u glavnim ciljnim organima kao što su jetra i mišići. Nadalje, nakupljanje slobodnih masnih kiselina (posebice zbog intraabdominalne pretilosti koja je podložna lipolizi) u stanicama jetre i mišića također može imati ulogu u nastanku inzulinske rezistencije. Naime, metaboliti slobodnih masnih kiselina dovode do fosforilacije različitih molekula koje sudjeluju u inzulinskom signalnom putu, što posljedično vodi poremećaju u njihovoj funkciji. Također, masno tkivo izražava visoke koncentracije tumorskog čimbenika nekroze  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , engl. *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), a njegova neutralizacija poboljšava intoleranciju glukoze. Proupalni citokini, poput TNF- $\alpha$ , mogu aktivirati kritične komponente upalnog signalnog sustava poput inhibitora beta podjedinice kappa-B kinaze nuklearnog faktora (IKK $\beta$ , engl. *inhibitor of nuclear factor kappa B kinase subunit  $\beta$* ), što dovodi do oslabljenog djelovanja inzulina. Aktivacija IKK $\beta$  vodi do nuklearne translokacije nuklearnog faktora kB (NF-kB, engl. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), koji povećava ekspresiju upalnih medijatora poput kemokina i citokina (7). Ova bolest uzrokovana je kako naslijeđem, tako i načinom života i okolišnim čimbenicima. Neki od čimbenika rizika za dijabetes tip 2 su pretilost, tjelesna neaktivnost, starija dob (40 g. i više) te pozitivna obiteljska anamneza (srodnici prvog stupnja oboljeli od šećerne bolesti). Debljina (osobito centralni tip) je glavni čimbenik rizika za nastanak inzulinske rezistencije i posljedično T2DM. Većina bolesnika s T2DM ima barem jednu komplikaciju, a kardiovaskularne komplikacije vodeći su uzrok mortaliteta i morbiditeta u ovih bolesnika (8, 9).

U dijagnostici šećerne bolesti standardne pretrage podrazumijevaju određivanje koncentracije glukoze u plazmi (GUP), test opterećenja glukozom (oGTT, engl. *oral glucose tolerance test*), te određivanje glikiranog hemoglobina (HbA1c). Dijagnoza šećerne postavlja se kod osoba

## UVOD

čija vrijednost GUP-a natašte iznosi  $\geq 7,0$  mmol/L, ili iznosi  $\geq 11,1$  mmol/L 2 sata nakon oGGT ili kod nasumičnog mjerenja GUP kod simptomatskih osoba. Oralni test opterećenja glukozom podrazumijeva unos standardizirane otopine 75 grama glukoze u 300 ml vode te se izvodi kod bolesnika čija je vrijednost GUP-a natašte između 6,1 i 7,0 mmol/L ili 7,8 do 11,1 mmol/L nakon obroka (10, 11). Nadalje, glikirani hemoglobin odražava srednju razinu glukoze u plazmi u prethodna 2-3 mjeseca (12). Dijagnoza šećerne bolesti može se postaviti i osobama čija je vrijednost HbA1c  $\geq 6,5$  % (10). Glikacija hemoglobina posljedica je dugotrajne hiperglikemije, pri čemu se glukoza veže na slobodne amino skupine na  $\alpha$  i  $\beta$ -lancu hemoglobina, povećavajući tako frakciju glikoziliranog hemoglobina (13). DM može se manifestirati karakterističnim simptomima kao što su poliurija, polifagija, polidipsija, mršavljenje, zamućenje vida i tako dalje. Međutim, kod T2DM simptomi su ponekad manje izraženi te često nisu ozbiljni (ili nisu niti prisutni) zbog sporog tempa kojim se hiperglikemija pogoršava. Kao rezultat toga, hiperglikemija dovoljna da uzrokuje patološke promjene može biti prisutna prije uspostavljanja dijagnoze, što rezultira prisutnošću komplikacija prilikom uspostave dijagnoze (14).

### 1.2.1 Anemija kod oboljelih od šećerne bolesti tip 2

Bolesnici sa šećernom bolesti tipa 2 dvaput su skloniji razvoju anemije od bolesnika koji ne boluju od dijabetesa (15). Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) u odraslih je žena anemija prisutna ukoliko je koncentracija hemoglobina manja od 120 g/L, a u odraslih muškaraca ukoliko je koncentracija hemoglobina manja od 130 g/L (16). AIDallal i Jena 2018. su godine u Kuwaitu zaključili da je prevalencija anemije veća kod žena koje boluju od dijabetesa te kod pacijenata sa loše reguliranim dijabetesom. Najugroženije skupine za dobivanje anemije bile su žene i stariji bolesnici (15). Bolesnici s anemijom obično imaju nejasne simptome kao što su slabost i umor, dok se teška anemija može manifestirati sinkopom i nedostatkom daha. Većina pacijenata osjeti neke simptome povezane s anemijom kada je razina hemoglobina ispod 70 g/L. Hoće li pacijent postati simptomatski ili ne, ovisi o etiologiji anemije i prisutnosti drugih komorbiditeta poput prisutnosti kronične bubrežne bolesti, koja je česta u bolesnika sa DM. Glavni patogenetski mehanizam koji pridonosi razvoju anemije u kroničnoj bubrežnoj bolesti je nedostatna produkcija eritropoetina (EPO). Neke su studije pokazale da dijabetičari sa bubrežnom insuficijencijom imaju veći rizik od razvoja anemije u usporedbi sa dijabetičarima bez bubrežne insuficijencije. Naime,

## UVOD

dijabetička neuropatija utječe na eritropoetin, što rezultira anemijom. Bosman i suradnici 2001. godine su identificirali anemiju kao čimbenik rizika u dijabetičara za razvoj kardiovaskularne bolesti te bubrežne bolesti u završnom stadiju (17). Keane i Lyle su 2003. godine dokazali da je smanjena razina hemoglobina u dijabetičara povezana s povećanim rizikom od hospitalizacije i prerane smrti, a nedavne su studije dokazale da je učestalost anemije u dijabetičara povezana s prisutnošću bubrežne insuficijencije. Rezultati istraživanja iz 2016. godine koje su proveli Antwi-Bafour i suradnici sugeriraju da se povećana incidencija anemije javlja u pacijenata kojima je dijabetes loše reguliran te u pacijenata sa renalnom insuficijencijom. Naime, od 84 % anemičnih ispitanika (njih 42 od ukupno 50 ispitanika), čak 73,8 % (31 ispitanika) imalo je sniženu glomerularnu filtraciju, što indicira da renalna insuficijencija može biti uzrok anemije. Kod tih se pacijenata posljedično očitovala normokromna normocitna anemija. Međutim, normokromna normocitna anemija također se može uočiti u bolesnika bez izražene bubrežne bolesti (18). Nadalje, dijabetičari imaju nutritivne nedostatke kobalamina, folata i željeza zbog pothranjenosti i kronične upale, što rezultira povećanom apoptozom crvenih krvnih stanica i nezrelih eritroblasta. Neke studije su zaključile kako postoji pozitivna korelacija između sideropenične anemije i povišene razine HbA1c, posebice u žena koje boluju od DM i pacijenata čiji GUP natašte iznosi od 5,6 do 7,0 mmol/L, dok dob nije pokazala pozitivnu korelaciju sa povišenjem HbA1c (19, 20).

Prema morfološkoj klasifikaciji koja je temeljena na prosječnom volumenu eritrocita (MCV, engl. *Mean Corpuscular Volume*), anemije se dijele na mikrocitne, makrocitne i normocitne. Sniženi MCV (<80 fL) karakteristika je mikrocitnih anemija, među koje se ubrajaju talasemije, sideropenična anemija, anemija zbog trovanja olovom, sideroblastična anemija te anemija kronične bolesti. Kod sumnje na sideropeničnu anemiju u laboratorijskoj je dijagnostici potrebno odrediti serumsko željezo-TIBC (od engl. *Total Iron Binding Capacity*), odnosno ukupni transferin-UIBC (od engl. *Unsaturated Iron Binding Capacity*) te feritin. Nadalje, obilježje normocitnih anemija (gdje su eritrociti normalne veličine) jest MCV unutar referentnog intervala (80-97 fL). Među normocitne anemije ubrajaju se mijeloftizna anemija, anemija kronične bolesti, aplastična anemija, anemija u kroničnom bubrežnom zatajenju te čista aplazija eritrocita. Zatim, makrocitne anemije čije je obilježje povišen MCV (>97 fL), mogu biti uzrokovane hemolizom i/ili hipoproliferativnim poremećajem. Makrocitne anemije jesu anemije u mijelodisplaziji, anemije u bolestima jetre i kroničnom alkoholizmu, megaloblastične anemije zbog nedostatka vitamina B12 i/ili folne kiseline, anemije u akutnoj leukemiji, ponekad anemije u hipotireozu te anemije uzrokovane lijekovima. Ukoliko se

## UVOD

anemije dijele prema koncentraciji hemoglobina u eritrocitu (prema MCHC, engl. *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*), tada se dijele na hipokromne (snižen MCHC), normokromne (uredan MCHC) i hiperkromne (povećan MCHC) (26). Anemija kronične bolesti (AKB) ili anemija kronične upale drugi je najčešći uzrok anemije, nakon anemije uzrokovane nedostatkom željeza. AKB se očituje u pacijenata kod kojih njihova trenutna bolest izaziva produljenu imunološku aktivaciju koja posljedično dovodi do smanjene apsorpcije željeza. Viđa se u kroničnih bolesti poput T2DM, kroničnih infekcija, autoimunih te zloćudnih bolesti, ali i pretilosti, što ukazuje na višestrukost patogenih putova koji mogu dovesti do AKB. Smatra se da su patogenetski procesi posredovani djelovanjem čimbenika tumorske nekroze (TNF) i interleukina (IL)-1 i -6 te interferona (IFN). Citokini, kao i protein akutne faze hepcidin, uzrokuju zadržavanje željeza u retikuloendotelnim stanicama te inhibiraju intestinalnu apsorpciju željeza. Također, citokini izravno induciraju modulaciju transkripcije i translacije gena uključenih u homeostazu željeza. Skraćeni životni vijek eritrocita u AKB iznosi otprilike 80 dana. Osim toga, javlja se neodgovarajući porast razine EPO s obzirom na stupanj anemije, a odgovor koštane srži na stimulaciju EPO je smanjen. AKB obično je blaga do umjerena normocitna normokromna anemija (21).

Čimbenici koji se smatraju razlozima za raniju pojavu anemije u dijabetičara uključuju sustavnu upalu, oštećenje bubrežnog intersticija, inhibiciju otpuštanja eritropoetina, tešku simptomatsku autonomnu neuropatiju koja uzrokuje eferentnu simpatičku denervaciju bubrega te lijekove poput metformina (22).

### 1.2.2 Liječenje metforminom

Liječenje bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 uključuje edukaciju, pokušaje postizanja normoglikemije, smanjivanje kardiovaskularnih i drugih dugoročnih čimbenika rizika na najmanju moguću razinu, procjenu mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija te izbjegavanje lijekova koji mogu pogoršati abnormalnosti metabolizma inzulina ili lipida (23). Metformin je prvi lijek izbora prilikom započinjanja terapije oralnim antihyperglikemicima. Koristi se više od 60 godina za liječenje dijabetesa tipa 2 u ranim stadijima zbog svoje izvanredne sposobnosti snižavanja razine glukoze u plazmi. Također, ovaj bigvanidni lijek široko je korišten zbog svoje sigurnosti i niske cijene (24). Smanjivanje rezistencije na inzulin u jetri (kao i u perifernim tkivima) temeljni je princip djelovanja bigvanida, a pretpostavlja se

## UVOD

i da smanjuju resorpciju glukoze u crijevima (25). Nadalje, metformin povećava aktivnost jetrene proteinske kinaze aktivirane adenzin monofosfatom, smanjujući tako jetrenu glukoneogenezu i lipogenezu te povećava iskorištavanje glukoze posredovano inzulinom u perifernim tkivima poput mišića i jetre (26). Također, metformin ima antilipolitički učinak koji snižava koncentraciju slobodnih masnih kiselina, čime se smanjuje dostupnost supstrata za glukoneogenezu. Specifični mehanizmi koji leže u podlozi učinaka metformina ostaju nedovoljno jasni. Neki dokazi upućuju na to da metformin potiskuje glukoneogenezu inhibicijom specifične mitohondrijske izoforme glicerofosfat dehidrogenaze (mGPD), enzima odgovornog za pretvaranje glicerofosfata u dihidroksiaceton fosfat, čime sprječava doprinos glicerola glukoneogenom putu. Dodatno, inhibicija mGPD dovodi do nakupljanja citoplazmatskog NADH i smanjenja pretvorbe laktata u piruvat, ograničavajući doprinos laktata jetrenoj glukoneogenezi. Višak glicerola i laktata otpušta se u plazmu. U nekih bolesnika sa šećernom bolesti tip 2, popratna stanja (na primjer kardiovaskularna ili bubrežna bolest) snažna su indikacija za drugu klasu sredstava za snižavanje glukoze (na primjer agonist glukagonu-sličnog peptid-1 receptora [GLP-1 RA] ili kotransporter natrija i glukoze 2 [SGLT2] inhibitor). Novije smjernice preferiraju uvođenje jednog lijeka (obično metformin), a zatim uzastopno dodavanje dodatnih lijekova za snižavanje glukoze prema potrebi (umjesto započinjanja s kombiniranom terapijom) (23). Rezultati istraživanja Abdel-Moneima i suradnika potvrdili su da je broj eritrocita bio značajno smanjen kod pacijenata liječenih metforminom i inzulinom. Osim toga, vrijednosti MCV, MCH i MCHC pokazale su neznačajne promjene. Također, podaci su pokazali da primjena metformina može potaknuti poboljšanje hiperglikemije i oksidativnog stresa, kao i upalnog statusa (s obzirom na koncentracije MDA i glutationa). Međutim, koncentracija Hb pokazala je smanjenje u skupinama liječenim metforminom unatoč poboljšanju glikemijskog i oksidativnog statusa (5). Uobičajene nuspojave (prisutne u do 20 % slučajeva) prilikom upotrebe metformina uključuju gastrointestinalne smetnje poput mučnine, bolova u trbuhu, povraćanja i tako dalje (27, 28). Nadalje, metformin može uzrokovati nedostatak vitamina B12 (kobalamina) u serumu. Kliničke manifestacije nedostatka vitamina B12 uključuju makrocitozu i megaloblastičnu anemiju. Berchtold i suradnici prvi su put izvijestili 1969. godine o tome da metformin može uzrokovati nedostatak vitamina B12 smanjenjem njegove apsorpcije u gastrointestinalnom traktu. Osim toga, neke su studije izvijestile da su razine vitamina B12 obrnuto proporcionalne trajanju terapije i dozi metformina, a zabilježen je i podatak da se u prosječno 6 do 30 % pacijenata može pokazati nedostatak vitamina B12 (29). Nadalje, prevalencija nedostatka kobalamina u prosječnom istraživanju iz 2016. godine, iznosila je

## UVOD

28,1 % (30). Anemija može biti povezana s različitim simptomima, uključujući umor, tahikardiju i bljedilo, koji se često opažaju u bolesnika s nedostatkom vitamina B12. Iako je megaloblastična anemija najčešća hematološka abnormalnost, nedostatak vitamina B12 može utjecati na sve loze stanica koštane srži, što rezultira pancitopenijom. Studija ishoda programa za prevenciju dijabetesa (DPPOS, od engl. *Diabetes Prevention Programe Outcome Study*) sugerira da je incidencija anemije češća kod osoba koje su na terapiji metforminom, ali da nije povezana s vrijednostima kobalamina. Zanimljivo, nedostatak kobalamina uočen je i kod onih pacijenata koji nisu bili anemični (31, 32). Sukladno navedenom, potrebno provesti više istraživanja koja bi potvrdila povezanost između korištenja metformina i rizika od nastanka anemije (33).

## 2. CILJ

Cilj ovog istraživanja je:

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



### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1 Ustroj studije

Studija je provedena kao presječno istraživanje (34).

#### 3.2 Ispitanici

Ispitanici su osobe koje boluju od šećerne bolesti tipa 2 te su na terapiji metforminom. Oboljeli su liječeni u dvije ambulante obiteljske medicine u Domu zdravlja Osječko-baranjske županije. Istraživanje je provedeno u periodu od travnja do lipnja 2023. godine. U istraživanju je sudjelovalo 59 pacijenata.

#### 3.3 Metode

Prilikom istraživanja iz dostupne medicinske dokumentacije prikupljeni su sljedeći demografski i klinički podaci: spol, dob, trajanje šećerne bolesti tip 2, prisutnost mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija te vrsta terapije (različite doze metformina te kombinacije metformina sa ostalim lijekovima). U sklopu redovne kontrole šećerne bolesti tip 2, iz laboratorijskih su nalaza prikupljeni sljedeći podaci koji ukazuju na prisutnost anemije: vrijednost hemoglobina (Hb), prosječnog volumena eritrocita (MCV), prosječnog hemoglobina u eritrocitu (MCH), prosječne koncentracije hemoglobina u eritrocitu (MCHC), željeza (Fe), nezasićenog kapaciteta vezanja željeza (UIBC), ukupnog kapaciteta vezanja željeza (TIBC), glukoze u plazmi natašte te glikoliziranog hemoglobina A1c. Vrijednosti Hb, MCV, MCH te MCHC određene su na automatiziranom hematološkom brojaču Beckman Coulter DxH 900. Fe i UIBC određeni su fotometrijskom metodom na automatiziranom biokemijskom analizatoru Beckman Coulter CxC 700 AU. Vrijednost TIBC dobivena je računski, zbrojem vrijednosti Fe i UIBC. određivali su se fotometrijskom metodom na automatiziranom. Anemija je definirana (prema kriterijima Svjetske Zdravstvene Organizacije) sniženim vrijednostima hemoglobina, odnosno Hb < 120 g/L za žene te Hb <

## ISPITANICI I METODE

130 g/L za muškarce (35). Vrijednosti Hb korištene su i za određivanje težine anemije, tako da je blaga anemija ona kod koje je  $Hb > 110$  g/L, teška anemija ona kod koje je  $Hb < 80$  g/L, a kod umjerene anemije vrijednosti hemoglobina iznose od 80 do 110 g/L (36).

Morfološka klasifikacija anemija dobivena je pomoću vrijednosti prosječnog volumena eritrocita i prosječne koncentracije hemoglobina u eritrocitu. Prema vrijednostima prosječnog volumena eritrocita, anemije su podijeljene na mikrocitne (bazirano na referentnim vrijednostima laboratorija) kod kojih je  $MCV > 83$  fL, normocitne ( $MCV = 83 - 97,2$  fL) te makrocitne kod kojih je  $MVC > 92,7$  fL. S obzirom na vrijednosti prosječne koncentracije hemoglobina u eritrocitu, anemije su podijeljene na hipokromne gdje je  $MCHC < 320$  g/L, normokromne kod kojih je  $MCHC = 320 - 345$  g/L te hiperkromne gdje je  $MCHC > 345$  g/L. Učinjena je etiološka klasifikacija anemija na anemiju kronične bolesti, miješanu anemiju, sideropeničnu anemiju, nespecifičnu anemiju i anemiju kronične bubrežne insuficijencije. Vrijednosti željeza snižene su kod anemije kronične bolesti, miješane anemije te sideropenične anemije. Razlikovanje sideropeničnih anemija od preostale dvije vrste koje su karakterizirane sniženim vrijednostima željeza, temelji se na vrijednostima kapaciteta vezanja željeza (TIBC, UIBC) koje su kod anemije kronične bolesti snižene, dok su kod sideropenične anemije povišene, a kod miješane anemije mogu biti unutar referentnih vrijednosti ili snižene. Za razlikovanje miješane anemije i anemije kronične bolesti 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 je snižen ili normalan, a saturacija transferina je značajno snižena ( $TSAT < 10$  %). Makrocitna ili normocitna anemija sa vrijednostima željeza unutar referentnih vrijednosti, kod koje je kao komplikacija prisutna dijabetička nefropatija, klasificirana je kao anemija kronične bubrežne insuficijencije. Preostale anemije kod kojih nije uočen deficit željeza klasificirane su kao nespecifične anemije (35, 37).

### 3.4 Statističke metode

Kategorički podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategoričkih podataka testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro – Wilkovim testom, a zbog razdiobe koja ne slijedi normalu, podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Za testiranje razlika kontinuiranih varijabli između dvije nezavisne skupine koristio se Mann Whitneyev U test, a za tri i više skupina Kruskal Wallisov test. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\text{Alpha} = 0,05$ . Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023) i SPSS ver. 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver. 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

## REZULTATI

### 4. REZULTATI

#### 4.1 Učestalost anemije i prisutnost mikro i makrovaskularnih komplikacija u odnosu na spol

Istraživanje je provedeno na 59 bolesnika sa šećernom bolesti tip 2, a na terapiji su metforminom, od kojih je 27 (46 %) muškaraca i 32 (54 %) žena. Anemija je potvrđena kod 12 (20 %) bolesnika, bez značajne razlike u odnosu na spol. Na inzulinskoj terapiji je 10 (17 %) bolesnika. Mikrovaskularne komplikacije bilježe se kod 17 (29 %) bolesnika, a makrovaskularne kod 10 (17 %) bolesnika, bez značajne razlike s obzirom na prisutnost anemije (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela bolesnika prema spolu i mikro i makrovaskularnim komplikacijama u odnosu na prisutnost anemije

|                              |          | Broj (%) bolesnika |         |         | P*   |
|------------------------------|----------|--------------------|---------|---------|------|
|                              |          | Bez anemije        | Anemija | Ukupno  |      |
| Spol                         | Muškarci | 23 (49)            | 4 (33)  | 27 (46) | 0,33 |
|                              | Žene     | 24 (51)            | 8 (67)  | 32 (54) |      |
| Mikrovaskularne komplikacije |          | 15 (32)            | 2 (17)  | 17 (29) | 0,48 |
| Makrovaskularne komplikacije |          | 7 (15)             | 3 (25)  | 10 (17) | 0,41 |
| Inzulinska terapija          |          | 6 (13)             | 0       | 6 (10)  | 0,33 |

\*Fisherov egzaktni test

## REZULTATI

### 4.2 Dob i trajanje šećerne bolesti

Medijan dobi bolesnika je 68 godina, u rasponu od 24 do najviše 92 godine, a trajanje šećerne bolesti 8 godina u rasponu od jedne do najviše 31 godine. Ne uočavaju se značajne razlike u dobi i trajanju šećerne bolesti u odnosu na anemiju (Tablica 2).

Tablica 2. Dob i trajanje šećerne bolesti u odnosu na prisutnost anemije

|                                   | Medijan (interkvartilni raspon) |              |              | <i>P</i> * |
|-----------------------------------|---------------------------------|--------------|--------------|------------|
|                                   | Bez anemije                     | Anemija      | Ukupno       |            |
| Dob (godine)                      | 65 (58 – 74)                    | 78 (62 – 82) | 68 (58 – 78) | 0,07       |
| Trajanje šećerne bolesti (godine) | 7 (3 – 12)                      | 10 (63 – 15) | 8 (3 – 12)   | 0,62       |

\*Mann Whitney U test

### 4.3 Biokemijski pokazatelji

Kod bolesnika s anemijom značajno su niže vrijednosti hemoglobina (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ) i željeza (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ), dok se ostali biokemijski pokazatelji ne razlikuju s obzirom na skupine (Tablica 3).

## REZULTATI

Tablica 3. Biokemijski pokazatelji u odnosu na prisutnost anemije

|                 | Medijan (interkvartilni raspon) |                       |                    | P*               |
|-----------------|---------------------------------|-----------------------|--------------------|------------------|
|                 | Bez anemije                     | Anemija               | Ukupno             |                  |
| Hb† (g/L)       | 138 (133 - 147)                 | 111,5 (108,3 - 115,5) | 137 (128 - 145)    | <b>&lt;0,001</b> |
| MCV‡ (fL)       | 88,1 (85,6 - 90)                | 88,2 (82,1 - 92,1)    | 88,1 (85,6 - 90,1) | 0,92             |
| MCH§ (pg)       | 29 (28,1 - 30)                  | 28,7 (26,4 - 29,7)    | 29 (27,9 - 29,8)   | 0,48             |
| MCHC            | 328 (324 - 333)                 | 325 (320,3 - 331,8)   | 327 (324 - 332)    | 0,14             |
| Fe¶ (mmol/L)    | 14 (11 - 18)                    | 9 (8 - 13)            | 13 (10 - 17)       | <b>0,002</b>     |
| UIBC** (mmol/L) | 42 (35 - 46)                    | 43,5 (37,5 - 54)      | 42 (36 - 47)       | 0,31             |
| TIBC†† (mmol/L) | 55 (50 - 60)                    | 56,5 (50,5 - 64)      | 56 (50 - 62)       | 0,37             |
| GUP‡‡ (mmol/L)  | 7,6 (6,6 - 9,2)                 | 7,3 (5,6 - 9,8)       | 7,6 (6,4 - 9,2)    | 0,43             |
| HbA1c  (%)      | 6,9 (6,3 - 7,9)                 | 6,5 (5,7 - 7,3)       | 6,8 (6,2 - 7,7)    | 0,08             |

\*Mann Whitney U test; †Hb – hemoglobin; ‡MCV- prosječni volumen eritrocita; §MCH - prosječna masa hemoglobina u eritrocitu; ||MCHC - prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu; ¶Fe – željezo; \*\*UIBC - nezasićeni kapacitet vezanja željeza; ††TIBC - ukupni kapacitet vezanja željeza; ‡‡GUP - glukoza u plazmi; |HbA1c – glikozilirani hemoglobin

### 4.4 Morfološka i etiološka podjela anemija u odnosu na spol i dob

Prema morfološkoj podjeli najučestalija je normocitna (7 / 12) i normokromna (10 / 12) anemija, a prema etiologiji nespecifična (5 / 12) (Tablica 4).

## REZULTATI

Tablica 4. Morfološka i etiološka podjela anemija i podjela prema težini

|   | Broj bolesnika s anemijom |
|---|---------------------------|
| Morfološka podjela                        |                           |
| Mikrocitna                                | 3 / 12                    |
| Normocitna                                | 7 / 12                    |
| Makrocitna                                | 2 / 12                    |
| Morfološka podjela                        |                           |
| Hipokromna                                | 2 / 12                    |
| Normokromna                               | 10 / 12                   |
| Etiološka podjela                         |                           |
| Anemija kronične bubrežne insuficijencije | 2 / 12                    |
| Anemija kronične bolesti                  | 3 / 12                    |
| Nespecifična                              | 5 / 12                    |
| Sidropenična                              | 1 / 12                    |
| Miješana                                  | 1 / 12                    |
| Težina anemije                            |                           |
| Blaga                                     | 7 / 12                    |
| Umjerena                                  | 5 / 12                    |

## REZULTATI

Tablica 5. Morfološka i etiološka podjela anemija i podjela prema težini anemije u odnosu na spol bolesnika

|   | Broj bolesnika s anemijom |       |         | P*    |
|---|---------------------------|-------|---------|-------|
|   | Muškarci                  | Žene  | Ukupno  |       |
| Morfološka podjela                        |                           |       |         | 0,11  |
| Mikrocitna                                | 0                         | 3 / 8 | 3 / 12  |       |
| Normocitna                                | 2 / 4                     | 5 / 8 | 7 / 12  |       |
| Makrocitna                                | 2 / 4                     | 0     | 2 / 12  |       |
| Morfološka podjela                        |                           |       |         | >0,99 |
| Hipokromna                                | 1 / 4                     | 1 / 8 | 2 / 12  |       |
| Normokromna                               | 3 / 4                     | 7 / 8 | 10 / 12 |       |
| Etiološka podjela                         |                           |       |         | 0,33  |
| Anemija kronične bubrežne insuficijencije | 2 / 4                     | 0     | 2 / 12  |       |
| Anemija kronične bolesti                  | 1 / 4                     | 2 / 8 | 3 / 12  |       |
| Nespecifična                              | 1 / 4                     | 4 / 8 | 5 / 12  |       |
| Sidropenična                              | 0                         | 1 / 8 | 1 / 12  |       |
| Miješana                                  | 0                         | 1 / 8 | 1 / 12  |       |
| Težina anemije                            |                           |       |         | >0,99 |
| Blaga                                     | 2 / 4                     | 5 / 8 | 7 / 12  |       |
| Umjerena                                  | 2 / 4                     | 3 / 8 | 5 / 12  |       |

\*Fisherov egzaktni test

Značajno su stariji ispitanici s normocitnom anemijom, medijana 81 godina (interkvartilnog raspona od 78 do 82 godine) u odnosu na bolesnike s mikrocitnom i makrocitnom anemijom (Kruskal Wallis test,  $P = 0,04$ ). S obzirom na etiološku podjelu i na težinu anemije nema značajnih razlika s obzirom na dob bolesnika.

Iako je trajanje šećerne bolesti nešto dulje kod normocitne i makrocitne anemije te kod hipokromne, razlike u trajanju šećerne bolesti ne razlikuju se značajno prema morfološkoj i etiološkoj podjeli te prema težini anemije (Tablica 6).



## REZULTATI

Tablica 6. Morfološka i etiološka podjela anemija i podjela prema težini anemije u odnosu na dob ispitanika i trajanje šećerne bolesti

|  | Medijan dobi<br>(interkvartilni<br>raspon) | <i>P</i> *  | Medijan trajanja<br>šećerne bolesti<br>(interkvartilni<br>raspon) | <i>P</i> * |
|--|--|-------------|---|------------|
| Morfološka podjela                           |  |             |   |            |
| Mikrocitna                                   | 44 (42 – 78)                               | <b>0,04</b> | 1 (1 – 16)  | 0,45       |
| Normocitna                                   | 81 (78 – 82)                               |             | 12 (4 – 15)   |            |
| Makrocitna                                   | 67 (44 – 59)                               |             | 13 (6 – 16)   |            |
| Morfološka podjela                           |  |             |   |            |
| Hipokromna                                   | 87 (61 – 70)                               | 0,09        | 14 (9 – 15)   | 0,39       |
| Normokromna                                  | 77 (55 – 80)                               |             | 8 (2 – 15)  |            |
| Etiološka podjela                            |  |             |   |            |
| Anemija kronične bubrežne<br>insuficijencije | 67 (44 – 57)                               | 0,13        | 13 (6 – 14)   | 0,30       |
| Anemija kronične bolesti                     | 82 (81 – 92)                               |             | 12 (4 – 15)   |            |
| Nespecifična                                 | 78 (58 – 81)                               |             | 8 (2 – 14)  |            |
| Sidropenična                                 | 42 (n = 1)                                 |             | 1 (n = 1)   |            |
| Miješana                                     | 78 (n = 1)                                 |             | 16 (n = 1)  |            |
| Težina anemije                               |  |             |   |            |
| Blaga  | 78 (44 – 82)                               | 0,94        | 12 (1 – 15)   | 0,62       |
| Umjerena                                     | 78 (67 – 81)                               |             | 8 (3 – 17)  |            |

\*Mann Whitney U test; †Kruskal Wallisov test

## 5. RASPRAVA

Šećerna bolest jedna je od najozbiljnijih bolesti koja uzrokuje komplikacije opasne po život i skraćuje životni vijek, ali i jedna od najčešćih bolesti našeg vremena (1). Loša regulacija dijabetesa dovodi do raznih komplikacija poput nefropatije, retinopatije i neuropatije, kao i nekoliko metaboličkih poremećaja uključujući oksidativni stres koji uzrokuje oksidativno oštećenje tkiva i stanica. Anemija je jedan od najčešćih poremećaja krvi koji se viđa u bolesnika s dijabetesom. Uzroci dijabetičke anemije su višestruki, uključujući upalu, popratne autoimune bolesti, antidijabetičke lijekove, nedostatke mikronutrijenata, hormonske promjene i bolesti bubrega. U ovom istraživanju udio anemičnih osoba koje boluju od T2DM je visok te iznosi 20 %, što je u skladu sa istraživanjem u Etiopiji, gdje je udio anemičnih pacijenata iznosio 20,1 % (38). Postotak anemičnih iz studije u Kuwaitu je bio nešto veći te je iznosio 29,7 %, dok je udio anemičnih iz studije u Pakistanu bio znatno veći te iznosio 63 % (15, 39). Velike razlike u prevalenciji anemije kod osoba koje boluju od šećerne bolesti mogu biti posljedica različite razvijenosti zemalja budući da razvijenost utječe na dostupnost zdravstvene zaštite. Također, razlike u prevalenciji mogu biti posljedica etničke i dobne strukture stanovništva te različitog trajanja i težine bolesti, kao i prisutnosti različitih komorbiditeta (38). Neka istraživanja (40 – 42) sugeriraju čvrstu povezanost mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija s anemijom. Nasuprot tomu, u ovome se istraživanju mikrovaskularne komplikacije bilježe kod 17 (29 %) bolesnika, a makrovaskularne kod 10 (17 %) bolesnika, bez značajne razlike s obzirom na prisutnost anemije. Prema morfološkoj klasifikaciji radilo se o 5 normocitnih normokromnih anemija, 2 normocitne hipokromne anemije, 3 mikrocitne normokromne 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 3 pacijenta, jedan pacijent je imao miješanu anemiju, 2 pacijenta anemiju kronične bubrežne insuficijencije i 1 pacijent sideropeničnu anemiju. Anemija je po karakteru bila blaga kod 7 i umjerena kod 5 pacijenata. Teška se anemija nije očitovala niti kod jednoga pacijenta. Nadalje, u ovom istraživanju nije bilo značajne razlike u odnosu na spol, za razliku od studije provedene u Kuwaitu gdje je uočena veća prevalencija žena koje boluju od anemije. Naime, AlDallal i Jena 2018. su godine u Kuwaitu izvršili studiju u kojoj je bilo uključeno 19 tisuća dijabetičara, od kojih je 38,5 % žena imalo anemiju, a anemični su muškarci činili 21,6 %. Zatim, dok je aritmetička

## RASPRAVA

sredina dobi pacijenata bez anemije iznosila 54,07 godina sa standardnom devijacijom od 0,121 godine, aritmetička sredina dobi pacijenata s anemijom iznosila je 60,69 godina sa standardnom devijacijom od 0,198 godina, što ukazuje na povećanje rizika od anemije s dobi. Zaključak opazajnog istraživanja iz Kuwaita jest veća prevalencija anemičnih dijabetičarki. Također, najugroženije skupine za dobivanje anemije bili su stariji bolesnici, za razliku od našeg istraživanja gdje je medijan dobi bolesnika 68 godina (u rasponu od 24 do 92 godine), a trajanje šećerne bolesti 8 godina (raspon od jedne do 31 godine) te nije uočena značajna razlika u dobi, ali i trajanju šećerne bolesti u odnosu na anemiju (15). Zatim, kod anemičnih bolesnika na terapiji metforminom uočene su značajno niže vrijednosti hemoglobina (Mann Whitney U test,  $P < 0,001$ ), u skladu sa istraživanjem Abdel-Moneima i suradnika. Također, kao i u spomenutom istraživanju, vrijednosti MCV, MCH i MCHC nisu pokazale razliku kod anemičnih bolesnika u odnosu na bolesnike bez anemije. Nadalje, tri su istraživanja dokazala da metformin uzrokuje rano sniženje vrijednosti hemoglobina i povećava rizik od umjerene anemije: UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), GoDARTS (Genetics of Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland) studija i ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) studija. Sukladno tomu, u našem je istraživanju 42 % (5 / 12) anemičnih slučajeva imalo umjerenu, dok je 58 % (7 / 12) slučajeva imalo blagu anemiju. ADOPT je istraživanje u kojem je novodijagnosticiranim dijabetičarima dodijeljena terapija te su isti praćeni tijekom 5 godina. Prevalencija anemičnih bolesnika koji su primali metformin iznosila je 2,8 %, a vrijednosti hemoglobina su padale tijekom prve dvije godine liječenja, nakon čega su ostale stabilne. Apsolutno smanjenje koncentracije hemoglobina nakon 5 godina u ADOPT studiji iznosilo je 0,5 g/dL. Vrijednosti MCV-a tijekom 5-godišnje ADOPT studije nije se povećao s liječenjem metforminom. UKPDS je istraživanje u kojem su uspoređeni učinci metformina, inzulina, sulfonilureje i konvencionalnog načina liječenja T2DM promjenom režima ishrane na vrijednosti hematokrita i hemoglobina. Hematološki pokazatelji anemije bili prikupljeni na početku istraživanja te nakon 3, 6 i 9 godina praćenja, a udio anemičnih bolesnika koji su bili na terapiji metforminom iznosio je 6,3 %. Prilikom prvog mjerenja u UKPDS studiji (nakon 3 godine) došlo je do pada koncentracije hemoglobina za 0,49 g/dL kod onih bolesnika koji su bili liječeni metforminom u usporedbi sa bolesnicima kojima je liječenje sačinjavala dijeta. Hemoglobin je također pao u svim liječenim skupinama u 6. i 9. godini, ali nije zabilježen veći daljnji pad u skupini liječenoj metforminom u odnosu na dijetalnu skupinu. GoDARTS je velika populacijska kohorta koju čini približno 10 tisuća dijabetičara sa opsežnim elektroničkim medicinskim zapisima koji uključuju sve rutinski prikupljene hematološke i biokemijske parametre. Rezultati GoDARTS istraživanja pokazali su kumulativni učinak

## RASPRAVA

metformina koji je doveo do linearnog povećanja rizika od umjerene anemije, Naime, pokazalo se da doza metformina od 1 g/dan povećava rizik od umjerene anemije za 2 % svake godine liječenja. U studiji se navodi da je vrlo vjerojatno da se početni veći rizik od anemije s metforminom može pripisati trenutnom učinku metformina na hemoglobin. Također, čini se malo vjerojatnim da je mehanizam za ove rane promjene hemoglobina odgovoran nedostatak kobalamina, jer bi pojedinci trebali imati dovoljno uskladištenog kobalamina da traje između 2 i 5 godina (31). Nadalje, u nekim se istraživanjima navodi kako metformin može dovesti do nedostatka vitamina B12 (30, 33), što posljedično može dovesti do makrocitoze i megaloblastične anemije. U presječnom istraživanju iz 2016. godine u kojem je sudjelovao 121 ispitanik, prevalencija nedostatka kobalamina je iznosila 28,1 %. Dakle, gotovo trećina bolesnika s T2DM liječenih metforminom imala je deficit kobalamina. Meta-analiza iz 2019. godine izvješćuje da (iako je upotreba metformina dovela do smanjenja koncentracije vitamina B12) nisu otkrivene značajne razlike u riziku od anemije kod dijabetičara koji uzimaju metformin u odnosu na one koji ne uzimaju metformin. Moguće objašnjenje za takve rezultate jest ograničen broj istraživanja koji je bio uključen u studiju. Također, studija navodi da je moguće da izloženost metforminu u uključenim istraživanjima nije bila dovoljno duga da bi se otkrila značajna povezanost između uzimanja metformina i anemije. Naime, moglo bi proći 5 godina prije no što se nedostatak kobalamina očituje. Nadalje, u analizi podskupina otkriveno je da su pacijenti koji su imali prosječno trajanje terapije metforminom koje je >3 godine ili su na prosječnoj dnevnoj dozi >2000 mg metformina imali značajno uvećan rizik od manjka kobalamina u (usporedbi s pacijentima koji nisu uzimali metformin), dok pacijenti kojima je prosječno trajanje terapije iznosilo <3 godine ili su primali prosječnu dozu <2000 miligrama metformina nisu imali značajno uvećan rizik od manjka kobalamina. Zatim, u podskupini temeljenoj na dobi uočeno je da su bolesnici koji su imali >60 godina imali veći manjak kobalamina uzrokovanog metforminom od onih pacijenata koji su imali <60 godina (33). Nasuprot tomu, u ovom istraživanju samo je 16 % (2 / 12) ispitanika imalo makrocitnu anemiju. Nadalje, DPP (od engl. *Diabetes Prevention Programme*) studija jedno je od najvećih i najdužih istraživanja liječenja metforminom te je pokazala da je upotreba metformina kod osoba s oštećenom tolerancijom glukoze povezana s povećanim rizikom od anemije, neovisno o statusu vitamina B12. Godine izloženosti metforminu bile su jedini značajan prediktor nedostatka vitamina B12 u multivarijantnom logističkom modelu koji je uključivao dob, spol, početni BMI, status dijabetesa te promjenu tjelesne težine (32). Presječno istraživanje, čiji je cilj bio procjena razlika u serumskim razinama kobalamina među pacijentima bez i sa dijabetesom s različitim režimima liječenja metforminom,

## RASPRAVA

zaključilo je da ne postoje značajne razlike u razinama vitamina B12 među sudionicima koji su koristili metformin i onima koji nisu primali metformin (43). Kod anemičnih bolesnika u GoDARTS studiji u skupini izloženoj metforminu, u usporedbi sa skupinom koja nije bila izložena metforminu, mikrocitna anemija bila je češća (12,1 % u odnosu na 7,3 %), a makrocitna rjeđa (7,6 % naspram 12,3 %), što sugerira da anemija nije uzrokovana nedostatkom vitamina B12 (31). U ovom je istraživanju makrocitna anemija također bila rjeđa (2 / 12), ali i mikrocitna (3 / 12), dok je normocitna bila najčešća (7 / 12). Sukladno s našim rezultatima gdje je najčešća bila normocitna normokromna anemija, u Malazijskoj studiji (gdje je 72,1 % pacijenata bilo na metforminu) normocitna normokromna anemija činila je čak 80 %. Također, 58,8 % ispitanika imalo je blagu anemiju, što je u skladu s našim istraživanjem gdje je 58 % anemičnih bolesnika imalo blagu anemiju (44). Teška se anemija nije očitovala niti u jednom slučaju. Dok se normokromna anemija očitovala u 10 / 12 slučajeva, hipokromna se anemija očitovala u 2/10 slučajeva. Prema etiološkoj podjeli, najčešća je nespecifična anemija (5 / 12), koja nije značajno povezana s trajanjem liječenja metforminom. Nadalje, prisutna su tri slučaja anemije kronične bolesti, dva slučaja anemije kronične bubrežne insuficijencije te po jedan slučaj sideropenične i miješane anemije. Neka istraživanja upućuju na to da se velika učestalost anemije pojavljuje u bolesnika sa loše kontroliranim dijabetesom, ali i bolesnika s dijabetesom i bubrežnom insuficijencijom (18). Rezultati istraživanja Rossinga i suradnika pokazali su značajnu povezanost između niže koncentracije hemoglobina i pada brzine glomerularne filtracije (45). Od 84 % anemičnih pacijenata u studiji Antwi-Bafoura i suradnika, 73,8 % imalo je sniženu glomerularnu filtraciju. U preostalih se 26,2 % (11 pacijenata) sa povišenom glomerularnom filtracijom i urednom renalnom funkcijom očitovala hipokromna mikrocitna (19,1 %; 8 pacijenata) i normokromna makrocitna anemija (7,1 %; 3 pacijenta). Također, dokazali su pozitivnu korelaciju između stupnja anemije i HbA1c u bolesnika sa šećernom bolesti, što podupire hipotezu da postoji veća prevalencija anemije među slabo kontroliranim dijabetičarima (18). Nadalje, u našem istraživanju s obzirom na etiološku podjelu i na težinu anemije nema značajnih razlika s obzirom na dob pacijenata. Bolesnici sa normocitnom anemijom (medijana 81 godina; interkvartilnog raspona od 78 do 82 godine) značajno su stariji od bolesnika s mikrocitnom i makrocitnom anemijom. Razlike u trajanju šećerne bolesti (iako je trajanje šećerne bolesti nešto dulje kod normocitne i makrocitne anemije) ne razlikuju se značajno prema morfološkoj i etiološkoj podjeli te prema težini anemije. Može se zaključiti da su anemije kod pacijenata koji boluju od T2DM, a na terapiji su metforminom, u ovom istraživanju posljedica deficita željeza i kronične bolesti.

### 6. ZAKLJUČAK

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

- Među osobama koje boluju od šećerne bolesti tipa 2, a na terapiji su metforminom, 20 % pacijenata ima i anemiju.
- Učestalost anemije kod osoba oboljelih od šećerne bolesti na terapiji metforminom jednaka je u oba spola.
- Nisu uočene značajne razlike u dobi i trajanju šećerne bolesti u odnosu na anemiju.
- Anemije su po karakteru blage i umjerene.
- Morfološki najčešća vrsta je normocitna normokromna anemija.
- Etiološki najčešća vrsta je nespecifična anemija.
- Stariji su bolesnici značajno povezani s normocitnom anemijom.

### 7. SAŽETAK

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

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

**Ispitanici i metode:** U studiju je uključeno 59 pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 te su na terapiji metforminom. Oboljeli su liječeni u Domu zdravlja Osječko-baranjske županije. Istraživanje je provedeno u periodu od travnja do lipnja 2023. godine. Demografski i klinički podatci prikupljeni su iz povijesti bolesti. Bilježili su se spol, dob, terapija šećerne bolesti te osnovna bolest. Podatci o prisutnosti anemije prikupljeni su iz laboratorijskih nalaza u sklopu redovne kontrole pacijenata.

**Rezultati:** Istraživanje je pokazalo da 20 % pacijenata oboljelih od šećerne bolesti, na terapiji metforminom, ima anemiju. Morfološki se najčešće radilo o normocitnoj, a najrjeđe o makrocitnoj anemiji. Etiološki je najčešća bila nespecifična anemija, zatim anemija kronične bolesti i anemija kronične bubrežne insuficijencije. Nisu uočene značajne razlike u dobi i trajanju šećerne bolesti u odnosu na anemiju. Nisu uočene značajne razlike u spolu u odnosu na anemiju.

**Zaključak:** Anemija je česta pojava u bolesnika sa šećernom bolesti tip 2 te često nije prepoznata. Upravo je zbog visoke prevalencije anemije potrebno redovno pratiti pacijente i kontrolirati vrijednosti hemoglobina u oboljelih od T2DM.

**Ključne riječi:** anemija; glukoza; hemoglobin; metformin; šećerna bolest

## 8. SUMMARY

**Title:** Anemia in patients with type 2 diabetes on metformin therapy

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

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

**Participants and methods:** The study included 59 patients with type 2 diabetes who were treated with metformin at Dom zdravlja Osječko-baranjske županije between april and june of 2023. Clinical and demographic data were 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:** This research has shown that 20% of diabetes type 2 patients on metformin therapy have anemia. Morphologically, it was most often normocytic, and mostly macrocytic anemia. The most common etiology was non-specific anemia, followed by anemia of chronic disease and anemia of chronic renal insufficiency. No significant differences were observed in the age and duration of diabetes compared to anemia. No significant gender differences were observed in relation to anemia.

**Conclusion:** Anemia is a common occurrence in patients with type 2 diabetes and is often not recognized. Precisely because of the high prevalence of anemia, it is necessary to regularly monitor patients and control hemoglobin values in patients with T2DM.

**Key words:** anemia; diabetes mellitus; glucose; haemoglobin; metformin



## 9. LITERATURA

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Vol. 183, Diabetes Research and Clinical Practice. 2022.
2. Goyal R, Jialal I. Diabetes Mellitus Type 2 - StatPearls - NCBI Bookshelf - BAB II [Internet]. Diabetes Mellitus Type 2. 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513253/?report=classic>
3. Vrhovac B, Bakran I, Granić M, Jakšić B, Labar B VB. Interna medicina 1. Vol. 17, Medicus. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2021. 752 p.
4. Kokić S. Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 2. Medix [Internet]. 2009;15(80/81):90–8. Available from: <https://hrcak.srce.hr/68677>
5. Abdel-Moneim A, Adbdel-Reheim E, Semmler M, Addaleel W. The Impact of Glycemic Status and Metformin Administration on Red Blood Cell Indices and Oxidative Stress in Type 2 Diabetic Patients - PMC. 2019.
6. Robertson P, Udler M. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus - UpToDate. 2021.
7. Rohm T V., Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. Immunity [Internet]. 2022;55(1):31–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.013>
8. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. Nat Rev Endocrinol [Internet]. 2018;14(2):88–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>
9. Robertson P. Prevention of type 2 diabetes mellitus - UpToDate. 2023.
10. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41(2):255–323.
11. Hayward R, Selvin E. Screening for type 2 diabetes mellitus - UpToDate. 2022.

## LITERATURA

12. Emily Eyth; Roopa Naik. Hemoglobin A1C - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. 2022. p. 1–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549816/>
13. Ding L, Xu Y, Liu S, Bi Y, Xu Y. Hemoglobin A1c and diagnosis of diabetes - Ding - 2018 - Journal of Diabetes - Wiley Online Library.
14. Kazi AA, Blonde L. Classification of diabetes mellitus. Vol. 21, Clinics in Laboratory Medicine. 2001. 1–13 p.
15. AlDallal SM, Jena N. Prevalence of Anemia in Type 2 Diabetic Patients. Vol. 7, Journal of Hematology. 2018. p. 57–61.
16. Domenica Cappellini M, Motta I. Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? Vol. 52, Seminars in Hematology. 2015. p. 261–9.
17. Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, Macdougall IC, Watkins PJ. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. Vol. 24, Diabetes Care. 2001. p. 495–9.
18. Antwi-Bafour S, Hammond S, Adjei Kofi J, Kyeremeh R, Odoom AM, Ekem I. A case-control study of prevalence of anemia among patients with type 2 diabetes \_ Journal of Medical Case Reports \_ Full Text. 2016.
19. Christy A, Manjrekar P, Babu R, Hedge A. Influence of Iron Deficiency Anemia on Hemoglobin A1C Levels in Diabetic Individuals with Controlled Plasma Glucose Levels - PMC. Iran Biomed J; 2014.
20. Soliman A, De Sanctis V, Yassin M, Soliman N. Iron deficiency anemia and glucose metabolism - PMC. Acta Biomed; 2017.
21. Turner J, Parsi M, Badireddy M. Anemia - StatPearls - NCBI Bookshelf. 2022.
22. Baldwin C, Olarewaju O. Hemolytic Anemia - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. StatPearls Publishing. 2020. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558904/#\\_NBK558904\\_pubdet\\_](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558904/#_NBK558904_pubdet_)
23. Wexler DJ. Metformin in the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus - UpToDate. 2023.
24. Lv Z, Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. Front Endocrinol

## LITERATURA

- (Lausanne). 2020;11(April):1–10.
25. Zajčić-Rotković V. Racionalno liječenje dijabetesa tipa 2 Rational Management of Diabetes type 2. *Medicus*. 2002;11(1):79–85.
  26. Ganesan K, Burhan Majeed Rana M, Sultan S. Oral Hypoglycemic Medications - StatPearls - NCBI Bookshelf. 2023.
  27. Foretz M, Guigas B, Viollet B, Foretz M, Guigas B, Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus To cite this version : HAL Id : inserm-02277186. 2019;
  28. Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance - PubMed. 2017.
  29. Kim J, Ahn CW, Fang S, Lee HS, Park JS. Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. Vol. 98, *Medicine*. 2019. p. e17918.
  30. Ahmed MA, Muntingh G, Rheeder P. Vitamin B12 deficiency in metformin- treated type-2 diabetes patients , prevalence and association with peripheral neuropathy. *BMC Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2016;1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40360-016-0088-3>
  31. Donnelly LA, Dennis JM, Coleman RL, Sattar N, Hattersley AT, Holman RR, et al. Risk of anemia with metformin use in type 2 diabetes: A mastermind study. Vol. 43, *Diabetes Care*. 2020. p. 2493–9.
  32. Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: an association to bear in mind. Vol. 12, *World Journal of Diabetes*. 2021. p. 916–31.
  33. Yang W, Cai X, Wu H, Ji L. Associations between metformin use and vitamin B12 levels, anemia, and neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes*. 2019;11(9):729–43.
  34. Lukić I, Sambunjak D. Uvod u znanstveni rad u medicini. 5. izd. Marušić M, editor. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
  35. Means R, Brodsky R. Diagnostic approach to anemia in adults - UpToDate. 2023.

## LITERATURA

36. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. World Heal Organ. 2011;1–6.
37. Auerbach M. Causes and diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in adults - UpToDate. 2023.
38. Taderegew MM, Gebremariam T, Tareke AA, Woldeamanuel GG. Anemia and Its Associated Factors Among Type 2 Diabetes Mellitus Patie \_ JBM. 2019.
39. Sharif A, Younus S, Baig K, Ali NH. Prevalence and Risk of Anemia in Type-2 Diabetic Patients. Vol. 06, Health. 2014. p. 1415–9.
40. Hosseini MS, Rostami Z, Saadat A, Saadatmand SM, Naeimi E. Anemia and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. Vol. 6, Nephro-Urology Monthly. 2014.
41. Joss N, Patel R, Paterson K, Simpson K, Perry C, Stirling C. Anaemia is common and predicts mortality in diabetic nephropathy. Vol. 100, Qjm. 2007. p. 641–7.
42. Pereira AA, Sarnak MJ. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease. Vol. 64, Kidney International, Supplement. 2003.
43. Rodriguez-Gutierrez R, Montes-Villarreal J, Rodriguez Verver KV, Gonzalez Velasquez C, Salado-Montenegro A, Elizondo-Plazas A, et al. Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency\_ Untangling the Association - PubMed. 2017.
44. Thambiah SC, Samsudin IN, George E, Ranjit LK, Saat NS, Hussein Z, et al. Anaemia in Type 2 Diabetes Mellitus ( T2DM ) Patients in Hospital Putrajaya. 2015;11(January):49–61.
45. Rossing K, Christensen P, K R, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, et al. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients - PubMed. 2004.

## 10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

- Ime i prezime: Nikolina Tomić
- Datum i mjesto rođenja: 15.12.1999., Slavonski Brod
- e-mail: nikolinatomic71@gmail.com

Obrazovanje:

- 2014.- 2018. Klasična gimnazija fra Marijana Lanosovića u Slavonskom Brodu
- 2018.-2021. Sveučilišni preddiplomski studij medicinsko laboratorijske dijagnostike na Medicinskom fakultetu Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku
- 2021.-2023. Sveučilišni diplomski studij medicinsko laboratorijske dijagnostike na Medicinskom fakultetu Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku

Članstva:

- 2018.-2019. članstvo u Hrvatskoj udruzi studenata medicinsko laboratorijske dijagnostike-CMLDSA