Regulacija glikemije u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 na terapiji oralnim antidijabeticima, inzulinom i kombinaciji

Damjanović, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:152:930146

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**

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

Ana Damjanović

REGULACIJA GLIKEMIJE U BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIPA 2 NA TERAPIJI ORALNIM ANTIDIJABETICIMA, INZULINU I KOMBINACIJI

Diplomski rad

Osijek, 2021.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Ana Damjanović

REGULACIJA GLIKEMIJE U BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI TIPA 2 NA TERAPIJI ORALNIM ANTIDIJABETICIMA, INZULINU I KOMBINACIJI

Diplomski rad

Osijek, 2021.

Rad je ostvaren u Domu zdravlja Osijek

Mentorica rada: prof. prim. dr. sc. Tatjana Bačun, dr. med.

Rad ima 37 listova i 24 tablica.

Predgovor radu

Zahvaljujem mentorici prof. prim. dr. sc. Tatjana Bačun, dr. med. na pristupačnosti, pomoći, stručnim savjetima i uloženom vremenu prilikom izrade ovog diplomskog rada. Zahvaljujem i prof. Kristini Kralik i mojoj Ivani na velikoj pomoći.

Hvala mojim Shady curama na svemu! Ispunile ste ovih 6 godina zajedničkog studiranja lijepim uspomenama kojih ću se zauvijek sjećati, a sada nas očekuju neke nove avanture. Hvala i svim ostalim prijateljima i kolegama koji su bili uz mene za vrijeme studiranja.

Veliko hvala i mom Marku!

Najveće hvala mojoj obitelji bez kojih ništa od ovog ne bi bilo moguće!

SADRŽAJ

POPIS KRATICA: II
1. UVOD 1
1.1. Fiziologija i patofiziologija 1
1.2. Klasifikacija 2
1.3. Prezentacija bolesti 3
1.4. Kriteriji za postavljanje dijagnoze 4
1.5. Probir šećerne bolesti tipa 2 4
1.6. Komplikacije 4
1.6.1. Akutne ili metaboličke komplikacije 5
1.6.2. Kronične sistemske komplikacije 5
1.7. Liječenje šećerne bolesti tipa 2 6
1.8. Ciljne vrijednosti glikemije 8
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA 9
3. ISPITANICI I METODE 10
3.1. Ustroj studije 10
3.2. Ispitanici 10
3.3. Metode 10
3.4. Statističke metode 11
4. REZULTATI 12
5. RASPRAVA 26
6. ZAKLJUČAK 30
7. SAŽETAK 31
8. SUMMARY 32
9. LITERATURA 33
10. ŽIVOTOPIS 37

POPIS KRATICA:

ADA	Američko udruženje za dijabetes (prema engl. *American Diabetes Association*)
ALT	Alanin aminotransferaza
AST	Aspartat aminotransferaza
EASD	Europsko udruženje za proučavanje dijabetesa (prema engl. *European Association for the Study of Diabetes*)
HbA1c	Glikozilirani hemoglobin
HDL	Lipoprotein visoke gustoće (prema engl. *High – density lipoprotein*)
IDF	Međunarodna dijabetička federacija (prema engl. *International Diabetes Federation*)
ITM	Indeks tjelesne mase
LDL	Lipoprotein niske gustoće (prema engl. *Low – density lipoprotein*)
NAFLD	Nealkoholna masna bolest jetre (prema engl. *Non-alcoholic fatty liver disease*)
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija

1. UVOD

Šećerna bolest je kronična bolest, odnosi se na zajednički termin koji obuhvaća heterogene metaboličke poremećaje čije je glavno obilježje hiperglikemija, a do koje dolazi kada ß – stanice Langerhansovih otočića gušterače nisu u stanju proizvoditi hormon inzulin, kada ga nema u dovoljnoj koncentraciji ili kada proizvedeni inzulin tjelesne stanice ne mogu iskoristiti (1).
Šećerna bolest predstavlja veliki javnozdravstveni problem te čini ozbiljnu prijetnju globalnom zdravlju. Prema podatcima iz 2019. godine Međunarodna dijabetička federacija (prema engl. *International Diabetes Federation* – IDF) procjenjuje da 463 milijuna ljudi u svijetu u dobi između 20 i 79 godina boluje od šećerne bolesti, a očekuje se da će taj broj 2030. godine iznositi 578,4 milijuna (1). Broj oboljelih u Europi prema podatcima iz 2019. godine iznosi 59,3 milijuna, a prema podatcima CroDiab registra iz 2019. godine u Republici Hrvatskoj registrirano je 315 298 osoba s dijagnozom šećerne bolesti (1, 2). Prvi zapis o šećernoj bolesti potječe iz 5. stoljeća pr. Kr. gdje ju indijski kirurg opisuje kao stanje u kojemu „urin nalikuje na med“ (3).

1.1. Fiziologija i patofiziologija

U fiziološkim uvjetima oksidacija ugljikohidrata predstavlja najvažniji izvor energije koja je potrebna za normalno funkcioniranje organizma. Glukoza čini najvažniji produkt nakon crijevne apsorpcije ugljikohidrata te se u obliku monosaharida putem krvi prenosi do tjelesnih stanica, a u obliku polimera glukoze, odnosno glikogena, pohranjena je u jetri i mišićnim stanicama te kao takva čini uskladištenu zalihu energije. Stanje homeostaze kod osobe oboljele od šećerne bolesti narušeno je smanjenom mogućnosti reguliranja razine glukoze u plazmi, a temeljna karakteristika svih oblika šećerne bolesti jest postojanje određenog stupnja disfunkcije ili destrukcije ß – stanica (4). Normalna razina glukoze održava se pomoću mehanizma povratne sprege na aktivnosti hormona gušterače inzulina i glukagona koji sudjeluju u metabolizmu ugljikohidrata, proteina i masti. Povećanje razine glukoze nakon obroka rezultira otpuštanjem inzulina, hormona s anaboličkim i hipoglikemijskim učinkom, iz ß – stanica Langerhansovih otočića gušterače. Otpušteni inzulin omogućava ulazak glukoze u stanice povećanjem brzine olakšne difuzije i njezino iskorištavanje, a veći udio apsorbirane glukoze pohranjuje se u obliku mišićnog i jetrenog glikogena čime se postiže normaliziranje razine glukoze u krvi. Za razliku od ostalih, moždane stanice kao izvor energije zahtijevaju glukozu jer ostale supstrate mogu vrlo malo iskoristiti te je stoga održavanje normalne razine glukoze nužno kako bi im se osiguralo dovoljno energije za potrebe njihova metabolizma. U stanjima smanjene razine glukoze, za

vrijeme gladovanja ili između obroka, α – stanice Langerhansovih otočića gušterače luče hormon glukagon koji potiče glikogenolizu u jetri čime se uskladištena glukoza oslobađa i vraća u krv te se tako, obrnutim mehanizmom, omogućava održanje normoglikemije natašte (5, 6).

Šećerna bolest tip 1 nastaje kao posljedica manjka endogenog inzulina. Patogeneza je rezultat djelovanja okolišnih čimbenika te poligenetskih faktora, uključujući HLA polimorfizme, polimorfizme lokusa na INS i PTPN22 genima te prisutnost autoantitijela koja se u serumu bolesnika mogu detektirati i prije pojave manifestne bolesti. Najčešće oštećenje i posljedična disfunkcija ß – stanica nastaje kao posljedica autoimunog procesa. Bolest se može pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi, ali je incidencija veća kod djece i mlađih odraslih (7).

Šećerna bolest tip 2 predstavlja multisistemski heterogeni poremećaj te čini više od 90 % svih slučajeva šećerne bolesti (8). Patogeneza je rezultat poligenetskih faktora i okolišnih čimbenika. Karakteristično za ovaj tip šećerne bolesti jest smanjenje osjetljivosti perifernih tkiva na djelovanje inzulina, odnosno pojava inzulinske rezistencije. Zbog nemogućnosti inzulina da izvrši svoj učinak, odnosno omogući prijenos glukoze kroz staničnu membranu unutar stanice, dolazi do povećanja razine glukoze u plazmi, a kao kompenzacijski mehanizam ß – stanice otpuštaju više inzulina što dovodi do stanja hiperinzulinemije i hiperglikemije. Onemogućeno djelovanje inzulina na ciljne stanice dovodi do promjena u metabolizmu masti, proteina i ugljikohidrata te rezultira smanjenom sintezom i pohranom glikogena, triglicerida i proteina. Zbog inzulinske rezistencije dolazi do povećanog otpuštanja masnih kiselina što rezultira povećanjem koncentracije kolesterola u plazmi što predstavlja predisponirajući faktor za razvoj ateroskleroze i vaskularnih komplikacija. S vremenom poremećaj homeostaze matabolizma, otpuštanje proupalnih citokina i kronična upala rezultiraju disfunkcijom ß – stanica što iscrpi kompenzacijske mehanizme za povećanom proizvodnjom inzulina te u konačnici dovede do hipoinzulinemije (5, 9).

1.2. Klasifikacija

Šećernu bolest možemo podijeliti na (10):

1) Šećerna bolest tip 1
2) Šećerna bolest tip 2
3) Gestacijska šećerna bolest
4) Specifični tipovi šećerne bolesti nastali zbog različitih etioloških čimbenika (neonatalna šećerna bolest, MODY (šećerna bolest kod mladih ljudi, prema engl. *Maturity – Onset*

Diabetes of the Young – MODY), šećerna bolest uzrokovana oštećenjem egzokrine funckije gušterače, ijatrogeno inducirana šećerna bolest)

1.3. Prezentacija bolesti

Klinički znakovi nastaju kao posljedica hiperglikemije i obuhvaćaju poliuriju, polidipsiju, polifagiju, gubitak tjelesne mase, zamućen vid te sklonost pojavljivanju bakterijskih i gljivičnih infekcija. Ponekad rani znakovi mogu ostati neprepoznati te se dijagnoza šećerne bolesti postavi tek nakon hospitalizacije zbog razvoja dijabetičke ketoacidoze. U tipu 2 šećerne bolesti simptomi su u početku obično slabije izraženi, a točan početak bolesti teško je odrediti stoga oko 50 % pacijenata duže vrijeme biva nedijagnosticirano, a takvo stanje nereguliranja glikemije uvelike povećava rizik za razvoj mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija (1, 12).

Osobe oboljele od šećerne bolesti imaju veću prevalenciju steatohepatitisa i fibroze jetre, dok se nealkoholna masna bolest jetre (prema engl. *Non-alcoholic fattyliver disease* – NAFLD) uključujući i nealkoholni steatohepatitis (prema engl. *Non – alcoholic steato hepatitis* – NASH), kao njegovu težu manifestaciju, povezuje s povećanim rizikom razvoja šećerne bolesti tipa 2. Patogeneza nastanka NAFLD uključuje promjene u metabolizmu glukoze i lipida te inzulinsku rezistenciju čime se može objasniti povezanost sa šećernom bolesti tipa 2. Također, uz dijagnozu šećerne bolesti tipa 2 i NAFLD osobe često imaju prisutne komorbiditete metaboličkog sindroma kojeg čine hipertenzija, dislipidemija (povišena koncentracija triglicerida, smanjena koncentracija HDL kolesterola (lipoprotein visoke gustoće, prema engl. *High – density lipoprotein*), povišena koncentracija LDL kolesterola (lipoprotein niske gustoće, prema engl. *Low – density lipoprotein*), inzulinska rezistencija te centralni tip pretilosti (27).

Kod pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 s povišenim vrijednostima jetrenih transaminaza (alanin aminotransferaza – ALT) i patloškim ultrazvučnim nalazom jetre dijagnostičkim pretragama potrebno je isključiti prisutnost NAFLD kako bi se spriječila daljnja progresija jetrenog oštećenja. Uz to, povišene vrijednosti jetrenih transaminaza povezane su s višim vrijednostima indeksa tjelesne mase (ITM), povećanim opsegom struka, povećanom koncentracijom triglicerida te smanjenom koncentracijom HDL kolesterola (28).

1.4. Kriteriji za postavljanje dijagnoze

Za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti potrebno je zadovoljiti navedene kriterije (10, 11):

1) Glukoza u plazmi natašte (minimalno 8 sati bez unosa kalorija) ≥ 7,0 mmol/L
2) Glukoza u plazmi 2 sata nakon OGTT (oralni glukoza tolerans test, 75 g glukoze oralno) ≥ 11,1 mmol/L
3) HbA1c (glikozilirani hemoglobin) ≥ 6,5 % (u obzir treba uzeti stanja koja mogu utjecati na promjenu vrijednosti kao što su trudnoća, anemije/hemoglobinopatije, terapija AIDS – a, hemodijaliza)
4) Vrijednost slučajno izmjerene glukoze u plazmi kod pacijenta s prisutnim simptomima hiperglikemije ≥ 11,1 mmol/L

Kako bi se potvrdila dijagnoza šećerne bolesti potrebno je isti ili različiti test ponoviti drugi put s novim uzorkom krvi, osim u slučaju izmjerene vrijednosti glukoze u plazmi ≥ 11,1 mmol/L s prisutnim simptomima hiperglikemije kada je dijagnoza sigurna (10).

1.5. Probir šećerne bolesti tipa 2

Zbog mogućeg dugotrajnog pretkliničkog toka važno je pravovremeno otkrivanje šećerne bolesti tipa 2 kako bi se smanjila progresija ili odgodio početak razvoja komplikacija. Provođenje probira preporuča se kod asimptomatskih osoba kod kojih postoje čimbenici rizika za pojavu bolesti, a oni uključuju dob iznad 45 godina, hipertenziju, dislipidemiju, pozitivnu obteljsku anamnezu, ITM > 25 kg/m^2, sjedilački način života, anamnezu gestacijske šećerne bolesti kod žena te sindrom policističnih jajnika. Kao prva metoda probira preporuča se korištenje Findrisc upitnika za samoprocjenu, a ukoliko rezultati budu pozitivni potrebno je napraviti laboratorijske dijagnostičke pretrage određivanja razine glukoze u plazmi. (12, 13).

1.6. Komplikacije

Neregulirana šećerna bolest i njezine komplikacije dovode do reducirane kvalitete života te rezultiraju učestalim hospitalizacijama, a troškovi liječenja 2019. godine u Europi iznosili su 161 milijardu američkih dolara. Šećerna bolest i njezine komplikacije mogu rezultirati preuranjenom smrti te se nalaze u prvih deset uzroka smrti u svijetu. Prema podatcima IDF – a u svijetu je 2019. godine umrlo 4,2 milijuna ljudi u dobi između 20 i 79 godina, a 46,2 % smrtnih slučajeva

odnosi se na osobe mlađe od 60 godina (1). Ako se inzulinski deficit ne otkrije na vrijeme, dugoročno stanje hiperglikemije dovodi do disfunkcije i oštećenja brojnih organa koja mogu rezultirati životno opasnim komplikacijama. Kao posljedica hiperglikemije dolazi do povećane neenzimske glikacije proteina što rezultira oštećenjem različitih fizioloških procesa, ubrzanim razvojem ateroskleroze te povećanjem sklonosti za razvoj infekcija (14). Vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta čini štetni utjecaj hiperglikemije na krvne žile koji dovodi do razvoja mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija (15). Stoga je u terapijskom pristupu bitno postići zadovoljavajuću vrijednost glikemije koja rezultira snižavanjem vrijednosti HbA1c, jer vrijednosti ispod 7 % smanjuju pojavu mikrovaskularnih komplikacija, a dugoročnno smanjenje makrovaskularnih komplikacija može se postići pravovremenim postavljanjem dijagnoze čime se odmah na početku bolesti omogućava nadzor nad vrijednostima glikemije (16).

Općenito, komplikacije šećerne bolesti možemo podijeliti na akutne i kronične.

1.6.1. Akutne ili metaboličke komplikacije

Dijabetička ketoacidoza i hiperosmolarno hiperglikemijsko stanje predstavljaju životno ugrožavajuće metaboličke komplikacije ukoliko se ne prepoznaju i ne liječe na vrijeme (17).

1.6.2. Kronične sistemske komplikacije (15)

(a) Mikrovaskularne:
- Nefropatija
- Neuropatija
- Retinopatija

(b) Makrovaskularne:
- Cerebrovaskularna bolest
- Periferna vaskularna bolest
- Koronarna bolest

(c) Nevaskularne:
- Seksualna disfunkcija
- Bolesti kože

Kronična nefropatija i retinopatija kod oboljelih od šećerne bolesti vodeći su uzrok terminalne faze bubrežnog zatajenja i sljepoće, a neuropatija predstavlja najčešću mikrovaskularnu komplikaciju šećerne bolesti tipa 2 te se javlja u oko 50 % oboljelih nakon 10 godina od početka bolesti (17). Kardiovaskularna bolest dijabetička je komplikacija koja čini vodeći uzrok smrtnosti u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 (18).

1.7. Liječenje šećerne bolesti tipa 2

Terapija šećerne bolesti tipa 2 obuhvaća edukaciju pacijenta, promjenu stila života, postizanje stanja normoglikemije, kao osnovnog cilja liječenja, evaluaciju mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija te liječenje hipertenzije i dislipidemije kako bi se pacijentu osigurala što bolja kvaliteta života. Edukacija pruža pacijentima, njihovim obiteljima ili skrbnicima informacije o samoj bolesti te savjetovanje o poboljšanju načina života. Pravilna i uravnotežena prehrana, kao nefarmakološka mjera, izuzetno je važna stavka u kontroli glikemije jer postprandijalne vrijednosti glukoze u plazmi kao samostalni čimbenik utječu na vrijednosti HbA1c i pojavnost komplikacija (19). Promjena stila života podrazumijeva i izvođenje aerobnih vježbi u optimalnom trajanju od 150 minuta tjedno i vježba snage te redukciju tjelesne mase, što je osobito važno u onih pacijenata čiji je ITM > 30 kg/m^2 (18, 25). Indikaciju za uvođenje farmakološke terapije predstavlja razina HbA1c viša od 7,5 – 8 % unatoč provođenju nefarmakološke terapije tijekom 3 – 6 mjeseci.

Heterogenost patofiziologije, kliničke slike, dobi, indeksa tjelesne mase, socioekonomskog statusa i pridruženih komorbiditeta čini važnu polazišnu osnovu tijekom uvođenja optimalne farmakološke terapije koju je potrebno prilagoditi prema individualnim potrebama pacijenta. Farmakološku terapiju možemo podijeliti na inzulinske pripravke, oralne antidijabetike i ostale neinzulinske pripravke koji s obzirom na mehanizam djelovanja mogu biti ß – citotropni i ne – ß – citotropni lijekovi. U skupinu ß – citotropnih antidijabetika koji povećavaju otpuštanje inzulina neovisno o koncentraciji glukoze stimulacijom ß – stanica gušterače spadaju derivati sulfonilureje, analozi meglitinida i derivati D – fenilalanina, a u skupinu koji potiču sekreciju inzulina u ovisnosti o glukozi spadaju agonisti receptora za glukagonu sličan peptid – 1 (GLP -1) i inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP – 4). Skupinu ne – ß – citotropnih lijekova čine predstavnik skupine bigvanida – metformin, tiazolidindioni, inhibitori kotransportera natrija i glukoze 2 (SGLT2) i inhibitori α – glukozidaze. Njihov hipoglikemijski mehanizam temelji se

na inhibiciji glukoneogeneze i glikolize, povećanju osjetljivosti perifernih tkiva na inzulin, smanjenju reapsorpcije glukoze u bubregu i smanjenju crijevne apsorpcije glukoze.

Prvu liniju liječenja kod postavljanja dijagnoze šećerne bolesti tipa 2 čini metformin uz pravilnu prehranu i fizičku aktivnost, ukoliko ne postoje kontraindikacije. Kod netolerancije ili kontraindikacije na metformin kao monoterapija mogu se primjenjivati DPP – 4 inhibitori, SGLT – 2 inhibitori, agonisti GLP – 1 receptora i pioglitazon. Incijalna terapija kod povišenih vrijednosti HbA1c može se razlikovati. Ukoliko je vrijednost HbA1c tijekom postavljanja dijagnoze ≥ 9 % inicijalnu terapiju može činiti kombinacija dvaju oralnih ili ostalih neinzulinskih antidijabetika, a kod vrijednosti HbA1c $\geq$ 10 % i glukoze u plazmi 16,7 mmol/L uz izražene simptome hiperglikemije i znakove katabolizma kao što je gubitak na tjelesnoj masi uvođenje inzulina smatra se opravdanim postupkom (20).

Ukoliko se nakon tri mjeseca monoterapije ne postigne ciljna vrijednost glikemije dodaje se drugi komplementarni antidijabetik kojeg treba izabrati prema individualnim potrebama pacijenta uz minimalan razvoj nuspojava. Prilikom odabira farmakoterapije u obzir se trebaju uzeti čimbenici poput životne dobi pacijenta, tjelesne mase, trajanja bolesti, razvijenih komplikacija ili prisutnih komorbiditeta. Primjerice, prema smjernicama Američkog udruženja za dijabetes (prema engl. *American Diabetes Association* – ADA) i Europskog udruženja za proučavanje dijabetesa (prema engl. *European Association for the Study of Diabetes* – EASD) preporuča se primjena GLP – 1 agonista kod pacijenata s potvrđenom dijagnozom aterosklerotske kardiovaskularne bolesti ili kod pacijenata s prisutnim faktorima rizika za njezin razvoj zbog smanjenja broja hospitalizacija ili rizika kardiovaskularnih smrti. Primjena SGLT – 2 inhibitora preporuča se zbog utjecaja na smanjenje smrtnosti zbog kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja te smanjenja progeresije srčanog i bubrežnog zatajenja kod pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 i prisutnim kroničnim zatajenjem srca sa smanjenom ejekcijskom frakcijom (HfrEF < 45 %) te kroničnim bubrežnim zatajenjem(eGFR 30 – $\leq$ 60 mL/min). Također, potrebno je koristiti lijekove koji povoljno djeluju na smanjenje tjelesne mase (SGLT – 2 inhibitori, GLP – 1 agonisti i metformin) čime se ujedno smanjuje kardiovaskularni rizik, a kod pacijenata starije životne dobi potreban je oprez kod primjene lijekova koji kao nuspojavu imaju mogućnost izazivanja hipoglikemije.

Ako se regulacije glikemije ne uspije ostvariti niti primjenom dvojne terapije moguće je zamijeniti neki od lijekova ili uvesti trojnu terapiju dodavanjem trećeg antidijabetika ili uvođenjem inzulina. Općenito, politerapija može rezultirati smanjenjem suradljivosti pacijenta zbog povećanja troškova liječenja i doza lijeka koje je potrebno uzeti u danu, a također se politerapijom povećava rizik interakcija lijekova i nuspojava (20 – 22).

U terapiji šećerne bolesti tipa 2 uvođenje inzulina potrebno je kada se uz maksimalno podnošljivu koncentraciju antidijabetika ne može postići ciljana regulacija glikemije. Ostale indikacije za uvođenje čine prisutnost simptoma uz vrijednosti HbA1c > 10 % (kod neliječenih ili prethodno liječenih antidijabeticima), smanjena jetrena i bubrežna funkcija kao kontraindikacija za oralnu terapiju te akutno oboljeli i hospitalizirani bolesnici. Inzulinske pripravke možemo podijeliti na brzodjelujuće inzuline (analozi inzulina: aspart, lispro, glulizin i pripravak humanih inzulina), srednjedugodjelujuće inzuline (NPH – Neutralni protamin Hagedorn inzulin), dugodjelujuće inzuline (glargin, detemir i degludek) i mješavine inzulina (bifazične mješavine brzodjelujućeg inzulina i inzulina kristaliziranog s protaminom). Prilagođavanje inzulinske terapije ovisi od endogenoj koncentraciji inzulina, glukoneogenezi u jetri te o perifernoj inzulinskoj rezistenciji. U terapiji, moguće je kombinirati oralne antidijabetike i neinzulinske pripravke s jednom dozom srednjedugodjelujućeg ili dugodjelujućeg inzulina (basal – oral shema), s jednom, dvije ili tri doze bifazičnog inzulina ili se uvodi intezivirana terapija dodavanjem brzodjelujućih doza inzulina u basal – oral shemu ili dodavanjem brzodjelujućih inzulina prije jela uz terapiju metforminom (21, 23).

1.8. Ciljne vrijednosti glikemije

Normalne vrijednosti glikemije natašte kreću se između 4,4 i 6,1 mmol/L, postprandijalne vrijednosti trebaju biti manje od 7,8 mmol/L, a vijednosti HbA1c manje od 6,5 %.

U terapiji šećerne bolesti tipa 2 teži se postizanju ciljne vrijednost HbA1c ispod ili oko 7 %.

Očekivana ciljna vrijednost HbA1c između 6 i 6,5 % opravdana je kod osoba mlađe životne dobi kod kojih bolest ne traje dugo i nije došlo do pojave kardiovaskularnih komplikacija.

Vrijednosti HbA1c između 7,5 i 8 % smatraju se opravdanima kod osoba starije životne dobi s prisutnim komorbiditetima i razvijenim komplikacijama kod kojih postoji povećan rizik od hipoglikemije, a niže vrijednosti HbA1c ne postižu se unatoč primjeni učinkovite farmakološke terapije (21).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja bili su:

1. Ispitati razlike u regulaciji glikemije mjereno vrijednostima glukoza natašte i HbA1c u bolesnika na terapiji oralnim antidijabeticima, inzulinom i kombiniranoj terapiji (oralni antidijabetici i inzulin)
2. Ispitati razlike u regulaciji glikemije mjereno vrijednostima glukoza natašte i HbA1c između ispitanika s obzirom na dob
3. Ispitati razlike u regulaciji glikemije mjereno vrijednostima glukoza natašte i HbA1c između ispitanika s obzirom na spol
4. Ispitati razlike u regulaciji glikemije mjereno vrijednostima glukoza natašte i HbA1c između ispitanika s obzirom na tjelesnu masu mjereno indeksom tjelesne mase

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Studija ustrojena kao presječno istraživanje s povijesnim podatcima (24) uz odobrenje Etičkog povjerenstva Medicinskoga fakulteta Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

3.2. Ispitanici

Ispitanici su pacijenti oba spola stariji od 18 godina s dijagnozom šećerne bolesti tipa 2 koji su pregledani u dvije ambulante Doma zdravlja Osijek tijekom razdoblja od 3 mjeseca (od 1. siječnja do 1. travnja 2021. godine). Prije uključenja u istraživanje pacijentima su pružene informacije o samom istraživanju, njegovim ciljevima i načinu provedbe. Informiranje se vršilo pisanim putem u obliku informiranog pristanka za sudjelovanje u istraživanju kojeg su, ukoliko su bili suglasni, pacijenti pročitali i potpisali. U istraživanje je bilo uključeno ukupno 102 ispitanika, 57 žena i 45 muškaraca. U svrhu zaštite podataka ispitanika, anonimnost je osigurana šifriranjem, odnosno ispitanici se u evidenciji vode pod rednim brojem.

3.3. Metode

Prilikom kontrolnog posjeta ambulante obiteljske medicine te nakon pismenog pristanka za sudjelovanje u istraživanju prikupljeni su sljedeći podatci: dob, spol, tjelesna masa, tjelesna visina te podatci iz laboratorijskih nalaza (glukoza natašte, HbA1c, AST (aspartat aminotransferaza), ALT, ureja, kreatinin, ukupni kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliceridi).

Indeks tjelesne mase (ITM) izračunat je kao omjer tjelesne mase izražene u kilogramima i kvadrata tjelesne visine izražene u metrima i izražava se u kg/m^2.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih podataka testirala se Shapiro – Wilkovim testom. Numerički podatci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann Whitneyevim U testom. Za uspoređivanje laboratorijskih podataka s dobi, vrstom terapije i ITM upotrebljen je Kruskal – Wallisov test (Post hoc Conover). Povezanost numeričkih varijabli ocijenjena je u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Spearmanovim koeficijentom korelacije ρ (rho). Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na Alpha = 0,05. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; https://www.medcalc.org; 2021).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 102 ispitanika od kojih je 57 (56 %) žena i 45 (44 %) muškaraca. Medijan dobi je 70 godina (interkvartilnog raspona od 60 do 79 godina) u rasponu od 20 do 92 godine. Od 102 ispitanika njih 88 je na terapiji oralnim antidijabeticima, 8 na inzulinskoj terapiji i 6 na kombiniranoj terapiji.

Prosječna vrijednost glikemije ne pokazuje statistički značajnu razliku u vrijednosti s obzirom na terapiju ispitanika (Tablica 1).

Tablica 1. Vrijednosti glukoze (mmol/L) s obzirom na terapiju

	Medijan (interkvartilni raspon)	**P***
	Glukoza (mmol/L)	
Terapija		
1 (oralni antidijabetici)	7,9 (6,8 – 9,4)	
2 (inzulin)	8,2 (7,9 – 11,5)	0,31
3 (kombinirana terapija)	9,8 (6,8 – 11,8)	

* Kruskal – Wallis test

Statistički značajna razlika uočena je ovisno o terapiji, odnosno skupina ispitanika na oralnoj terapiji pokazuje statistički značajnu razliku u vrijednosti HbA1c u odnosu na ispitanike na kombiniranoj terapiji (Kruskal – Wallis test, P = 0,02) (Tablica 2).

Tablica 2. Vrijednosti HbA1c (%) s obzirom na terapiju

	Medijan (interkvartilni raspon)	**P***
	HbA1c (%)	
Terapija		
1 (oralni antidijabetici)	6,9 (6,4 – 7,9)	
2 (inzulin)	7,4 (6,3 – 9,0)	0,02†
3 (kombinirana terapija)	9,0 (7,5 – 9,9)	

* Kruskal – Wallis test
† na razini P < 0,05 značajne su razlike oralni antidijabetici vs. kombinirana terapija (Pot – hoc Conover)

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost dobi ispitanika i koncentracije glukoze i uočeno je da nema značajne povezanosti (Rho = 0,027, P = 0,79).
Prosječna vrijednost glikemije ne pokazuje statistički značajnu razliku u vrijednosti s obzirom na starosnu skupinu ispitanika (Tablica 3).

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost vrijednosti HbA1c s dobi ispitanika i uočeno je da nema značajne povezanosti (Rho = 0,085, P = 0,39).
Prosječna vrijednost HbA1c nije pokazala statistički značajnu razliko ovisno o starosnoj skupini ispitanika (Tablica 4).

Tablica 3. Vrijednosti glukoze (mmol/L) s obzirom na starosnu skupinu

	Medijan (interkvartilni raspon)	**P***
	Glukoza (mmol/L)	
Dob (godine)		
1 (19 – 44)	8,2 (6,4 – 11, 6)	0,85
2 (45 – 64)	7,9 (6,5 – 10,3)	
3 (65 – 79)	8,2 (6,8 – 9,2)	
4 (≥ 80)	8,1 (7,3 – 9,1)	

*Kruskal – Wallis test

Tablica 4. Vrijednosti HbA1c (%) s obzirom na starosnu skupinu

	Medijan (interkvartilni raspon)	**P***
	HbA1c (%)	
Dob (godine)		
1 (19 – 44)	6,9 (6,0 – 9,1)	0,49
2 (45 – 64)	7,3 (6,4 – 8,0)	
3 (65 – 79)	6,8 (6,3 – 7,8)	
4 (≥ 80)	6,9 (6,6 – 8,4)	

* Kruskal – Wallis test

Prosječna vrijednost glikemije ne pokazuje statistički značajnu razliku ovisno o starosnoj skupini unutar određene terapijske skupine ispitanika (Tablica 5).

Prosječna vrijednost HbA1c ne pokazuje statistički značajnu razliku ovisno o starosnoj skupini unutar određene terapijske skupine ispitanika (Tablica 6).

Tablica 5. Vrijednosti glukoze (mmol/L) s obzirom na dob unutar terapijske skupine

	Medijan (interkvartilni raspon) Glukoza (mmol/L)		
	1 (oralni antidijabetici)	**2 (inzulin)**	**3 (kombinirana terapija)**
Dob (godine)			
1 (19 – 44)	8,9 (6,2 – 11,9)	7,9 (7,9 – 7,9)	/
2 (45 – 64)	7,8 (6,3 – 10,3)	7,9 (6,6 – 8,2)	9,8 (7,5 – 11,6)
3 (65 – 79)	7,6 (6,7 – 8,8)	12,9 (9,0 – 16,8)	11,8 (11,8 – 11,8)
4 (≥ 80)	8,0 (7,3 – 9,1)	11,1 (8,1 – 14)	6,0 (6,0 – 6,0)
P*	0,68	0,21	0,27

* Kruskal – Wallis test

Tablica 6. Vrijednosti HbA1c (%) ovisno o dobi unutar terapijske skupine

	Medijan (interkvartilni raspon) HbA1c (%)		
	1 (oralni antidijabetici)	**2 (inzulin)**	**3 (kombinirana terapija)**
Dob (godine)			
1 (19 – 44)	7,1 (6,3 – 9,1)	4,3 (4,3 – 4,3)	/
2 (45 – 64)	7,2 (6,3 – 7,7)	7,2 (5,9 – 7,6)	9,0 (7,8 – 10,0)
3 (65 – 79)	6,7 (6,2 – 7,7)	9,1 (7,1 – 11)	9,9 (9,9 – 9,9)
4 (≥ 80)	6,9 (6,6 – 8,2)	8,9 (7,6 – 10,2)	7,5 (7,5 – 7,5)
P*	0,53	0,35	0,53

* Kruskal – Wallis test

Tablica 7. Medijan dobi ispitanika s obzirom na vrstu terapije

	Medijan (interkvatilni raspon)
	Dob (godine)
Terapija	
1 (oralni antidijabetici)	71 (61 – 79)
2 (inzulin)	62 (52 – 81)
3 (kombinirana terapija)	61 (59 – 68)

Nije uočena statistički značajna razlika između vrijednosti parametara regulacije glikemije i spola ispitanika (Tablica 8).

Tablica 8. Vrijednosti glukoze i HbA1c s obzirom na spol

	Medijan (interkvartilni raspon) prema spolu				
	Žene (n = 57)	**Muškarci (n = 45)**	**Razlika**	**95% raspon pouzdanosti**	**P***
Glukoza (mmol/L)	7,9 (6,8 – 9,3)	8,2 (6,8 – 9,6)	0	-0,8 do 0,7	0,95
HbA1c (%)	7,0 (6,4 – 7,9)	6,9 (6,3 – 7,8)	-0,2	-0,6 do 0,3	0,45

* Mann – Whitney U test
HbA1c – glikozilirani hemoglobin

Prosječna vrijednost glikemije ne pokazuje statistički značajnu razliku između muškaraca i žena ovisno o određenoj terapijskoj skupini ispitanika (Tablica 9).

Tablica 9. Vrijednosti glukoze (mmol/L) s obzirom na spol unutar terapijske skupine

	Medijan (interkvartilni raspon) Glukoza (mmol/L)		
	1 (oralni antidijabetici)	**2 (inzulin)**	**3 (kombinirana terapija)**
Spol			
Žene	7,8 (6,6 – 9,0)	8,1 (7,9 – 14,7)	11,3 (7,9 – 11,7)
Muškarci	8,2 (6,9 – 9,7)	8,3 (6,7 – 8,8)	8,2 (6,6 – 10,8)
P*	0,63	0,65	0,83

* Kruskal – Wallis test

Statistički značajna razlika vrijednosti HbA1c između muškaraca i žena uočena je u 3. terapijskoj skupini, odnosno kod ispitanika na kombiniranoj terapiji (Tablica 10).

Tablica 10. Vrijednosti HbA1c s obzirom na spol unutar terapijske skupine

	Medijan (interkvartilni raspon) HbA1c (%)		
	1 (oralni antidijabetici)	**2 (inzulin)**	**3 (kombinirana terapija)**
Spol			
Žene	6,9 (6,4 – 7,8)	7,7 (6,8 – 10,4)	9,9 (9,9 – 10,1)
Muškarci	6,8 (6,3 – 7,9)	7,1 (5,8 – 7,2)	7,5 (7,4 – 8,0)
P*	0,87	0,18	**0,04**

* Kruskal – Wallis test

Tablica 11. Medijan vrijednosti ITM s obzirom na vrstu terapije

	Medijan (interkvatilni raspon)
	ITM (kg/m^2)
Terapija	
1 (oralni antidijabetici)	26,84 (24,92 – 29,06)
2 (inzulin)	23,03 (22,63 – 30,01)
3 (kombinirana terapija)	28,48 (24,46 – 30,42)

ITM – indeks tjelesne mase

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost koncentracije glukoze s ITM ispitanika i uočeno je da nema značajne povezanosti (Rho = 0,133, P = 0,18).

Prosječna regulacija glukoze ne pokazuje statistički značajnu razliku u vrijednosti s obzirom na klasifikaciju stupnja uhranjenosti prema ITM (Tablica 12).

Tablica 12. Vrijednosti glukoze (mmol/L) s obzirom na ITM

	Medijan (interkvartilni raspon)	**P***
	Glukoza (mmol/L)	
ITM (kg/m^2)		
1 (18,5 – 24,9)	7,9 (6,5 – 8,3)	0,18
2 (25 – 29,9)	8,2 (6,8 – 9,6)	
3 (30 – 34,9)	9,2 (7,1 – 11,9)	
4 (35 – 39,9)	6,5 (6,5 – 6,5)	

*Kruskal – Wallis test
ITM – indeks tjelesne mase

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost vrijednosti HbA1c s ITM ispitanika i uočeno je da nema značajne povezanosti (Rho = 0,193, P = 0,06).
Prosječna vrijednost HbA1c nije pokazala statistički značajnu razliku ovisno o klasifikaciji stupnja uhranjenosti prema ITM (Tablica 13).

Tablica 13. Vrijednosti HbA1c (%) s obzirom na ITM

	Medijan (interkvartilni raspon)	**P***
	HbA1c (%)	
ITM (kg/m^2)		
1 (18,5 – 24,9)	6,7 (6,2 – 7,6)	0,14
2 (25 – 29,9)	7,2 (6,4 – 8,5)	
3 (30 – 34,9)	7,4 (6,7 – 9,2)	
4 (35 – 39,9)	6,7 (6,5 – 6,9)	

*Kruskal – Wallis test
ITM – indeks tjelesne mase

Prosječna vrijednost glikemije ne pokazuje statistički značajnu razliku ovisno o klasifikaciji stupnja uhranjenosti prema ITM unutar određene terapijske skupine (Tablica 14).

Tablica 14. Vrijednosti glukoze (mmol/L) s obzirom na ITM unutar terapijske skupine

	Medijan (interkvartilni raspon) Glukoza (mmol/L)		
	1 (oralni antidijabetici)	**2 (inzulin)**	**3 (kombinirana terapija)**
ITM (kg/m^2)			
1 (18,5 – 24,9)	7,8 (6,7 – 8,2)	8,1 (7,5 – 8,5)	8,7 (6 – 11,3)
2 (25 – 29,9)	8,2 (6,9 – 9,7)	7,9 (7,9 – 7,9)	7,5 (6,8 – 8,2)
3 (30 – 34,9)	7,6 (6,5 – 10,5)	15,4 (14 – 16,8)	11,9 (11,8 – 11,9)
4 (35 – 39,9)	6,5 (6,5 – 6,5)	/	/
P*	0,26	0,12	0,18

* Kruskal – Wallis test
ITM – indeks tjelesne mase

Prosječna vrijednost HbA1c ne pokazuje statistički značajnu razliku ovisno o klasifikaciji stupnja uhranjenosti prema ITM unutar određene terapijske skupine (Tablica 15).

Tablica 15. Vrijednosti HbA1c (%) s obzirom na ITM unutar terapijske skupine

	Medijan (interkvartilni raspon) HbA1c (%)		
	1 (oralni antidijabetici)	**2 (inzulin)**	**3 (kombinirana terapija)**
ITM (kg/m^2)			
1 (18,5 – 24,9)	6,7 (6,2 – 7,6)	7,1 (5,1 – 7,3)	8,7 (7,5 – 9,8)
2 (25 – 29,9)	7,1 (6,4 – 8,5)	7,7 (7,7 – 7,7)	8,8 (7,3 – 10,2)
3 (30 – 34,9)	7,0 (6,6 – 7,6)	10,6 (10,2 – 11)	9,1 (8,2 – 9,9)
4 (35 – 39,9)	6,7 (6,5 – 6,9)	/	/
P*	0,43	0,07	0,87

* Kruskal – Wallis test
ITM – indeks tjelesne mase

Prosječne vrijednosti AST – a ispitanika nisu pokazale statistički značajne razlike ovisno o indeksu tjelesne mase, starosnoj skupini i terapiji. Prosječna vrijednost ALT – a ne pokazuje statistički značajnu razliku s obzirom na indeks tjelesne mase, dok je statistički značajna razlika vrijednosti ALT – a uočena između starosne skupine i terapije ispitanika. Skupine ispitanika od 19. do 44. godine te od 45. do 64. godine pokazuju statistički značajnu razliku u odnosu na ispitanike dobi 80 godina ili više (Kruskal – Wallis test, P = 0,007). Ovisno o terapiji, statistički značajna razlika uočena je između ispitanika na oralnim antidijabeticima te onih na inzulinu (Kruskal – Wallis test, P = 0,02). (Tablica 16).

Tablica 16. Vrijednosti jetrenih parametara (AST, ALT) s obzirom na terapiju, dob i ITM

	Medijan (interkvartilni raspon)			
	AST (U/L)	**P***	**ALT(U/L)**	**P***
Terapija				
1 (oralni antidijabteici)	22 (17 – 20)	0,16	23 (16 - 30)	0,02†
2 (inzulin)	19 (16 – 21)		14 (10 - 20)	
3 (kombinirana terapija)	16 (16 – 29)		18 (16 – 26)	
Dob (godine)				
1 (19 – 44)	17 (15 – 42)	0,64	26 (20 – 69)	0,007‡
2 (45 – 64)	22 (17 – 29)		27 (19 – 39)	
3 (65 – 79)	21 (17 - 25)		20 (16 – 27)	
4 (≥ 80)	19 (16 – 24)		19 (13 – 23)	
ITM (kg/m^2)				
1 (18,5 – 24,9)	21 (17 - 27)	0,85	19 (14 – 23)	0,14
2 (25 – 29,9)	21 (17 - 26)		23 (16 – 30)	
3 (30 – 34,9)	23 (17 - 31)		25 (18 – 28)	
4 (35 – 39,9)	24 (16 - 32)		31 (21 – 41)	

* Kruskal – Wallis test
ITM – indeks tjelesne mase; AST – aspartat aminotransferaza; ALT – alanin aminotransferaza;
† na razini P < 0,05 značajne su razlike oralni antidijabetici vs. inzulin (Post – hoc Conover)
‡ na razini P < 0,05 značajne su razlike 19 – 44 vs. ≥ 80; 45 – 64 vs. ≥ 80 (Post – hoc Conover)

Nije uočena statistički značajna razlika u koncentraciji AST – a i ALT – a s obzirom na spol ispitanika (Tablica 17).

Tablica 17. Vrijednosti jetrenih parametara (AST i ALT) s obzirom na spol

	Medijan (interkvartilni raspon)				
	Žene (n = 57)	**Muškarci** (n = 45)	**Razlika**	**95 % raspon pouzdanosti**	**P***
AST(U/L)	21 (17 – 26)	21 (17 – 28)	1	-2 do 3	0,55
ALT (U/L)	21 (15 – 27)	23 (18 – 35)	3	-1 do 7	0,12

* Mann – Whitney U test
AST – aspartat aminotransferaza; ALT – alanin aminotransferaza

Nije uočena statistički značajna razlika u koncentraciji ureje ovisno o spolu, za razliku od kreatinina čije su koncentracije (od najniže do najviše) kod muškaraca iznosile 54 – 231 μmol/L, a kod žena 14 – 144 μmol/L te je statistički značajna razlika uočena (Mann – Whitney U test, $P < 0,01$) (Tablica 18).

Tablica 18. Vrijednosti bubrežnih parametara (ureja, kreatinin) s obzirom na spol

	Medijan (interkvartilni raspon)				
	Žene (n = 57)	**Muškarci** (n = 45)	**Razlika**	**95 % raspon pouzdanosti**	**P***
Ureja (mmol/L)	5,9 (4,9 – 7,9)	6,3 (5,3 – 7,8)	0,1	-0,6 do 0,8	0,74
Kreatinin (μmol/L)	70 (59,8 – 83,3)	87 (74 – 102)	16	8 do 23	< 0,01

*Mann – Whitney U test

Prosječne vrijednosti ureje i kreatinina nisu pokazale statističku značajnu razliku ovisno o terapiji i ITM ispitanika, ali je statistički značajna razlika uočena ovisno o dobi ispitanika. Skupine ispitanika od 19. do 44. godine te od 45. do 64. godine pokazuju statistički značajnu razliku prosječne vrijednosti ureje u odnosu na ispitanike dobi 80 godina ili više (Kruskal – Wallis test, P = 0,02). Skupine ispitanika od 45. do 64. godine pokazuju statistički značajnu razliku prosječne vrijednosti kreatinina u odnosu na ispitanike između 65. i 79. godine te one dobi 80 godina ili više (Kruskall – Wallis test, P = 0,02) (Tablica 19).

Tablica 19. Vrijednosti bubrežnih parametara (ureja, kreatinin) s obzirom na terapiju, dob i ITM

	Medijan (interkvartilni raspon)			
	Ureja (mmol/L)	**P***	**Kreatinin (µmol/L)**	**P***
Terapija				
1 (oralni antidijabteici)	6,0 (5,2 – 7,8)	0,06	78,0 (65,0 – 92,5)	0,2
2 (inzulin)	8,9 (5,3 – 10,1)		90,5 (74,5 – 98,5)	
3 (kombinirana terapija)	5,5 (4,6 – 5,9)		72,0 (53,0 – 80,0)	
Dob				
1 (19 – 44)	5,1 (4,5 – 6,1)		74,0 (57,8 – 88,3)	
2 (45 – 64)	5,7 (4,5 – 6,6)	0,02†	69,5 (60,5 – 78,5)	0,02‡
3 (65 – 79)	6,2 (5,5 – 7,8)		87,0 (69,0 – 95,0)	
4 (≥ 80)	7,3 (5,5 – 8,3)		80,0 (71,0 – 94,0)	
ITM (kg/m^2)				
1 (18,5 –24,9)	6,6 (5,3 – 9,5)		86,0 (67,5 – 95)	
2(25 – 29,9)	5,6 (4,8 – 6,9)	0,07	77,0 (65,3 – 90,8)	0,29
3 (30 – 34,9)	5,9 (5,8 – 8,5)		70,0 (65,0 – 81,0)	
4(35 – 39,9)	6,6 (6,2 – 7,7)		95,5 (87,0 – 104,0)	

* Kruskal – Wallis test

ITM – indeks tjelesne mase

† na razini P < 0,05 značajne su razlike 19 – 44 vs. ≥ 80; 45 – 64 vs. ≥ 80 (Post – hoc Conover)

‡ na razini P < 0,05 značajne su razlike 45 – 64 vs. 65 – 79; 45 – 64 vs. ≥ 80 (Post – hoc Conover)

Nije uočena statistički značajna razlika u koncentraciji ukupnog kolesterola i HDL kolesterola s obzirom na terapiju, dob i indeks tjelesne mase ispitanika (tablica 20).

Tablica 20. Vrijednosti lipidograma (ukupni kolesterol, HDL kolesterol) s obzirom na terapiju dob i ITM

	Medijan (interkvartilni raspon)			
	U_kol (mmol/L)	**P***	**HDL_k (mmol/L)**	**P***
Terapija				
1 (oralni antidijabteici)	5,1 (4,1 – 6,2)		1,2 (1,0 – 1,3)	
2 (inzulin)	4,9 (4,5 – 5,7)	0,75	1,4 (1,3 – 1,7)	0,06
3 (kombinirana terapija)	4,8 (4,2 – 5,8)		1,2 (0,7 – 1,3)	
Dob (godine)				
1 (19 – 44)	5,9 (4,9 – 6,2)		1,2 (0,9 – 1,3)	
2 (45 – 64)	5,6 (4,1 – 6,3)		1,2 (1,0 – 1,4)	
3 (65 – 79)	4,9 (4,1 – 5,9)	0,36	1,2 (1,0 – 1,3)	0,87
4 (≥ 80)	4,5 (4,3 – 6,7)		1,2 (1,0 – 1,5)	
ITM (kg/m^2)				
1 (18,5 – 24,9)	5,1 (4,2 – 6,2)		1,2 (0,5 – 1,2)	
2 (25 – 29,9)	5,0 (4,1 – 5,9)		1,2 (1,0 – 1,3)	
3 (30 – 34,9)	5,2 (4,1 – 6,2)	0,99	1,3 (1,1 – 1,6)	0,35
4 (35 – 39,9)	5,1 (3,5 – 6,6)		1,2 (0,8 – 1,5)	

***** Kruskal – Wallis test
ITM – indeks tjelesne mase; U_kol – ukupni kolesterol; HDL_k – lipoprotein visoke gustoće (prema engl. *High – density lipoprotein* – HDL)

Nije uočena statistički značajna razlika koncentracije ukupnog kolesterola ovisno o spolu, za razliku od HDL kolesterola čije su koncentracije (od najniže do najviše) iznosile 0,5 – 2,1 mmol/L kod muškaraca, a kod žena 0,6 – 1,9 mmol/L te je statistički značajna razlika uočena (Mann – Whitney U test, $P < 0,01$) (Tablica 21).

Tablica 21. Vrijednosti lipidograma (ukupni kolesterol, HDL kolesterol) s obzirom na spol

	Medijan (interkvartilni raspon)				
	Žene (n = 57)	**Muškarci** (n = 45)	**Razlika**	**95 % raspon pouzdanosti**	**P***
U_kol (mmol/L)	5,0 (4,2 – 6,0)	5,1 (4,2 – 6,0)	- 0,1	-0,6 do 0,5	0,82
HDL_k (mmol/L)	1,3 (1,1 – 1,5)	1,1 (0,9 – 1,2)	-0,2	-0,3 do -0,1	< 0,01

* Mann – Whitney U test
U_kol – ukupni kolesterol; HDL_k – lipoprotein visoke gustoće (prema engl. *High – density lipoprotein* – HDL)

Nije uočena statistički značajna razlika u koncentraciju LDL kolesterola i triglicerida s obzirom na spol ispitanika (Tablica 22).

Tablica 22. Vrijednosti lipidograma (LDL kolesterol, trigliceridi) s obzirom na spol

	Medijan (interkvartilni raspon)				
	Žene (n = 57)	**Muškarci** (n = 45)	**Razlika**	**95 % raspon pouzdanosti**	**P***
LDL_k (mmol/L)	2,8 (2,2 – 3,9)	3 (2,2 – 3,8)	0	-0,4 do 0,5	0,89
Tg (mmol/L)	1,7 (1,2 – 2,3)	2,1 (1,4 – 3)	0,3	0 do 0,7	0,07

* Mann – Whitney U test
LDL_k – lipoprotein niske gustoće (prema engl. *Low – density lipoprotein*); Tg – koncentracija triglicerida

Nije uočena statistički značajna razlika u koncetraciji LDL kolesterola i triglicerida s obzirom na terapiju, dob i indeks tjelesne mase ispitanika (Tablica 23).

Tablica 23. Vrijednosti lipidograma (LDL kolesterol, trigliceridi) s obzirom na terapiju, dob i ITM

	Medijan (interkvartilni raspon)			
	LDL_k (mmol/L)	**P***	**Tg(mmol/L)**	**P***
Terapija				
1 (oralni antidijabteici)	2,9 (2,2 – 3,9)		1,9 (1,4 – 2,8)	
2 (inzulin)	2,8 (2,1 – 3,4)	0,77	1,3 (1,0 – 2,0)	0,13
3 (kombinirana terapija)	3,4 (2,1 – 4)		1,3 (1,1 – 1,7)	
Dob (godine)				
1 (19 – 44)	3,2 (2,7 – 4,0)		1,8 (1,5 – 2,2)	
2 (45 – 64)	3,3 (2,2 – 4,1)		2,1 (1,4 – 3,1)	
3 (65 – 79)	2,9 (2,2 – 3,6)	0,54	1,7 (1,2 – 2,5)	0,22
4 (≥ 80)	2,7 (2,2 – 3,4)		1,7 (1,1 – 2,4)	
ITM (kg/m^2)				
1 (18,5 – 24,9)	2,9 (2,2 – 3,6)		2,9 (2,2 – 3,6)	
2 (25 – 29,9)	2,9 (2,2 – 3,9)		2,9 (2,2 – 3,9)	
3 (30 – 34,9)	2,9 (2,1 – 3,9)	0,98	2,9 (2,1 – 3,9)	0,98
4 (35 – 39,9)	3,3 (2,2 – 4,4)		3,3 (2,2 – 4,4)	

* Kruskal – Wallis test
ITM – indeks tjelesne mase; LDL_k – lipoprotein niske gustoće (prema engl. *Low – density lipoprotein*); Tg – koncentracija triglicerida

Nije uočena statistički značajna razlika vrijedenosti ITM ovisno o dobi ispitanika (Tablica 24).

Tablica 24. Vrijednosti ITM (kg/m^2)s obzirom na dob

	Medijan (interkvartilni raspon)	**P***
Dob (godine)		
1 (19 – 44)	26,7 (24,7 – 29,0)	0,13
2 (45 – 64)	28,1 (25,7 – 34,9)	
3 (65 – 79)	26,5 (24,4 – 29,2)	
4 (≥ 80)	25,7 (24,1 – 27,5)	

* Kruskall – Wallis test

5. RASPRAVA

Šećerna bolest tipa 2 čini više od 90 % svih slučajeva šećerne bolesti te predstavlja multisistemski heterogeni poremećaj. U današnje vrijeme, šećerna bolest može se smatrati epidemijom nezarazne bolesti koja zajedno s kardiovaskularnim, malignim i respiratornim bolestima čini prva četiri uzroka preuranjene smrti u svijetu, odnosno uzrok su 80 % svih smrtnih slučajeva (28). Liječenje obuhvaća farmakološke i nefarmakološke postupke kojima je osnovni cilj postizanje stanja normoglikemije čime se smanjuje rizik razvoja mikrovaskularnih komplikacija i omogućava bolja kvaliteta života, a za ostvarenje tog cilja osim regulacije glikemije, potrebna je regulacija lipida i krvnog tlaka. Prilikom postizanja i održavanja stanja glukoregulacije, odnosno normoglikemije, važan je individualan pristup pacijentu gdje se u obzir trebaju uzeti dob, duljina trajanja šećerne bolesti, očekivan životni vijek, evaluacija komplikacija i pridruženi komorbiditeti (29).

U provedenom istraživanju sudjelovalo je 102 ispitanika kojima je potvrđena dijagnoza šećerne bolesti tipa 2. Cilj ovog rada bio je ispitati postoje li razlike pojedinih laboratorijskih parametara između muškaraca i žena te postoje li razlike s obzirom vrstu terapije, dob i indeks tjelesne mase ispitanika.

S obzirom na kronični i progresivni tijek bolesti, redoviti kontrolni pregledi pacijenata, njihova uključenost i ustrajnost u liječenju od izuzetne su važnosti kako bi se osigurala metabolička regulacija, a u slučaju razvoja komplikacija osigurao rani početak liječenja.

Određivanje koncentracije glukoze i HbA1c predstavlja zlatni standard za praćenje regulacije glikemije (30). HbA1c nastaje glikacijom hemoglobina ulaskom glukoze u eritrocite te je pokazatelj prosječne koncentracije glukoze tijekom protekla 2 do 3 mjeseca, a njegove vrijednosti imaju snažnu prediktivnu važnost za razvoj komplikacija, uz uvjet da su isključena stanja koja utječu na promjenu broja i stvaranje novih eritrocita (30, 31).

S obzirom na terapiju, uočena je statistički značajna razlika vrijednosti HbA1c između ispitanika na oralnoj terapiji i onih na kombiniranoj. Medijan vrijednosti HbA1c kod ispitanika koji su na terapiji oralnim antidijabeticima iznosio je 6,9 % , za ispitanike na terapiji inzulinom iznosio je 7,4 %, a za one na kombiniranoj terapiji 9 %. Medijan dobi pacijenata na oralnim antidijabeticima je 71 godinu, na terapiji inzulinom 62 godine, a na kombiniranoj terapiji 61 godine. U nekoliko različitih istraživanja također se ispitivala regulacija glikemije s obzirom na vrstu terapije te se njihovi rezultati razlikuju od rezultata dobivenih ovim istraživanjem, odnoso u dva istraživanja

niže vrijednosti HbA1c postignute su kod ispitanika na kombiniranoj terapiji ili terapiji inzulinom u odnosu na terapiju oralnim antidijabeticima, dok je u trećem neznatno niža vrijednost postignuta oralnom terapijom u odnosu na inzulinsku. U prvome istraživanju aritmetička sredina vrijednost HbA1c ispitanika na oralnoj terapiji iznosila je 8 %, na terapiji inzulinom 7,6 %, a na kombiniranoj terapiji 7,3 % (32). U drugome istraživaju ispitivala se regulacija glikemije između skupine ispitanika na kombiniranoj terapiji, gdje je postignuta niža vrijednost HbA1c, i one na oralnoj terapiji. Aritmetička sredina vrijednost HbA1c u prvoj skupini iznosila je 6,1 %, a u drugoj skupini 6,3 % (33). U trećem istraživanju ispitivala se regulacije glikemije između ispitanika na inzulinu te onih na oralnoj terapiji kod kojih je postignuta neznatno niža vrijednost. Aritmetička sredina vrijednosti HbA1c iznosila je 8 % za prvu skupinu, a u drugoj skupini 7,9 % (34).

S obzirom na terapiju, medijan vrijednosti glukoze najniži je kod ispitanika koji su na terapiji oralnim antidijabeticima te iznosi 7,9 mmol/L, kod ispitanika na terapiji inzulinom medijan iznosi 8,2 mmol/L, dok je najveća vrijednost zabilježena kod osoba na kombiniranoj terapiji te iznosi 9,8 mmol/L. U gore navedenim istraživanjima ispitanici su postigli niže prosječne vrijednosti glukoze te one u skupini ispitanika na oralnoj terapiji iznose 5,46 mmol/L (aritmetička sredina dobi iznosila je 42 godine), na inzulinskoj 6,6 mmol/L (aritmetička sredina dobi iznosila je 58 godina), te na kombiniranoj 5,35 mmol/L (aritmetička sredina dobi iznosila je 42 godine). Niže vrijednosti glukoze provedenih istraživanja u odnosnu na ovo mogu se objasniti značajno nižom aritmetičkom sredinom dobi ispitanika kod kojih je prema smjernicama težnja strožim ciljnim vrijednostima opravdana zbog dužeg očekivanog životnog vijeka, kraćeg trajanja bolesti bez razvijenih kompikacija te manjeg rizika od razvoja hipoglikemije (21, 33, 34).

U provedenom istraživanju nije nađena povezanost između koncentracije glukoze i vrijednosti HbA1c s obzirom na dob bolesnika (Spearmanov koeficijent korelacije rho).

U provedenom istraživanju medijan vrijednosti HbA1c kod žena iznosio je 7 %, a kod muškaraca 6,9 % što je u skladu s ciljnim vrijednostima prema zajedničkim smjernica ADA – e i EASD – a koje navode da se željena vrijednost HbA1c od 7 % ili niže može postići održavanjem prosječne koncentracije glukoze u plazmi u vrijednostima od 8,3 do 8,9 mmol/L, odnosno koncentracije natašte i pretprandijalno u idealnim uvjetima trebale bi se kretati između 3,9 i 7,2 mmol/L , a postprandijalno do 7,8 mmol/L (21, 35). U sličnom istraživanju koje je provedeno u ambulantama obiteljske medicine u Republici Hrvatskoj na 10 275 pacijenata prosječna

vrijednost HbA1c iznosila je 7,6 % što je nešto više od vrijednosti dobivene u ovome istraživanju (36).

U provedenom istraživanju medijan koncentracije glukoze kod žena natašte iznosio je 7,9 mmol/L, a kod muškaraca 8,2 mmol/L, ali uzimajući u obzir medijan dobi ispitanika koji iznosi 70 godina, navedene koncentracije glukoze smatraju se prihvatljivima s obzirom na individualizirani pristup pacijentima prema kojemu se kod osoba starije životne dobi ne mora težiti strožim ciljnim vrijednostima (21).

Statistički značajna razlika u vrijednosti HbA1c uočena je između muškaraca i žena koji su na kombiniranoj terapiji, odnosno muškarci su postigli bolju kontrolu glikemije te imaju nižu vrijednost HbA1c.

Aritmetička sredina indeksa tjelesne mase ispitanika iznosila je 27 kg/m^2 (uz standardnu devijaciju 3,24) što prema klasifikaciji uhranjenosti Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) označava prekomjernu tjelesnu masu (25 – 29,9 kg/m^2) (38). Od ukupnog broja ispitanika njih 16 % je pretilo s vrijednošću ITM > 30 kg/m^2, a 30 % ih ima normalnu tjelesnu masu. Prosječne vrijednosti ITM u ovome istraživanju gotovo se ne razlikuju između muškaraca i žena. Prema svim smjernicama, kod pacijenata s dijagnozom šećerne bolesti i ITM > 25 kg/m^2 naglasak se stavlja na redukciju tjelesne mase povećanjem tjelesne aktivnosti i smanjivanjem unosa kalorija (11, 29).

Ispitanici ovog istraživanja podijeljeni su u 4 skupine s obzirom na vrijednosti ITM prema klasifikaciji uhranjenosti SZO (37). Prva skupina označava normalnu tjelesnu masu, druga prekomjernu tjelesnu masu, dok treća i četvrta skupina označavaju pretilost 1. i 2. stupnja.

U provedenom istraživanju nije nađena povezanost između koncentracije glukoze i vrijednosti HbA1c s obzirom na ITM bolesnika (Spearmanov koeficijent korelacije rho).

Iako statistički značajna razlika nije uočena, prema dobivenim rezultatima možemo vidjeti da su vrijednosti HbA1c i glikemije iznad gornje granice referentnih vrijednosti kod ispitanika čiji je ITM > 30 $kg/m^{2,}$ odnosno koji su svrstani u skupinu pretilosti, a osobito visoke vrijednosti uočene su kod ispitanika na terapiji inzulinom i kombiniranoj terapiji. Dobivni rezultati korisni su za primjenu u kliničkoj praksi kod navedenih pretilih ispitanika čija regulacije glikemije nije dobro kontrolirana. Ukoliko navedeni pacijenti u svojoj terapiji nemaju SGLT – 2 inhibitore i GLP – 1 agoniste, prema smjernicama se preporuča njihovo uvođenje zbog sinergističkog učinka

jer naime, osim što se pomoću njih osigurava dobra kontrola glikemije, povoljno djeluju i na smanjenje tjelsne mase (21).

Ispitanicima su u istraživanju određeni i jetreni parametri (AST i ALT) te je uočena statistički značajna razlika vrijednosti ALT – a s obzirom na dob. Veće koncentracije ALT – a imali su pacijenti mlađi od 65 godina. Također, kod istih mlađih pacijenata uočene su više vrijednosti ITM u odnosu na ispitanike starije od 65 godina (Tablica 24). Navedeni rezultati u skladu su s rezultatima dobivenima u drugom istraživanju gdje su veće vrijednosti ALT –a povezane s višim vrijednostima ITM kod muškaraca kao i kod žena (38).

Osim jetrenih parametara, ispitanicima je određena i koncentracija kreatinina te je uočena statistički značajna razlika u koncentraciji između muškaraca i žena što je prema dosadašnjim saznanjima bilo očekivano. Referentne vrijednosti kod muškaraca iznose 64,0 – 104,0 μmol/L, a kod žena 49,0 – 90,0 μmol/L (39). Medijan vrijednosti koncentracije kreatinina viši je kod muškaraca te iznosi 87 μmol/L, dok kod žena iznosi 70 μmol/L, ali su obje vrijednosti unutar referentnih intervala. Statistički značajna razlika i veća vrijednost kod muškaraca može se objasniti dosad već poznatim fiziološkim razlikama između spolova kod kojih, između ostalog, veći postotak mišićne mase kod muškaraca u odnosu na žene doprinosi većoj vrijednosti kreatinina (40). Također, veća vrijednost kreatinina uočena je kod ispitanika na inzulinskoj terapiji što upućuje na to da se bolesnicima s oštećenom bubrežnom funkcijom češće uvodi inzulin (21).

6. ZAKLJUČAK

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

1. Bolesnici na terapiji oralnim antidijabeticima imaju niže vrijednosti HbA1c u odnosu na skupinu bolesnika na kombiniranoj terapiji (oralni antidijabetici i inzulin), dok razlika u vrijednosti glukoze natašte s obzirom na terapiju oralnim antidijabeticima inzulinom i kombinaciji nije uočena
2. Nije uočena razlika u vrijednostima glukoze natašte i HbA1c s obzirom na dob u skupinama ispitanika na terapiji oralnim antidijabeticima, inzulinom i kombinaciji
3. Muškarci na kombiniranoj terapiji imaju niže vrijednosti HbA1c u odnosu na žene na istoj terapiji, dok razlika u vrijednosti glukoze natašte s obzirom na spol u skupinama ispitanika na terapiji oralnim antidijabeticima, inzulinom i kombinaciji nije uočena.
4. Nije uočena razlika u vrijednostima glukoze natašte i HbA1c s obzirom na indeks tjelesne mase u skupinama ispitanika na terapiji oralnim antidijabeticima, inzulinom i kombinaciji

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Ciljevi ovog istraživanja bili su odrediti parametre regulacije glikemije (mjereno vrijednostima glukoze natašte i HbA1c) te ispitati postoji li razlika s obzirom na terapiju, dob, spol i ITM ispitanika.

Nacrt studije: Presječno istraživanje s povijesnim podatcima

Ispitanici: U istraživanje je uključeno 102 ispitanika oba spola s dijagnozom šećerne bolesti tipa 2 koji su pregledani u ambulantama Doma zdravlja Osijek

Materijali i metode: U ambulantama obiteljske medicine prikupljeni su sljedeći podatci: dob, spol, tjelesna masa i tjelsna visina te podatci iz laboratorijskih nalaza (glukoza natašte, HbA1c, AST, ALT, ureja, kreatinin, ukupni kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliceridi)

Rezultati: Vrijednosti HbA1c i medijan koncentracije glukoze najniži su kod ispitanika na terapiji oralnim antidijabeticima (6,9 % i 7,9 mmol/L) dok su kod ispitanika na kombiniranoj terapiji vrijednosti najveće (9 % i 9,8 mmol/L). Povezanost vrijednosti HbA1c i glukoze s dobi, indeksom tjelesne mase i spolom nije potvrđena.

Zaključak: Statistički značajna razlika uočena je između vrijednosti HbA1c i vrste terapije ispitanika, odnosno razlika je uočena između ispitanika na oralnim antidijabeticima i onih na kombiniranoj terapiji. Nije uočena statistički značajna razlika u parametrima regulacije glikemije (glukoza natašte, HbA1c) s obzirom na dob, spol i indeks tjelesne mase ispitanika.

Ključne riječi: glikemija; HbA1c; inzulin; oralni antidijabetici; šećerna bolest tipa 2

8. SUMMARY

Title: Regulation of glycemia in patients with type 2 diabetes on therapy with oral antidiabetics, insulin and combination

Aim of the study: The aim of this study was to asses glycemic control (fasting plasma glucose and glycated Hemoglobin A1c) of both genders, with type 2 diabetes mellitus at Osijek Health Center and to examine whether there is a difference in the concentration of these components in relation to therapy, age, gender and body mass index.

Study design: Cross-sectional study with historical data

Participants: The study included 102 participants, both genders, diagnosed with diabetes mellitus type 2 who were treated at the Osijek Health Center.

Materials and methods: When visiting family medical clinics, the following data was collected: demographics (gender, age, weight, height) and data collected from laboratory findings (fasting plasma glucose, HbA1c, AST, ALT, urea, creatinine, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides and total cholesterol).

Results: Patients who were treated with oral antidiabetics had the lowest HbA1c and fasting plasma glucose concentrations (6,9 % i 7,9 mmol/L), while those who were treated with oral antidiabetics and insulin (combination) had the highest HbA1c and fasting plasma glucose concentrations (9 % i 9,8 mmol/L). The correlation between glycemic regulation parameters (HbA1c, fasting plasma glucose) and age, gender, body mass index was not confirmed.

Conclusion: There was a statistically significant difference in HbA1c value between patients on oral antidiabtics therapy and those on combination therapy. There was no statistically significant difference in fasting blood glucose and HbA1c levels in relation to age, gender and body mass index.

Key words: Diabetes mellitus type 2; fasting plasma glucose; HbA1c; insulin; oral antidiabetics

9. LITERATURA

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas –9th edition. Dostupno na adresi: https://www.diabetesatlas.org/en/. Datum pristupa: 02.05.2021.
2. Croatian Institute of Public Health. CroDiab registar. Dostupno na adresi:https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/crodiab-registar/. Datum pristupa: 02.05.2021.
3. Karamanou M, Protogerou A, Tsoucalas G, Androutsos G, Poulakou-Rebelakou E. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. World J Diabetes. 2016;7(1):1–7.
4. NCD Management-Screening, Diagnosis, Treatment. Classification of diabetes mellitus. Who.int. World Health Organization; 2019. Dostupno na adresi: https://www.who.int/publications/i/item/classification-of-diabetes-mellitus. Datum pristupa: 10.05.2021.
5. Hall JE Guyton AC.Medicinska fiziologija. 12. izd. Zagreb:Medicinska naklada;2012.
6. Kaul K, Tarr JM, Ahmad SI, Kohner EM, Chibber R. Introduction to diabetes mellitus. Adv Exp Med Biol. 2012;771:1–11.
7. Ilonen J, Lempainen J, Veijola R. The heterogeneous pathogenesis of type 1 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2019;15(11):635–50.
8. Brunton S. Pathophysiology of type 2 diabetes: The evolution of our understanding. J Fam Pract. 2016;65. Dostupno na: http://www.jfponline.com/the-publication/past-issue-single-view/pathophysiology-of-type-2-diabetes-the-evolution-of-our-understanding/9cb5345dbc65a75baf8e5800d873dac2.htm. Datum pristupa: 10.05.2021.
9. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, i sur. Pathophysiology of type 2 Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2020;21(17):6275.
10. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes:Standards of medical care in diabetes—2018. Diabetes Care. 2018;41:S13–27.
11. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44:S15–33.
12. Aschner P. New IDF clinical practice recommendations for managing type 2 diabetes in primary care. Diabetes Res Clin Pract. 2017;132:169–70.
13. Katić M. Švab I. i sur. Obiteljska medicina. Zagreb: Alfa;2013.
14. Gamulin S. Marušić M. Kovač Z i sur. Patofiziologija. 7. izd. Zagreb: Medicinska naklada;2011.

15. Halim M, Halim A. The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes). Diabetes Metab Syndr. 2019;13(2):1165–72
16. Karslioglu French E, Donihi AC, Korytkowski MT. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. BMJ. 2019;365:l1114.
17. Faselis C, Katsimardou A, Imprialos K, Deligkaris P, Kallistratos M, Dimitriadis K. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus. Curr Vasc Pharmacol. 2020;18(2):117–24
18. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. Lancet. 2017;389(10085):2239–51.
19. Vlachos D, Malisova S, Lindberg FA, Karaniki G. Glycemic index (GI) or glycemic load (GL) and dietary interventions for optimizing postprandial hyperglycemia in patients with T2 diabetes: A review. Nutrients. 2020;12(6):1561.
20. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44:S111–24.
21. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Marković BB, i sur.. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. Lijec Vjesn. 2016;138(1–2):1–21.
22. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, i sur.. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2020;63(2):221–8.
23. Aschner P. Insulin therapy in type 2 diabetes. Am J Ther. 2020;27(1):e79–90.
24. Marušić M, Petrovečki M, Lukić IK, Sambunjak D, Grčević D, Bilić-Zulle L, i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. Udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
25. American Diabetes Association. 3. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44:S34–9.
26. Gastaldelli A, Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options. JHEP Rep. 2019;1(4):312–28.
27. American Diabetes Association. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of Medical Care in diabetes-2019. Diabetes Care. 2019;42:S34–45.

28. Pokorski M. Noncommunicable diseases. 1st ed. Basel, Switzerland: Springer International Publishing. Dostupno na adresi: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases. Datum pristupa: 08.06.2021.
29. Initial management of hyperglycemia in adults with type 2 diabetes mellitus, UpToDate. Dostupno na adresi: https://www.uptodate.com/contents/initial-management-of-hyperglycemia-in-adults-with-type-2-diabetes-mellitus?csi=704d05ae-7697-4496-86e7-aee75024980d&source=contentShare. Datum pristupa: 08.06.2021.
30. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44:S73–84.
31. Murray RK, Bender D, Botham KM, Kennelly PJ, Rodwell VW, Weil PA. Harperova ilustrirana biokemija. 28. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
32. Ushakova O, Sokolovskaya V, Morozova A, Valeeva F, Zanozina O, Sazonova O, i sur. Comparison of biphasic insulin aspart 30 given three times daily or twice daily in combination with metformin versus oral antidiabetic drugs alone in patients with poorly controlled type 2 diabetes: a 16-week, randomized, open-label, parallel-group trial conducted in russia. Clin Ther. 2007;29(11):2374–84.
33. Mu P-W, Chen Y-M, Lu H-Y, Wen X-Q, Zhang Y-H, Xie R-Y, i sur. Effects of a combination of oral anti-diabetes drugs with basal insulin therapy on β-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: Oral Drugs Plus Basal Insulin on β-Cell Function Newly Type 2 Diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2012;28(3):236–40.
34. Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D, i sur. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. Lancet. 2008;371(9626):1753–60.
35. Inzucchi SE, Bergen stal RM, Buse JB i sur. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2015;58 (3):429–42.
36. Bralić Lang V, Bergman Marković B, Kranjčević K. Family Physician Clinical Inertia in Glycemic Control among Patients with Type 2 Diabetes. Med Sci Monit. 2015; 21:403-411.

37. Body mass index - BMI. 2021;Dostupno na adresi https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy lifestyle/body-mass-index-bmi. Datum pristupa: 09.06.2021.
38. Kim J, Jo I. Relationship between body mass index and alanine aminotransferase concentration in non-diabetic Korean adults. Eur J Clin Nutr. 2010;64(2):169–75.
39. Topić E., Primorac D., Janković S. Štefanović M. i sur. Medicinska biokemija i laboratorijska medicina. 2 izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
40. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical prac-tice guidelines for chronic kidney disease: evaluati-on, classifcation, and stratifcation. Am J Kidney Dis 2002; 39(2):S1-266

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime	Ana Damjanović
Adresa	Vijenac Ivana Meštrovića 90, Osijek
Država	Hrvatska
Kontakt	0981602142
E – mail adresa	damjanovicaa@gmail.com
Mjesto i datum rođenja	Osijek, 5. 5. 1996.

OBRAZOVANJE

2015. – 2021. Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

2011. – 2015. Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku