

# Kronične komplikacije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2

---

Šimić, Domagoj

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:247405>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-27**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

**Domagoj Šimić**

**KRONIČNE KOMPLIKACIJE U  
BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI  
TIP 2**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

**Domagoj Šimić**

**KRONIČNE KOMPLIKACIJE U  
BOLESNIKA SA ŠEĆERNOM BOLESTI  
TIP 2**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

Rad je ostvaren u sklopu Doma zdravlja Osječko- baranjske županije.

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

specijalist interne medicine – endokrinolog i dijabetolog, Zavod za endokrinologiju, Klinički bolnički centar Osijek

izv. prof. dr. sc. na Katedri za internu medicinu i povijest medicine, Medicinski fakultet Osijek

Rad ima 32 stranice, 8 tablica i 2 slike.

*Posebnu zahvalu dugujem svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Tatjani Bačun, dr. med., na pruženom znanju, iskustvu, trudu, zalaganju i strpljenu u svim fazama izrade ovog diplomskog rada. Zahvaljujem se i na tome što je kod mene razvijala ljubav prema internoj medicini, te me motivirala da istražujem na tom polju.*

*Hvala Dunji Šojat, dr.med., na velikoj pomoći prilikom prikupljanja podataka.*

*Na kraju, najveće hvala mojoj obitelji koja je mnogo uložila u mene, kao stručnjaka, ali ono najvažnije, kao čovjeka.*

## Sadržaj

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD .....  | 1  |
| 1.1. Šećerna bolest tip 2.....                                   | 1  |
| 1.1.2. Definicija i epidemiologija šećerne bolesti tip 2 .....   | 1  |
| 1.2. Podjela kroničnih komplikacija šećerne bolesti .....        | 2  |
| 1.3. Patofiziologija kroničnih komplikacija šećerne bolesti..... | 2  |
| 1.4. Kronične komplikacije šećerne bolesti tip 2 .....           | 3  |
| 1.4.1. Dijabetička retinopatija .....                            | 3  |
| 1.4.2. Dijabetička nefropatija .....                             | 4  |
| 1.4.3. Dijabetička neuropatija.....                              | 5  |
| 1.4.4. Makroangiopatske komplikacije .....                       | 6  |
| 1.4.5. Dijabetičko stopalo.....                                  | 7  |
| 1.4.6. Ostale komplikacije .....                                 | 8  |
| 2. CILJEVI .....   | 9  |
| 3. ISPITANICI I METODE .....                                     | 10 |
| 3.1. Ustroj istraživanja.....                                    | 10 |
| 3.2. Ispitanici .....  | 10 |
| 3.3. Metode.....   | 10 |
| 3.4. Statističke metode.....                                     | 11 |
| 4. REZULTATI.....  | 12 |
| 5. RASPRAVA.....   | 22 |
| 6. ZAKLJUČAK .....   | 26 |
| 7. SAŽETAK.....  | 27 |
| 8. SUMMARY .....   | 28 |
| 9. LITERATURA.....   | 29 |
| 10. ŽIVOTOPIS .....  | 32 |

POPIS KRATICA:

ADN - autonomna dijabetička neuropatija

CKD - kronična bubrežna bolest (od engl. *chronic kidney disease*)

CVI - cerebrovaskularna inzult

CroDiab - Nacionalni registar za osobe oboljele od šećerne bolesti

DN - dijabetička neuropatija

DR - dijabetička retinopatija

DS - dijabetičko stopalo

DSPN - distalna senzomotorička polineuropatija

eGRF - procijenjena glomerularna filtracija (od engl. *estimated glomerular filtration rate*)

HbA1c - hemoglobin A1c

KVB - kardiovaskularne bolesti

PDR - proliferativna dijabetička retinopatija

NPDR - neproliferativna dijabetička retinopatija

PMPN - proksimalna motorna polineuropatija

PVD - periferna vaskularna bolest (od engl. *peripheral vascular disease*)

RAAS - renin- angiotenzin- aldosteron sustav

SAD - Sjedinjene Američke Države

ŠBT1 - šećerne bolesti tip 1

ŠBT2 - šećerna bolest tip 2

ŠB - šećerna bolest

TIA - tranzitorna ishemična ataka

UAE - izlučivanje albumina u urinu (od engl. *urinary albumin excretion*)

UK - Ujedinjeno Kraljestvo (od engl. *United Kingdom*)

VEGF - vaskularni endotelni faktor rasta (od engl. *vascular endothelial growth factor*)

## 1. UVOD

### 1.1. Šećerna bolest tip 2

#### 1.1.2. Definicija i epidemiologija šećerne bolesti tip 2

Šećerna bolest najčešća je kronična metabolička bolest. Obilježava je poremećaj metabolizma, ugljikohidrata, masti i bjelančevina. Razlikujemo nekoliko tipova šećerne bolesti, a najučestalija je šećerna bolest tipa 2 (ŠBT2) koja je prisutna u oko 90-95 % svih oboljelih bolesnika od šećerne bolesti (ŠB). To je poremećaj s višestrukom etiologijom i najčešće nastaje skupnim djelovanjem različitih genetskih i okolišnih čimbenika (1). ŠBT2 najčešće dijagnosticiramo u srednjoj i starijoj životnoj dobi, zbog čega ju često nazivamo „šećernom bolesti odrasle dobi“. No, posljednjih godina sve više mladih osoba ima dijagnosticiranu ŠBT2. To je povezano sa sve većom pojavom pretilosti, nepravilnom prehranom te manjkom fizičke aktivnosti u dječjoj dobi (22). Glavni čimbenik koji utječe na sam razvoj bolesti u ŠBT2 je neosjetljivost tkiva na djelovanje inzulina, zbog čega je sve veća potreba za inzulinom i lošiji odgovor beta-stanica gušterače koje ne mogu u potpunosti izlučiti odgovarajuću količinu inzulina. Kao rezultat toga dolazi do porasta stvaranja glukoze u jetri i smanjene količine glukoze u tkivima (5). Prema podacima Nacionalnog registra osoba sa ŠB (CroDiab) iz 2021. godine, u Hrvatskoj 327 785 osoba ima postavljenu dijagnozu ŠB, ali ta brojka je puno veća jer bolest ima dug asimptomatski tijek. U Republici Hrvatskoj procjenjuje se da ima više od 400 000 oboljelih od ŠB, odnosno da gotovo svaki deseti stanovnik ima ŠB (3). Postoje značajne razlike u ŠB prema geografskom položaju. Prevalencija je niža u ruralnim područjima, a veća u zemljama koje imaju zapadnjački stil života. Prema spolu nema značajne razlike, a oko 14 milijuna više muškaraca ima dijabetes u odnosu na žene. S porastom dobi raste i prevalencija ŠB. Podaci američkog Centra za kontrolu bolesti pokazuju skoro četverostruko povećanje dijagnosticirane ŠB s 5,5 milijuna osoba u 1980. na 21,1 milijun u 2010. Ovakav rezultat direktno je povezan s porastom prevalencije pretilosti. U svijetu se predviđa da će do 2035. godine prevalencija ŠBT2 porasti sa 392 milijuna (2013.) na 597 milijuna oboljelih (7).



## **1.2. Podjela kroničnih komplikacija šećerne bolesti**

Kronične komplikacije šećerne bolesti s obzirom na tendenciju rasta predstavljaju veliki javnozdravstveni problem. Nastaju kao posljedica dugotrajne neregulirane glikemije. Glavni su uzrok mortaliteta i morbiditeta u osoba sa dijagnozom ŠB. Dobro regulirana glikemija odgađa pojavu kroničnih komplikacija. Kronične komplikacije ŠB dijelimo na vaskularne i nevaskularne komplikacije. Vaskularne komplikacije možemo podijeliti na: mikrovaskularne i makrovaskularne. Mikrovaskularne komplikacije nastaju kao poremećaj na razini mikrocirkulacije. U mikrovaskularne komplikacije ubrajamo: retinopatiju, nefropatiju i neuropatiju. Pojavljuju se uglavnom u mlađoj dobi i lošije su kontrolirane u bolesnika sa ŠBT1. Makrovaskularne komplikacije su češće u ŠBT2, te uključuju koronarnu bolest srca, cerebrovaskularne bolesti i perifernu bolest arterija. Preko 70 % smrti osoba sa ŠBT2 uzrokovane su kardiovaskularnim ili cerebrovaskularnim komplikacijama. U nevaskularne komplikacije ubrajamo promjene na različitim sustavima organa poput promjena na koži, probavnom i koštano-zglobnom sustavu (2,6).

## **1.3. Patofiziologija kroničnih komplikacija šećerne bolesti**

Patofiziologija kroničnih komplikacija vrlo je složena. Osnova cijelog procesa je dugotrajna neregulirana hiperglikemija. Iako točan mehanizam nastanka komplikacija nije u potpunosti poznat, postoji nekoliko teorija o tome kako dugotrajna hiperglikemija djeluje na staničnu funkciju odnosno kako dolazi do oštećenja ciljnih stanica posebice endotelnih stanica i neurona. Nakupljanje krajnjih produkata glikozilacije, sorbitola, diacilglicerola, fruktoza-6-fosfata uzrokuju stvaranje slobodnih kisikovih radikala i reakcije oksidativnog stresa. Kao rezultat njihova djelovanja dolazi do oštećenja DNA i promjene genske ekspresije u stanici. Svi ovi procesi vode u poremećaj građe i funkcije stanice čime se stvaraju idealni preduvjeti za nastanak pojedinih komplikacija (2).

## 1.4. Kronične komplikacije šećerne bolesti tip 2

### 1.4.1. Dijabetička retinopatija

Komplikacije ŠB jedan su od najčešći uzročnik sljepoće i oštećenja vida u svijetu. Kao posljedica dugotrajne neregulirane glikemije dolazi do oštećenja retinalnih krvnih žila i razvoja dijabetičke retinopatije (DR). Procjenjuje se da u svijetu preko 100 milijuna ljudi ima neki oblik DR te samim time ona predstavlja veliki javnozdravstveni problem (12). U SAD-u, DR je vodeći uzrok sljepoće kod pacijenata u dobi od 20 do 64 godine. Štoviše, kod 80 % bolesnika s ŠB duljom od 20 godina najčešća prva komplikacija upravo je DR. Bez obzira na to, pokazalo se da najmanje 90% novih slučajeva ima reverzibilne promjene funkcije retine kada su primijenjene odgovarajuće metode liječenja. (5) Unatoč tome što je češće povezana sa ŠBT1, retinopatiju ima otprilike 20 % bolesnika pri dijagnozi ŠBT2. Retinopatija pripada mikrovaskularnim komplikacijama. Obično se kasno dijagnosticira jer su simptomi u početku oskudni odnosno prvo dolazi do oštećenja perifernog vida koji za vid nije presudan. U uznapredovaloj fazi bolesti dolazi do oštećenja u području makule što je loš prognostički znak (6). Trajanje ŠB najvažniji je rizični čimbenik za nastanak DR. Zanimljivo je da DR se vrlo rijetko pojavljuje prije puberteta čak kod onih osoba kojima je ŠB dijagnosticirana pri rođenju (21). U patogenezi DR ključnu ulogu ima niz biokemijskih reakcija u endotelnim stanicama krvnih žila retine što dovodi do njihove disfunkcionalnosti, poremećaja autoregulacije i vaskularne permeabilnosti te povećane proizvodnje vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) i vazoaktivnih tvari. S obzirom na histološki nalaz i kliničko značenje dijabetičku retinopatiju dijelimo na: proliferativnu i neproliferativnu. Neproliferativna dijabetička retinopatija (NPDR) nastaje zbog povećane permeabilnosti kapilara, te se kao posljedica toga razvijaju se mikroaneurizme, točkasta krvarenja, depoziti proteina, lipida i krvnih stanica što uzrokuje nastanak edema. Proliferativna dijabetička retinopatija (PDR) označava proliferaciju novih krvnih žila, urastanje u staklovinu te razvoj procesa fibroze unutar mrežnice. Glavni čimbenik za razvoj proliferativne DR jest hipoksija (2). Nekoliko studija potvrdile su povezanost između kontrole glikemije i DR kao i učinkovitost smanjenja glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) u pojavi i napredovanju DR. U bolesnika s ŠBT2, rizik od dijabetičkih komplikacija snažno je povezan sa stupnjem metaboličke kontrole glikemije. Svako smanjenje HbA1c od 1 % smanjuje pojavu komplikacija povezanu s dijabetesom za 21 %. Osim toga, adekvatna kontrola krvnog tlaka i koncentracije lipida u krvi znatno utječe na progresiju DR. Multidisciplinarni pristup u liječenju rizičnih čimbenika, posebno metabolička

kontrola i smanjenje krvnoga tlaka te programi adekvatnog probira čine najučinkovitije metode za prevenciju DR (12).

### 1.4.2. Dijabetička nefropatija

Dijabetička nefropatija jedna je od najčešćih mikrovaskularnih komplikacija. Definiramo ju povećanim izlučivanjem albumina u urinu (UAE) u odsutnosti drugih bubrežnih bolesti. Manifestira se u obliku mikroalbuminurije ( $UAE > 20 \mu\text{g}/\text{min}$  i  $\leq 199 \mu\text{g}/\text{min}$ ) i makroalbuminurije ( $UAE \geq 200 \mu\text{g}/\text{min}$ ) (28). Smatra se najčešćim uzročnikom kroničnog oblika bubrežne bolesti (CKD). Nažalost, unatoč brojim prednostima koje sprječavaju razvoj CKD, poput racionalne kontrole glikemije i hemodinamske regulacije, mnogi bolesnici sa ŠB napreduju do krajnje faze bubrežne bolesti koja zahtijeva dijalizu ili transplantaciju (23). Rizik za razvoj dijabetičke nefropatije veći je u bolesnika sa ŠBT1, no zbog visoke prevalencije tip 2 dijabetesa u populaciji dijabetičara, broj komplikacija vezanih za dijabetičku nefropatiju veći je kod ŠBT2. Prosječna dob osobe sa šećernom bolesti tip 2 u kojem se dijagnosticira kronična bubrežna bolest kao posljedica dijabetičke nefropatije jest 60 godina. Najvažniji rizični čimbenici za razvoj dijabetičke nefropatije su: hiperglikemija, hipertenzija, dislipidemija, pušenje te genetska predispozicija (10). Rani znakovi dijabetičke nefropatije prezentiraju se u obliku mikroalbuminurije te postupnim padom brzine glomerularne filtracije (eGRF). Točan uzrok dijabetičke nefropatije ostaje nepoznat, ali inzulinska rezistencija, genetika, hiperglikemija i autoimuni proces mogu biti potencijalni uzroci (11). Zanimljivo je da osobe sa ŠBT2 i dijabetičkom nefropatijom imaju povećan rizik od razvoja i drugih komplikacija poput bubrežno-retinalnog sindroma (26). Nefropatija se kod bolesnika sa ŠBT2 razlikuje od bolesnika sa ŠBT1 po nekoliko načina: mikroalbuminurija ili makroalbuminurija može biti prisutna već u trenutku dijagnoze zbog dugotrajnog asimptomatskog perioda, prisutnost hipertenzije češće komplicira mikroalbuminuriju i makroalbuminuriju, mikroalbuminurija je manje prediktivna za progresiju makroalbuminurije (2). Za sprječavanje pojave i napredovanja dijabetičke nefropatije vrlo je važan multidisciplinarni pristup koji uključuje: smanjenje kardiovaskularnog rizika, kontrolu glikemije ( $HbA1c < 6.5\%$ ), krvnog tlaka ( $< 130/80\text{mmHg}$ ), inhibiciju renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS) te primjenu lijekova za sniženje lipida u krvi (24).

### 1.4.3. Dijabetička neuropatija

Dijabetička neuropatija (DN) je komplikacija šećerne bolesti koja zahvaća više od 50 % starijih osoba sa dijagnozom šećerne bolesti tip 1 i tip 2. Prema klasifikaciji dijelimo ju na perifernu i autonomnu. Periferna se DN, ukoliko zahvaća više živaca, naziva polineuropatija ili ako zahvaća jedan živac, mononeuropatija. Perifernu polineuropatiju dijelimo još na distalnu simetričnu senzomotornu (DSPN) te proksimalnu motornu polineuropatiju (PMPN) (2). DN češće uzrokuje hospitalizaciju u odnosu na druge komplikacije, a osim toga najčešći je uzročnik netraumatske amputacije (13). Procjenjuje se da 60 do 75 % osoba sa ŠB kao posljedicu neregulirane glikemije ima simptome oštećenja perifernog živčanog sustava. DSPN se najčešće javlja u tipu 2 šećerne bolesti, ali važno je napomenuti da se također može pojaviti i u stanju predijabetesa. Prema dobi, najčešće se javlja između 46 i 60 godine. U trenutku postavljanja dijagnoze do 15 % osoba sa ŠBT2 ima DSPN, a do 50 % nakon 10 godina. Autonomna dijabetička neuropatija (ADN) nastaje kao posljedica oštećenja simpatičkog i parasimpatičkog živčanog sustava sa simptomima na različitim sustavima organa poput: smanjenog motiliteta probavnog sustava, tahikardije, ortostatske hipotenzije, erektilne disfunkcije itd. (14). PMPN se češće javlja kod osoba sa ŠBT2 uslijed promjena na motornim živčanim vlaknima koja inerviraju mišiće donjih udova i zdjelice, a rjeđe gornjih udova i ramena. Patogenetski mehanizam DN nije u potpunosti poznat, no zna se da je kronična hiperglikemija glavni čimbenik rizika za njezin nastanak. Kao posljedica hiperglikemije dolazi do aksonske degeneracije, zadebljanja bazalne membrane Schwannovih stanica i intraneuralnih kapilara te do segmentalne demijelinizacije (2,13). U kliničkoj slici dominiraju simptomi poput slabosti, utrnulosti i boli. Senzorni ispadi su češći u odnosu na motoričke. Bolest obično počinje simetrično od distalnih prema proksimalnim dijelovima ekstremiteta (15). Dijagnoza DN temelji se na anamnestičkim podacima, fizikalnom pregledu koji uključuje procjenu mišićne snage, osjet trnaca, položaja zgloba, dodira i temperature. Također za dijagnozu je vrlo važna elektrofiziološka obrada. U liječenju je najvažnija prevencija odnosno dobra kontrola vrijednosti glukoze, krvnog tlaka, izbjegavanje alkoholnih pića. Bolesnicima se preporučuje uzimati vitamine B skupine u svrhu neuroprotekcije, a za bolne parastezije mogu pomoći triciklički antidepresivi i antikonvulzivi poput gabapentina i fenitoina (13).

#### 1.4.4. Makroangiopatske komplikacije

U bolesnika sa ŠB kao i u općoj populaciji, najčešći uzrok mortaliteta jesu aterosklerotske srčano-žilne bolesti, no rizik za njihov nastanak veći je u osoba sa ŠB. Hiperglikemija dovodi do aktivacije slobodnih kisikovih radikala, što pokreće unutar stanice molekularni signalizacijski put. Kao rezultat tih procesa nastaje protrombotično stanje i povećanje upalnih medijatora koji pospješuju aterosklerotske promjene i razvoj makrovaskularnih komplikacija. Koronarna bolest srca, cerebrovaskularna bolest i periferna vaskularna bolest češće su u bolesnika sa dijabetesom u odnosu na opću populaciju (16).

Najčešći oblici KVB kod osoba sa ŠBT2 su: ishemijska bolest srca, angina pektoris i srčane aritmije. Rizik za nastanak koronarne bolesti srca značajno je veći u osoba sa dijagnozom šećerne bolesti. Također, osobe koje u anamnezi imaju preboljeni infarkt miokarda bez dijabetesa imaju jednak rizik za razvoj koronarne bolesti kao i osobe sa tipom 2 šećerne bolesti. Velik problem u dijagnostici predstavlja i autonomna neuropatija zbog čega bolesnici sa šećernom bolesti imaju smanjenu percepciju visceralne boli te kao posljedica toga kardijalna ishemija često ostaje neprepoznata (6). Čimbenici rizika za kardiovaskularne bolesti (KVB) u osoba sa ŠBT2 uključuju: hipertenziju, hiperkolesterolemiju i pušenje. Prisutnost jednog od navedenih čimbenika rizika dovodi do lošijeg ishoda kod bolesnika sa ŠBT2 (26).

U prospektivnoj studiji o ŠBT2 provedenoj u Ujedinjenom Kraljevstvu dokazano je kako se kontroliranjem čimbenika rizika (LDL kolesterol, sistolički tlak, pušenje, hiperglikemija) značajno smanjuje kardiovaskularni rizik u bolesnika sa ŠBT2 (17).

Osim koronarne bolesti srca, ŠB je važan rizični čimbenik i za razvoj cerebrovaskularne bolesti. U cerebrovaskularne bolesti koje nastaju kao komplikacija ŠB pripadaju: cerebrovaskularni inzult (CVI), tranzitorna ishemična ataka (TIA) i stenoza karotidnih arterija. Najčešći tip CVI koji nastaje u osoba sa ŠBT2 je ishemijski moždani udar. Epidemiološke studije su pokazale da osobe sa ŠBT2 imaju 2 do 5 puta veći rizika za razvoj ishemijskog moždanog udara. TIA je prolazna stenoza cerebralnih krvnih žila odnosno predstavlja upozoravajući čimbenik za razvoj CVI. Procjenjuje se da 20-40 % osoba sa ŠBT2 ima aterosklerotski promijenjene cerebralne krvne žile (18). Također rizik od demencije, recidiva i smrtnosti od moždanog udara veća je u osoba sa ŠB (30).

Periferna vaskularna bolest (PVD od engl. *peripheral vascular disease*) vrlo je česta makrovaskularna komplikacija. Istraživanja su pokazala da osobe sa ŠB, starije od 65 godina imaju 2 puta veći rizik za razvoj PVD-a i 2,5 puta veći rizik za razvoj intermitentnih klaudikacija. Zlatni standard za dijagnozu PVD-a je AB-indeks (*Ankle-Brachial Index*), a predstavlja omjer arterijskih tlakova na razini gležnja i u brahijalnoj arteriji. Vrijednosti AB-indeksa  $> 0,9$  specifične su za arterijsku stenozu i dijagnostički pokazatelj PVD-a (16). Patogenetski gledano, PVD većinom utječe na infrapoplitalne arterije te može izazvati više oštećenja u malim nego u velikim žilama u bolesnika sa ŠBT2 (4).

#### 1.4.5. Dijabetičko stopalo

Dijabetičko stopalo predstavlja vrlo složenu komplikaciju ŠB koja izrazito utječe na kvalitetu života samog bolesnika i iziskuje velike troškove liječenja (14). Nastaje kao posljedica obično beznačajne traume, a karakterizira je sporo cijeljenje plantarnih ulceracija. Osnovni čimbenici koji utječu na razvoj DS-a su: senzomotorna i autonomna neuropatija, oslabljen imunološki odgovor i hipoperfuzija kože i mišića stopala (2). Pojava ulkusa na stopalu rezultat je loše regulirane glikemije, osnovne neuropatije, periferne vaskularne bolesti ili nedovoljne njege stopala. Ulkusi općenito nastaju na mjestima gdje se stopalo susreće sa ponavljajućim traumama i osjećajem pritiska. Također, razvijeni ulkusi uzrokuju nastanak osteomijelitisa stopala i amputacije donjih ekstremiteta. Ulkusi se mogu javiti u bilo kojoj dobi, ali se najčešće javljaju iznad 45. godine života (19). Globalna prevalencija za razvoj DS iznosi od 3,1 do 11,8 %, te je viša u bolesnika sa ŠBT2 u odnosu na bolesnike sa ŠBT1. Dobro regulirana ŠB ( $HbA1c < 7\%$ ) smanjuje rizik od amputacije stopala za 35 % (14). Procjenjuje se da između 0,03 % i 1,5 % pacijenata s dijabetičkim stopalom zahtijeva amputaciju. Fizikalni pregled stopala stoga je vrlo važan za ranu dijagnozu bolesti. Probir na perifernu neuropatiju i perifernu vaskularnu bolest može uvelike pomoći u procjeni rizika od nastanka dijabetičkog stopala (29). Prisutnost infekcije je česta jer dijabetičko stopalo predstavlja vrlo pogodan ulazni put za patogene. Infekcije se moraju brzo dijagnosticirati i adekvatno liječiti jer visoka razina bakterija usporava odnosno sprječava adekvatno cijeljenje rane. Postoje nekoliko klasifikacija za kategorizaciju dijabetičkog ulkusa na stopalu, a najčešće se upotrebljava ona po Wagneru. Otkrivanje čimbenika rizika i edukacija bolesnika najvažnija je za prevenciju ulkusa i amputacija. Pravilna procjena ulkusa i adekvatno liječenje osigurava bolju prognozu (20).

#### 1.4.6. Ostale komplikacije

Promjene uzrokovane nereguliranom glikemijom mogu se očitovati na svim sustavima organa, pa tako bolesnici sa ŠB često imaju poremećaj gastrointestinalnog, genitourinarnog i koštano-zglobnog sustava. Najčešći poremećaji u osoba sa ŠB vezani uz GI sustav su dijabetička gastropareza i promjene motiliteta tankog i debelog crijeva. Ove komplikacije najčešće nastaju kao posljedica autonomne neuropatije. Eretilna disfunkcija i dijabetička cistopatija također se javljaju kao posljedica neuropatije u kombinaciji sa drugim rizičnim čimbenicima. Uslijed glikozilacije proteina vezivnog tkiva osobe sa ŠB imaju veći rizik za razvoj sindroma karpalnog tunela, sindroma smrznutog ramena te Dupuytrenove kontrakture (2). Infekcije također predstavljaju veliki problem osoba sa ŠB. Hiperglikemija narušava funkcionalnost neutrofila, antioksidativnog sustava i humoralnog imunološkog odgovora. U skladu s time osobe sa ŠB imaju veći rizik od uobičajenih i rijetkih infekcija. Također, studije su pokazale da smrtnost od infekcija je veća u osoba sa ŠB u usporedbi s onima bez dijabetesa (25).

## **2. CILJEVI**

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. odrediti učestalost komplikacija tipa 2 šećerne bolesti u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti oba spola u Domu zdravlja Osječko-baranjske županije
2. ispitati postoji li razlika u komplikacijama obzirom na dob, spol i trajanje šećerne bolesti



### **3. ISPITANICI I METODE**

#### **3.1.Ustroj istraživanja**

Provedeno istraživanje bilo je presječnog tipa s povijesnim podacima. Provedeno je u Domu zdravlja Osječko-baranjske županije, u ambulantama obiteljske medicine. Odabrani su bolesnici koji su se liječili u Domu zdravlja Osječko-baranjske županije od rujna 2021. do veljače 2022. godine. U istraživanje su uključeni ispitanici oba spola s dijagnozom šećerne bolesti tipa 2. Ukupno je u istraživanje uključeno 78 ispitanika. Navedenim odabirom ispitanika te veličinom samog uzorka osigurala se reprezentativnost uzorka i objektivni rezultati istraživanja za ispitivanu populaciju.

#### **3.2.Ispitanici**

Svi ispitanici uključeni u istraživanje boluju od šećerne bolesti tipa 2. Uključeni su ispitanici oba spola, a koji su se liječili u Domu zdravlja Osječko-baranjske županije od rujna 2021. do veljače 2022. Ukupno je u istraživanje uključeno 78 ispitanika, 34 muškaraca i 44 žene.

#### **3.3.Metode**

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Doma zdravlja Osječko-baranjske županije i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Osijek, Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku. Identitet ispitanika bio je zaštićen.

Uvidom u medicinsku dokumentaciju prikupljeni su sljedeći podaci: demografski podaci (spol, dob), trajanje ŠB, pridružene komplikacije ŠB (ukoliko ih bolesnik ima), vrsta terapije za šećernu bolest te vrijednosti HbA1c (%).

Iz prikupljenih podataka ispitalo se postoji li razlika u komplikacijama prema dobi, spolu te trajanju šećerne bolesti.

### 3.4. Statističke metode

Kategorijski podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategorijskim podacima testirane su  $\chi^2$  testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Zbog raspodjele kontinuiranih varijabli koje ne slijede normalnu razdiobu kontinuirani podaci opisani su medijanom i interkvartilnim rasponom. Razlike numeričkih varijabli između dvije nezavisne skupine testirane su Mann Whitneyevim U testom (uz 95% interval pouzdanosti razlike medijana). Sve  $P$  vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.026 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022) i SPSS ver. 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver. 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 78 bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2, od kojih su 34 (43,6 %) muškarca, a 44 (56,4 %) su žene.

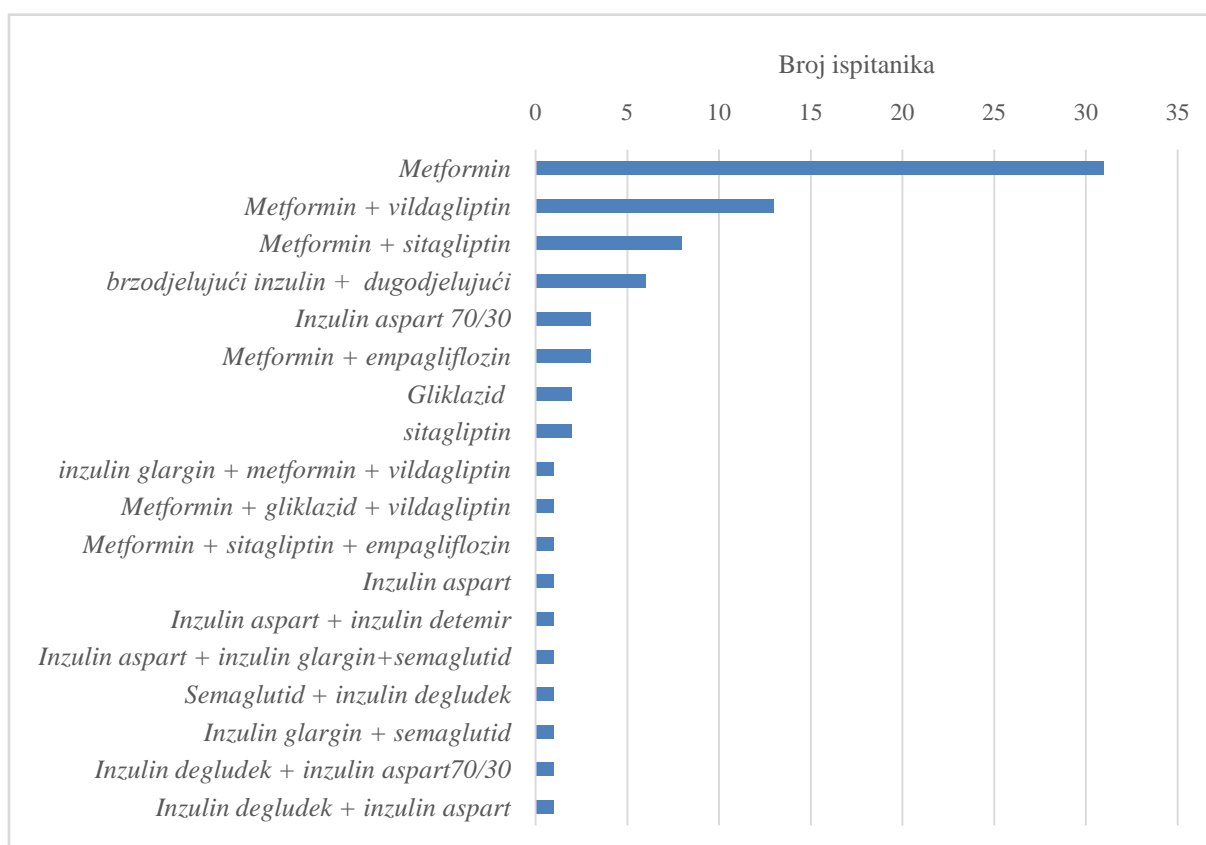
Medijan dobi ispitanika je 71 godina u rasponu od 21 do najviše 92 godine, a trajanja šećerne bolesti medijana 8 godina u rasponu od 1 do 46 godina.

Prisutne mikrovaskularne komplikacije ima 31 (39,7 %) ispitanik, a kod 21 (26,9 %) ispitanika bilježe se makrovaskularne komplikacije. Kod 26 ispitanika (33,3 %) sa ŠBT2 nije dijagnosticirana niti jedna komplikacija (Tablica 1).

Tablica 1. Karakteristike ispitivane skupine: dob, trajanje šećerne bolesti i komplikacije

|  |        | Medijan<br>(interkvartilni raspon) | Minimum –<br>maksimum |
|--|--------|------------------------------------|-----------------------|
| Dob ispitanika (godine)  |        | 71 (59 - 78)                       | 21 - 92               |
| Trajanje bolesti (godine)  |        | 8 (4 - 15)                         | 1 - 46                |
| Glikolizirani hemoglobin HbA1c   |        | 6,95 (6,3 – 7,9)                   | 5,1 – 10,8            |
| Trajanje komplikacija (godine od kada je prvi puta postavljena dijagnoza komplikacije) |        |                                    |                       |
| Retinopatija   | n = 21 | 5 (2,5 - 9)                        | 1 – 13                |
| Neuropatija  | n = 13 | 5 (2 - 8)                          | 1 – 10                |
| Nefropatija  | n = 7  | 3 (2 - 5)                          | 1 – 10                |
| Cerebrovaskularni inzult   | n = 8  | 6 (4 - 7,8)                        | 1 – 14                |
| Ishemijska bolest srca   | n = 8  | 5 (2,3 - 10,8)                     | 2 – 15                |
| Periferna vaskularna bolest  | n = 4  | 8 (3,5 - 9,5)                      | 2 – 10                |

Inzulinsku terapiju prima 26,9 % ispitanika, dok je 73,1 % na terapiji oralnim antidijabeticima. Najučestalija terapija je metformin, kod 39,7 % ispitanika te kombinacija metformina s vildagliptinom u 16,7 % ispitanika te metformina sa sitagliptinom kod 10,3 % ispitanika (Slika 1).



Slika 1. Raspodjela ispitanika obzirom na terapiju za tip 2 šećerne bolesti

Bolesnici na terapiji kombinacijom bazalnog inzulina i oralnim hipoglikemicima značajnije češće imaju retinopatiju (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,001$ ) i neuropatiju (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,04$ ). Isto tako kod bolesnika s peroralnom dvojnou terapijom značajnije je više nefropatije (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,02$ ), dok je kod intenzivirane inzulinske terapije značajnije češće zastupljena periferna vaskularna bolest (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,03$ ) (Tablica 2).

Tablica 2. Razlike u pojavi komplikacija obzirom na terapiju u ispitanika s tipom 2 šećerne bolesti

|                             | Broj (%) bolesnika |                 |                 |  |                             | Ukupno    | $P^*$        |
|-----------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|--|-----------------------------|-----------|--------------|
|                             | Monoterapija       | Dvojna terapija | Trojna terapija | Bazalni inzulini+ oralni hipoglikemici | Intenzivirana inzulinska th |           |              |
| Retinopatija                | 4 (12)             | 3 / 16          | 1 / 8           | 7 / 10                                 | 6 / 11                      | 21 (26,9) | <b>0,001</b> |
| Neuropatija                 | 3 (9)              | 3 / 16          | 0               | 5 / 10                                 | 2 / 11                      | 13 (16,7) | <b>0,04</b>  |
| Nefropatija                 | 0                  | 4 / 16          | 0               | 1 / 10                                 | 2 / 11                      | 7 (9)     | <b>0,02</b>  |
| Cerebrovaskularni inzult    | 2 (6)              | 1 / 16          | 1 / 8           | 2 / 10                                 | 2 / 11                      | 8 (10,3)  | 0,44         |
| Ishemijska bolest srca      | 3 (9)              | 0               | 3 / 8           | 2 / 10                                 | 0                           | 8 (10,3)  | <b>0,03</b>  |
| Periferna vaskularna bolest | 0                  | 1 / 16          | 0               | 1 / 10                                 | 2 / 11                      | 4 (5,1)   | 0,08         |

\*Fisherov egzaktni test

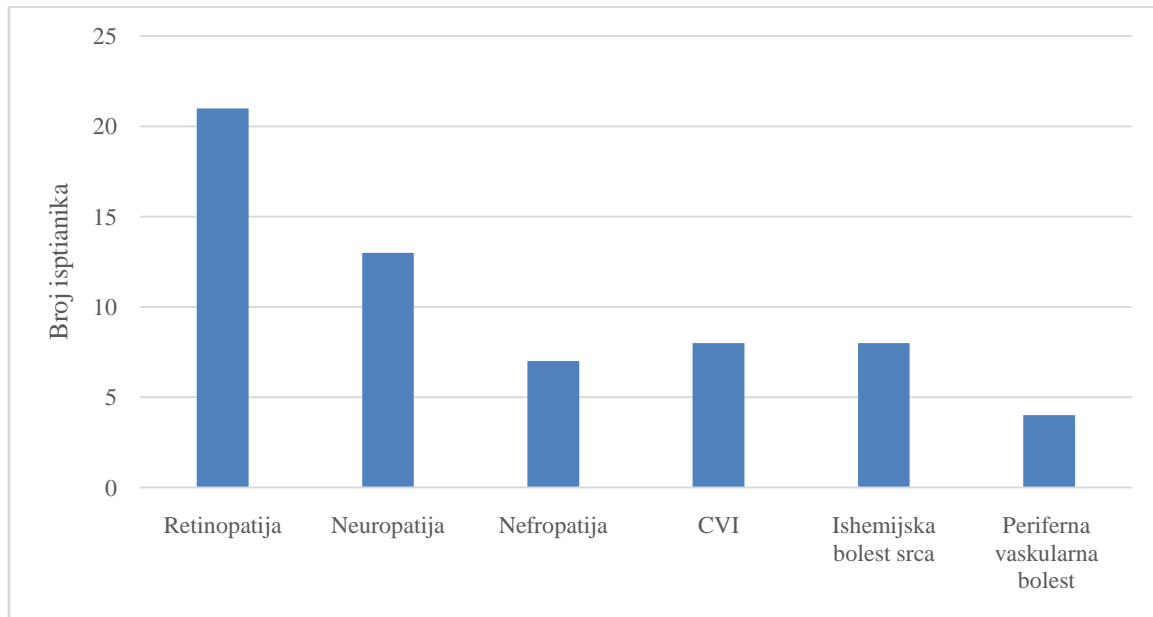
Bolesnici čije su vrijednosti HbA1c više od 7,5%, značajnije češće imaju retinopatiju (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,002$ ), neuropatiju (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,03$ ) i ishemijsku bolest srca (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,02$ ) (Tablica 3).

Tablica 3. Razlike u pojavi komplikacija obzirom na vrijednosti HbA1c

|                                | Broj (%) bolesnika prema vrijednostima HbA1c |         |         |          | Ukupno  | $P^*$        |
|--------------------------------|--|---------|---------|----------|---------|--------------|
|                                | do 7   | 7 – 7,5 | 7,5 - 8 | 8 i više |         |              |
| Retinopatija                   | 4 (10)                                       | 3 / 12  | 5 / 9   | 9 / 18   | 21 (27) | <b>0,002</b> |
| Neuropatija                    | 5 (13)                                       | 0       | 1 / 9   | 7 / 18   | 13 (17) | <b>0,03</b>  |
| Nefropatija                    | 3 (8)  | 0       | 0       | 4 / 18   | 7 (9)   | 0,18         |
| Cerebrovaskularni<br>inzult    | 4 (10)                                       | 0       | 1 / 9   | 3 / 18   | 8 (10)  | 0,55         |
| Ishemijska bolest<br>srca      | 3 (8)  | 0       | 4 / 9   | 1 / 18   | 8 (10)  | <b>0,02</b>  |
| Periferna<br>vaskularna bolest | 1 (3)  | 1 / 12  | 1 / 9   | 1 / 18   | 4 (5)   | 0,36         |

\*Fisherov egzaktni test

Prema vrsti komplikacija koju su razvile osobe sa ŠBT2, najučestalija je dijabetička retinopatija kod 26,9 % ispitanika. Dijabetičku neuropatiju ima 16,7 % ispitanika, dok 9 % ima dijagnosticiranu dijabetičku nefropatiju. Od makrovaskularnih komplikacija 10,3 % ispitanika ima cerebrovaskularnu bolest. Ishemijsku bolest srca je razvilo je 10,3 % ispitanika, a 5,1 % ispitanika ima dijagnosticiranu perifernu vaskularnu bolest (Slika 2).



Slika 2. Raspodjela ispitanika prema vrsti komplikacija

Analizom razlike u pojavnosti mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija ovisno o spolu ispitanika nije pronađena statistički značajna razlika (Tablica 4).

Tablica 4. Razlike u pojavnosti mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija obzirom na spol

|                              | Broj (%) ispitanika |         |         | <i>P</i> * |
|------------------------------|---------------------|---------|---------|------------|
|                              | Muškarci            | Žene    | Ukupno  |            |
| Mikrovaskularne komplikacije |                     |         |         |            |
| Da                           | 12 (35)             | 19 (43) | 31 (40) | 0,48       |
| Ne                           | 22 (65)             | 25 (57) | 47 (60) |            |
| Makrovaskularne komplikacije |                     |         |         |            |
| Da                           | 11 (32)             | 10 (23) | 21 (27) | 0,34       |
| Ne                           | 23 (68)             | 34 (77) | 57 (73) |            |

\* $\chi^2$  test



U ispitanica ženskoga spola pojavnost neuropatije kao komplikacije, statistički je značajnije češća u odnosu na ispitanike muškoga spola ( $\chi^2$  test,  $P = 0,004$ ) dok u pojavnosti ostalih komplikacija nema značajne razlike obzirom na spol ispitanika (Tablica 5).

Tablica 5. Razlike u pojavnosti komplikacija tipa 2 šećerne bolesti obzirom na spol

|                             | Broj (%) ispitanika |         |         | $P^*$               |
|-----------------------------|---------------------|---------|---------|---------------------|
|                             | Muškarci            | Žene    | Ukupno  |                     |
| Retinopatija                | 8 (24)              | 13 (30) | 21 (27) | 0,55                |
| Neuropatija                 | 1 (2,9)             | 12 (27) | 13 (17) | <b>0,004</b>        |
| Nefropatija                 | 4 (12)              | 3 (7)   | 7 (9)   | 0,45 <sup>†</sup>   |
| Cerebrovaskularni inzult    | 6 (18)              | 2 (5)   | 8 (10)  | 0,07 <sup>†</sup>   |
| Ishemijska bolest srca      | 4 (12)              | 4 (9)   | 8 (10)  | 0,72                |
| Periferna vaskularna bolest | 2 (6)               | 2 (5)   | 4 (5)   | > 0,99 <sup>†</sup> |

\* $\chi^2$  test; <sup>†</sup>Fisherov egzakti test

Ispitanici s mikrovaskularnim komplikacijama su značajno stariji (Mann Whitney U test,  $P = 0,04$ ), medijana dobi 74 godine (interkvartilnog raspona od 65 – 79 godina) u odnosu na one koji nemaju mikrovaskularne komplikacije.

Trajanje bolesti značajno je dulje kod ispitanika s mikrovaskularnim komplikacijama, medijana 12 godina (interkvartilnog raspona od 6 – 16 godina) od onih ispitanika koji nemaju mikrovaskularne komplikacije (Mann Whitney U test,  $P = 0,02$ ) (Tablica 6).

Tablica 6. Razlike u dobi ispitanika i trajanju tipa 2 šećerne bolesti obzirom na pojavnost mikrovaskularnih komplikacija

|  | Medijan (IQR)<br>prema <b>mikrovaskularnim<br/>komplikacijama</b> |              | Razlika | 95% raspon<br>pouzdanosti (CI) |    | <i>P</i> *  |
|--|---|--------------|---------|--------------------------------|----|-------------|
|  | Ima   | Nema         |         | Od                             | Do |             |
| Dob ispitanika<br>(godine)                             | 74 (65 – 79)  | 65 (57 – 78) | -6      | -12                            | 0  | <b>0,04</b> |
| Trajanje bolesti<br>(godine)                           | 12 (6 – 16)   | 7 (3 – 11)   | -4      | -7                             | -1 | <b>0,02</b> |
| Vrijeme od<br>dijagnoze do<br>komplikacija<br>(godine) | 6 (2 – 11)  | 2 (1 – 6)    | -2      | -9                             | 1  | 0,22        |

IQR – interkvartilni raspon; \*Mann Whitney U test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

U slučaju pojavnosti makrovaskularnih komplikacija, nema značajnih razlika u dobi ispitanika, dok ispitanici s makrovaskularnim komplikacijama imaju značajno dulje trajanje bolesti, medijana 13 godina (interkvartilnog raspona od 6 – 19 godina) u odnosu na ispitanike koji nemaju makrovaskularne komplikacije (Tablica 7).

Tablica 7. Razlike u dobi ispitanika i trajanju tipa 2 šećerne bolesti obzirom na pojavnost makrovaskularnih komplikacija

|  | Medijan (IQR)<br>prema <b>makrovaskularnim<br/>komplikacijama</b> |              | Razlika | 95% raspon<br>pouzdanosti (CI) |    | P*           |
|--|---|--------------|---------|--------------------------------|----|--------------|
|  | Ima   | Nema         |         | Od                             | Do |              |
| Dob ispitanika<br>(godine)                             | 76 (65 – 79)  | 68 (58 – 78) | -5      | -12                            | 1  | 0,09         |
| Trajanje bolesti<br>(godine)                           | 13 (6 – 19)   | 7 (3 – 11)   | -5      | -10                            | -1 | <b>0,007</b> |
| Vrijeme od<br>dijagnoze do<br>komplikacija<br>(godine) | 4 (1 – 9)   | 5 (2 – 11)   | 1       | -4                             | 4  | 0,59         |

IQR – interkvartilni raspon; \*Mann Whitney U test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

Učinimo li analizu pojedinačno, po vrsti komplikacije, vidimo da su retinopatija i cerebrovaskularni inzult (CVI) povezani s trajanjem bolesti pa tako ispitanici koji imaju retinopatiju (Mann Whitney U test,  $P = 0,002$ ) ili cerebrovaskularni inzult (Mann Whitney U test,  $P = 0,04$ ) imaju i značajnije dulje trajanje bolesti, dok u ostalim vrstama komplikacija nisu pronađene značajne razlike u odnosu na pojavnost komplikacija (Tablica 8).

Tablica 8. Razlike u dobi, trajanju bolesti i vremenu od postavljanja dijagnoze tipa 2 šećerne bolesti do dijagnoze komplikacija s obzirom na pojavnost pojedinih komplikacija

|                                    | Medijan (IQR) |              | Razlika | 95% raspon pouzdanosti (CI) |    | P*           |
|------------------------------------|---------------|--------------|---------|-----------------------------|----|--------------|
|                                    | Ima           | Nema         |         | Od                          | Do |              |
| <b>Retinopatija</b>                |               |              |         |                             |    |              |
| Dob ispitanika                     | 66 (58 – 78)  | 73 (65 – 79) | 5       | -1                          | 11 | 0,12         |
| Trajanje bolesti                   | 7 (3 – 11)    | 13 (8 – 18)  | 6       | 2                           | 9  | <b>0,002</b> |
| Vrijeme od dg do komplikacije      | 3 (1 – 6)     | 7 (2 – 11)   | 2       | -1                          | 7  | 0,12         |
| <b>Neuropatija</b>                 |               |              |         |                             |    |              |
| Dob ispitanika                     | 69 (59 – 78)  | 78 (61 – 83) | 5       | -2                          | 13 | 0,12         |
| Trajanje bolesti                   | 8 (3 – 13)    | 14 (6 – 17)  | 3       | -1                          | 8  | 0,12         |
| Vrijeme od dg do komplikacije      | 5 (1 – 8)     | 6 (2 – 11)   | 1       | -3                          | 5  | 0,51         |
| <b>Nefropatija</b>                 |               |              |         |                             |    |              |
| Dob ispitanika                     | 69 (59 – 78)  | 77 (62 – 80) | 3       | -5                          | 14 | 0,45         |
| Trajanje bolesti                   | 8 (3 – 15)    | 8 (7 – 15)   | 3       | -3                          | 7  | 0,34         |
| Vrijeme od dg do komplikacije      | 4 (2 – 10)    | 6 (2 – 10)   | 0       | -4                          | 6  | 0,79         |
| <b>Cerebrovaskularni inzult</b>    |               |              |         |                             |    |              |
| Dob ispitanika                     | 70 (59 – 78)  | 73 (64 – 78) | 1       | -7                          | 11 | 0,80         |
| Trajanje bolesti                   | 8 (3 – 13)    | 14 (10 – 16) | 5       | 0                           | 10 | <b>0,04</b>  |
| Vrijeme od dg do komplikacije      | 6 (2 – 11)    | 2 (1 – 6)    | -2      | -8                          | 0  | 0,10         |
| <b>Ishemijska bolest srca</b>      |               |              |         |                             |    |              |
| Dob ispitanika                     | 70 (59 – 78)  | 74 (63 – 78) | 2       | -6                          | 12 | 0,76         |
| Trajanje bolesti                   | 8 (4 – 14)    | 12 (10 – 16) | 4       | -1                          | 9  | 0,11         |
| Vrijeme od dg do komplikacije      | 5 (2 – 11)    | 4 (1 – 8)    | -2      | -7                          | 2  | 0,33         |
| <b>Periferna vaskularna bolest</b> |               |              |         |                             |    |              |
| Dob ispitanika                     | 70 (59 – 78)  | 79 (70 – 82) | 7       | -                           | -  | 0,19         |
| Trajanje bolesti                   | 8 (4 – 14)    | 20 (9 – 34)  | 11      | -                           | -  | 0,10         |
| Vrijeme od dg do komplikacije      | 5 (2 – 10)    | 3 (3 – 3)    | 1       | -                           | -  | 0,76         |

IQR – interkvartilni raspon; \*Mann Whitney U test (Hodges-Lehmannova razlika medijana)

## 5. RASPRAVA

Šećerna bolest tip 2 s obzirom na njezinu učestalost poprima razmjere epidemijske bolesti te predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Njezino djelovanje može utjecati na različite organske sustave i s vremenom dovesti do pojave ozbiljnih komplikacija. Prethodne studije o prevalenciji vaskularnih komplikacija tipa 2 šećerne bolesti uvelike variraju, stoga je za bolje razumijevanje važno procijeniti učestalost komplikacija jer ćemo tako znati ključne informacije važne za strategiju njihovih prevencija (35). U istraživanju koje je provedeno sudjelovalo je 78 bolesnika sa dijagnozom tipa 2 šećerne bolesti i to 43,6 % muškaraca i 56,4 % žena. Najstariji ispitanik ima 92 godine dok najmlađi ispitanik ima 21 godinu, prema tome medijan dobi jest 71 godinu. S obzirom da su vaskularne komplikacije najčešće prisutne u šećernoj bolesti, ispitanici su podijeljeni prema prisutnosti mikrovaskularnih odnosno makrovaskularnih komplikacija. U rezultatima je vidljivo kako je kod 66,7 % ispitanika dijagnosticirana barem jedna od komplikacija tipa 2 šećerne bolesti, dok kod preostalih ispitanika nije dijagnosticirana niti jedna od komplikacija. U Studiji provedenoj u Nacionalnoj bolnici Colombu na Šri Lanci 84,4 % ispitanika sa dijagnozom ŠBT2 imalo je barem jednu vaskularnu komplikaciju (27). Visoka prevalencija nedijagnosticiranih komplikacija 33,3 % u ovom istraživanju može biti posljedica nedovoljne kontrole ispitanika odnosno neodlaska na redovne specijalističke preglede upućene od liječnika obiteljske medicine, ali i moguće adekvatne regulacije faktora rizika.

Mikrovaskularne komplikacije ima 31 (39,7 %) ispitanik, a kod 21 (26,9 %) ispitanika bilježe se makrovaskularne komplikacije. Rezultati drugih multinacionalnih istraživanja pokazuju da se mikrovaskularne komplikacije javljaju kod 53,5 % odnosno makrovaskularne kod 27,2 % (31). Usporedimo li te rezultate s ovim istraživanjem vidimo da je prevalencija mikrovaskularnih komplikacija nešto manja, dok su slični rezultati dobiveni za makrovaskularne komplikacije.

Iz navedenog istraživanja prema vrsti komplikacija u većem broju slučajeva se pojavljuju mikrovaskularne u odnosu na makrovaskularne. Najčešća mikrovaskularna komplikacija je dijabetička retinopatija koja se javlja u 26,9 % ispitanika. Od ostalih mikrovaskularnih komplikacija dijabetičku neuropatiju ima 16,7 %, a dijabetičku nefropatiju 9 % ispitanika. Prema istraživanju provedenom u Kini, o prisutnosti kroničnih komplikacija, kod osoba sa

tipom 2 šećerne bolesti prevalencija retinopatije, nefropatije i neuropatije bila je 14,8 %, 10,7 % i 17,8 %, dakle dijabetička retinopatija u naših je bolesnika bila značajnije češće (33).

Od makrovaskularnih komplikacija 10,3 % ispitanika ima ishemijsku bolest srca. Također cerebrovaskularni inzult ima 10,3 % ispitanika, dok je tek 5,1 % ispitanika razvilo perifernu vaskularnu bolest. Prema CroDiab registru, u Republici Hrvatskoj oko 5 % osoba sa ŠB imalo je ishemijsku bolest srca, dok je gotovo 7 % osoba sa ŠB imalo cerebrovaskularni inzult (CVI) (14). Prevalencija periferne vaskularne bolesti u osoba sa tipom 2 šećerne bolesti iznosi preko 20 % u dobi iznad 40 godina, a nakon 50 godine povećava se na 30 %. Također prema Framinghamskoj studiji rizik od razvoja periferne vaskularne bolesti kod osoba sa tipom 2 šećerne bolesti veći je 2,6 puta u odnosu na osobe bez tipa 2 šećerne bolesti (14). Usporedimo li te podatke sa našim istraživanjem uočavamo kako je prevalencija periferne vaskularne bolesti značajnije manje u naših ispitanika. Takav rezultat pripisujemo lošoj dijagnostici odnosno malom broju ispitanika sa tipom 2 šećerne bolesti koji su upućeni na određivanje AB-indeksa (od engl. *ankle-brachial index*), test probira na perifernu vaskularnu bolest. Preporuke za probir PVD kod nas usklađene su sa smjernicama *American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)* koje predlažu da se osobama sa šećernom bolesti u dobi od 50 do 64 godine ili < 50 godina i s najmanje jednim čimbenikom rizika za razvoj ateroskleroze odrede vrijednosti AB - indeksa (34).

Terapija za tip 2 šećerne bolesti vrlo je složena i vrlo često obuhvaća kombinaciju više lijekova. U istraživanju koje je provedeno 26,9 % ispitanika bilo je na inzulinskoj terapiji, dok je 73,1 % ispitanika u terapiji koristilo neki od oralnih antidijabetika. Najčešća terapijska opcija koju su ispitanici uzimali jest metformin (39,7 % ispitanika) te kombinacija metformina i vildagliptina (16,7 % ispitanika) kao i kombinacija metformina i sitagliptina (10,3 % ispitanika). Prema preporukama Američke administracije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*) svaki novi lijek za liječenje šećerne bolesti mora imati dokaz neinferiornosti s obzirom na srčano-žilne komplikacije u usporedbi sa uobičajnom standardnom terapijom. Metformin se pokazao sigurnim, čak i kardioprotektivnim pa se koristi kao prvi lijek izbora u bolesnika sa tipom 2 šećerne bolesti, koji imaju kardiovaskularnu bolest (uz uvjet da je GRF > 30 mL/min) (14). Također u ovom istraživanju usporedili smo povezanost oblika terapije sa pojavom kroničnih komplikacija. Ispitanici na terapiji bazalnim inzulinom i oralnim hipoglikemicima češće imaju dijabetičku retinopatiju i neuropatiju. Kod ispitanika s dvojnou terapijom značajnije je više dijabetičke nefropatije, a

kod intenzivirane inzulinske terapije periferne vaskularne bolesti. Prema tome bolesnici sa većim rizikom od razvoja komplikacija imaju i složeniji oblik terapije.

Važno je prepoznati rizične čimbenike za razvoj mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija kako bi se pokušala smanjiti njihova pojavnost. Nekoliko prethodnih studija pokazale su kako dob, spol i trajanje šećerne bolesti imaju različiti učinak na razvoj vaskularnih komplikacija. *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) prikazala je povezanost starije dobi sa prevalencijom ishemijske bolesti srca, ali ne i sa komplikacijama poput dijabetičke retinopatije ili nefropatije. Prema toj studiji makrovaskularni događaji češći su među starijim osobama čak i među nedijabetičarima, a rizik se dodatno pogoršava s pojavom šećerne bolesti. Za razliku od njih pojava mikrovaskularnih komplikacija više je povezana sa dijabetesom kao takvim i njegovim trajanjem (27).

U ovom istraživanju prisutnost mikrovaskularnih komplikacija ovisna je o dobi ispitanika te je karakteristična za stariju dob. Trajanje bolesti također je značajno povezano sa pojavnosti mikrovaskularnih komplikacija. U slučaju makrovaskularnih komplikacija vidi se značajna povezanost sa duljinom trajanja bolesti. Obzirom na spol nije uočena značajna razlika u prisutnosti mikrovaskularnih odnosno makrovaskularnih komplikacija. Ukoliko gledamo pojedinačne komplikacije, dijabetička neuropatija je značajnije više prisutna u žena u odnosu na muškarce. Ostale komplikacije su podjednako zastupljene u oba spola. Prema istraživanju u Indiji muškarci imaju veći rizik za razvoj neuropatije u odnosu na žene, što je u suprotnosti u odnosu na ovo istraživanje (27).

Također u ovom istraživanju napravljena je poveznica prosječnog vremenskog perioda od dijagnoze tipa 2 šećerne bolesti do pojave pojedinih vrsta komplikacija. Raspon trajanja šećerne bolesti je od 1 do 46 godina, a njezin medijan jest 8 godina. Vidljivo je da za pojedine komplikacije kao što su: dijabetička retinopatija i cerebrovaskularni inzult potrebno dulji vremenski period za njihovu pojavu.

Istraživanja su pokazala kako je učestalost kroničnih komplikacija kod osoba sa dijagnozom tipa 2 šećerne bolesti izrazito povezana sa stupnjem hiperglikemije odnosno vrijednostima HbA1c. Prema prospektivnoj studiji u UK svako smanjenje HbA1c za 1 % povezano je sa 37 % manjim rizikom od mikrovaskularnih komplikacija, 14 % manjim rizikom od kardiovaskularnih komplikacija te 21 % manjim rizikom od smrti povezane sa tipom 2 šećerne bolesti (32). U ovom istraživanju prosječna vrijednost HbA1c je 6,95 % (interkvartilni raspon 6,3-7,9 %). Ispitanici sa lošije reguliranom glikemijom odnosno sa

vrijednostima HbA1c iznad 7,5 % imaju veći rizik za razvoj dijabetičke retinopatije, neuropatije i ishemijske bolesti srca. Ovo istraživanje u skladu je i sa drugim istraživanjima koja su pokazala da dulja izloženosti hiperglikemiji kod bolesnika sa tipom 2 šećerne bolesti povećava rizik od mikrovaskularnih komplikacija u odnosu na makrovaskularne komplikacije (35). Prema Hrvatskim smjernicama za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2 koje je izradilo Hrvatsko društvo za dijabetes i bolesti metabolizma Hrvatskog liječničkog zbora preporuka je u odraslih osoba sa ŠBT2 težiti ciljnoj vrijednosti HbA1c nižoj od 7 %. Takva vrijednost dokazano smanjuje pojavu mikrovaskularni komplikacija, a postizanjem tih ciljeva nakon postavljanja dijagnoze ŠBT2 dugoročno smanjiti će i pojavu makrovaskularnih komplikacija. U osoba koje nemaju rizik od hipoglikemije ili drugih nepovoljnih učinka liječenja, opravdano je težiti i nižim vrijednostima HbA1c (36).



## 6. ZAKLJUČAK

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

- osobe s tipom 2 šećerne bolesti imaju visoku incidenciju vaskularnih komplikacija, mikrovaskularne komplikacije češće su od makrovaskularnih, a najčešća komplikacija je dijabetička retinopatija
- trajanje šećerne bolesti je rizični čimbenik za razvoj mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti tipa 2, dok je životna dob značajnije povezana sa mikrovaskularnim komplikacijama
- žene s tipom 2 šećerne bolesti češće razvijaju dijabetičku neuropatiju u odnosu na muškarce, dok u drugih kroničnih komplikacija nije bilo značajne razlike s obzirom na spol

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Istražiti učestalost kroničnih komplikacija šećerne bolesti tip 2 obzirom na dob, spol i trajanje šećerne bolesti.

**Nacrt studije:** Presječno istraživanje s povijesnim podacima.

**Ispitanici i metode:** Istraživanje je uključilo 78 ispitanika oba spola sa dijagnozom tip 2 šećerne bolesti liječenih u Domu zdravlja Osječko- baranjske županije tijekom 2021/2022. godine. U ambulantama obiteljske medicine prikupljeni su sljedeći podaci: demografski podaci (spol, dob), trajanje šećerne bolesti, pridružene komplikacije šećerne bolesti, vrsta terapije za šećernu bolest te vrijednosti HbA1c (%). Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.026 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org;2022>) i SPSS ver. 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver. 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.)

**Rezultati:** Prisutne mikrovaskularne komplikacije ima 31 (39,7 %) ispitanik, a kod 21 (26,9 %) ispitanika bilježe se makrovaskularne komplikacije. Kod 26 ispitanika (33,3 %) sa ŠBT2 nije još dijagnosticirana niti jedna komplikacija. Najučestalija kronična komplikacija je dijabetička retinopatija (26,9 % ispitanika). Dijabetičku neuropatiju ima 16,7 % ispitanika, dok 9 % ima dijagnosticiranu dijabetičku nefropatiju. Od makrovaskularnih komplikacija po 10,3 % ispitanika ima cerebrovaskularnu bolest i kardiovaskularnu bolest, a 5,1 % ispitanika ima dijagnosticiranu perifernu vaskularnu bolest.

**Zaključak:** Kronične komplikacije kod bolesnika sa tip 2 šećernom bolesti najčešće se javljaju kod starijih bolesnika sa duljim trajanjem bolesti. Najučestalija kronična komplikacija je dijabetička retinopatija. Žene češće kao komplikaciju razvijaju dijabetičku neuropatiju u odnosu na muškarce.

**Ključne riječi:** kronične komplikacije, šećerna bolest tip 2, dijabetička retinopatija, dijabetička neuropatija

## 8. SUMMARY

### CHRONIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

**Objective:** To investigate the incidence of chronic complications of type 2 diabetes with respect to age, sex, and duration of disease.

**Study Design:** Cross-sectional study with historical data.

**Participants and Methods:** The study included 78 patients of both sexes, mean age 71, treated at the Health Centre of Osijek-Baranja County during the 2021/2022. The following data was collected in family medicine clinics: demographic data (sex, age), duration of diabetes, associated complications of diabetes, type of therapy for diabetes and HbA1c values (%). MedCalc® Statistical Software version 20.026 (Med Calc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022) and SPSS ver. 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver. 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) were used for the statistic analysis.

**Results:** 31 (39.7 %) subjects had microvascular complications, and 21 (26.9 %) subjects had macrovascular complications. In 26 subjects (33.3 %) with type 2 diabetes no complications were diagnosed yet. The most common chronic complication is diabetic retinopathy (26.9 % of patients). 16.7 % of patients have diabetic neuropathy, while 9 % have been diagnosed with diabetic nephropathy. Of the macrovascular complications, 10.3 % of subjects have cerebrovascular disease and cardiovascular disease, and 5.1 % of subjects have been diagnosed with peripheral vascular disease.

**Conclusion:** Chronic complications in patients with type 2 diabetes occur most often in elderly patients with longer disease duration. The most common chronic complication is diabetic retinopathy. Women are more likely to develop diabetic neuropathy as a complication than men.

**Keywords:** chronic complications, type 2 diabetes, diabetic retinopathy, diabetic neuropathy

## 9. LITERATURA

1. Vrhovac B i sur. Interna medicina. 4.izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
2. Mihić D, Mirat J, Včev A i sur. Interna medicina, 1.izd. Osijek, Mefos, 2021.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. CroDiab registar. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/crodiabregistar/>. Datum pristupa: 30. 3. 2022.
4. Mohammedi K, Woodward M, Hirakawa Y, Zoungas S, Williams B, Lisheng L, i sur. Microvascular and Macrovascular Disease and Risk for Major Peripheral Arterial Disease in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(10):1796-803.
5. Lu L, Jiang Y, Jaganthan R, Hao Y. Current Advances in Pharmacotherapy and Technology for Diabetic Retinopathy: A Systematic Review. *Journal of Ophthalmology* 2018;1694187.
6. D. Petrač i sur. Interna medicina, Medicinska naklada, Zagreb, 2009.
7. Gandhi Forouhi N, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)*. 2014;42(12):698–702
8. Duran-Salgado MB, Rubio-Guerra AF. Dijabetička nefropatija i upala. *Svijet J. Dijabetes*. 2014;5:393–398.
9. Samsu N. Dijabetička nefropatija: izazovi u patogenezi, dijagnozi i liječenju. *BiomedResInt*. 2021;2021:1497449.
10. Kos I, Prkačin I, Dijabetička nefropatija kao uzrok kronične bubrežne bolesti. *Acta medica Croatica*, 2014;68:375-380.
11. Varghese RT, Jialal I. Diabetic Nephropathy. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534200/>. Datum pristupa: 30.03.2022
12. Corcóstegui B, Durán S, González-Albarrán MO, Hernández C, Ruiz-Moreno JM, Salvador J, i sur. Update on Diagnosis and Treatment of Diabetic Retinopathy: A Consensus Guide line of the Working Group of Ocular Health (Spanish Society of Diabetes and Spanish Vitreous and Retina Society). *J Ophthalmol*. 2017;2017:8234186.
13. Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. *Postgrad Med J*. 2006;82(964):95-100.

14. Vrca Botica M, Pavlić Renar I. Kronične komplikacije šećerne bolesti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, 1 izd. Zagreb, Medicinska naklada, 2021.
15. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestation and current treatments. *LancetNeurol.* 2012;11(6):521-534.
16. Huang D, Refaat M, Mohammedi K, Jayyousi A, Al Suwaidi J, AbiKhalil C. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *BiomedResInt.* 2017;2017:7839101.
17. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, i sur. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study. *BMJ.* 1998;316 (7134):823–28.
18. Tonyan ZN, Nasykhova YA, Danilova MM, Glotov AS. Genetics of macrovascular complications in type 2 diabetes. *World J Diabetes.* 2021;12(8):1200-1219.
19. Oliver TI, Mutluoglu M. Diabetic Foot Ulcer. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537328/>. Datum pristupa: 30.03.2022
20. Amin N, Doupis J. Diabetic foot disease: From the evaluation of the "foot at risk" to the novel diabetic ulcer treatment modalities. *World J Diabetes.* 2016;7(7):153-64.
21. Bušić M, Kuzmanović Elabjer B, Bosnar D. *Seminaria ophthalmologica. Udžbenik oftamologije, Osijek, Cerovski, 2011.*
22. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija. 12. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.*
23. Magee C, Grieve DJ, Watson CJ, Brazil DP. Diabetic Nephropathy: a Tangled Web to Unweave. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31(5-6):579-592.
24. Lim AK. Diabetic nephropathy – complications and treatment. *Int J Nephrol RenovascDis.* 2014;7:361-81.
25. Fang M, Ishigami J, Echouffo-Tcheugui JB, Lutsey PL, Pankow JS, Selvin E. Diabetes and the risk of hospitalisation for infection: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia.* 2021;64(11):2458-2465.
26. Anjali D Deshpande, Marcie Harris-Hayes, Mario Schootman, Epidemiology of Diabetes and Diabetes-Related Complications, *Physical Therapy*, Volume 88, Issue 11, 1 November 2008, Pages 1254–1264,
27. Arambewela MH, Somasundaram NP, Jayasekara HBPR, Kumbukage MP, Jaysena PMS, Chandrasekara CMPH, i sur. Prevalence of chronic complications, their risk factors, and the cardiovascular risk factor among patients with type 2 diabetes

- attending the diabetic clinic at a tertiary care hospital in Sri Lanka. *J Diabetes Res.* 2018;2018:1–10.
28. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes Care* 1 January 2005;28(1):164–176.
29. Mishra SC, Chhatbar KC, Kashikar A, Mehndiratta A. Diabetic foot. *BMJ.* 2017;359:j5064.
30. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clin Diabetes.* 2008;26(2):77–82.
31. Sheleme T, Mamo G, Melaku T, Sahilu T. Prevalencija, obrasci i prediktori kroničnih komplikacija dijabetes melitusa u velikoj referentnoj bolnici u Etiopiji: Prospektivna opservacijska studija. *DiabetesMetabSyndrObes.* 2020;13:4909-4918
32. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, i sur. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321(7258):405-12.
33. Liu Z, Fu C, Wang W, Xu B. Prevalence of chronic complications of type 2 diabetes mellitus in out patients - a cross-sectional hospital based survey in urban China. *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8:62.
34. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:3333.
35. Kosiborod M, Gomes MB, Nicolucci A, Pocock S, Rathmann W, Shestakova MV, i sur. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program). *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):150.
36. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B, i sur. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Liječ Vjesn.* 2016;138:1–21

## 10. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Domagoj Šimić

Datum rođenja: 13. ožujka 1995.

Adresa: Bana Josipa Jelačića 15, 32236 Ilok

Mobitel: +385912722722

E-mail: domagojsimic1995@gmail.com

Obrazovanje:

- 2016. – 2022. Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine
- 2013. – 2016. Prehrambeno – tehnološki fakultet Osijek, Sveučilišni preddiplomski studij prehrambene tehnologije
- 2009. – 2013. Srednja škola Ilok – Opća gimnazija, Ilok
- 2001. – 2009. Osnovna škola Julija Benešića, Ilok