

# Učestalost dijabetes melitusa u bolesnika s benignom hiperplazijom prostate (BHP)

---

**Kovačević, Stjepan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:572629>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-16**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Stjepan Kovačević

**UČESTALOST DIJABETESA  
MELLITUSA U BOLESNIKA S  
BENIGNOM HIPERPLAZIJOM  
PROSTATE**

DIPLOMSKI RAD

**Osijek, 2018.**

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Stjepan Kovačević

**UČESTALOST DIJABETESA  
MELLITUSA U BOLESNIKA S  
BENIGNOM HIPERPLAZIJOM  
PROSTATE**

DIPLOMSKI RAD

**Osijek, 2018.**

**RAD JE OSTVAREN NA ZAVODU ZA UROLOGIJU  
MEDICINSKOG FAKULTETA SVEUČILIŠTA JOSIPA JURJA  
STROSSMAYERA U OSIJEKU.**

**MENTOR: PROF. PRIM. DR. SC. JOSIP GALIĆ, DR. MED.**

**RAD SE SASTOJI OD 23 LISTA, 6 TABLICA I 1 SLIKE**

## **Predgovor**

Iskreno zahvaljujem svom mentoru, prof. prim. dr. sc. Josipu Galiću, dr. med., na iskazanom povjerenju, savjetima i pomoći koju mi je ukazao pri pisanju diplomskoga rada.

Posebno zahvaljujem Ani Bardak na ljubavi i podršci koju mi je pružala sve ove godine tijekom moga studija. Bez nje ovaj rad ne bi bio moguć.

Nadalje, zahvaljujem prof. Kristini Kralik na iskazanoj pomoći oko svih mojih brojnih pitanja.

Neizmjereno hvala mojoj obitelji i prijateljima što su uvijek bili uz mene i pružali mi potporu, razumijevanje, radost i sreću.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Benigna hiperplazija prostate .....	1
1.1.1. Etiologija i patogeneza .....	1
1.1.2. Klinička slika .....	2
1.1.3. Dijagnostika i primarna prevencija .....	3
1.2. Dijabetes mellitus .....	4
1.2.1. Etiologija i patogeneza .....	4
1.2.2. Klinička slika .....	6
1.2.3. Dijagnostika i primarna prevencija .....	6
2. HIPOTEZA .....	8
3. CILJEVI .....	9
4. MATERIJALI I METODE .....	10
4.1. Ustroj studije .....	10
4.2. Ispitanici .....	10
4.3. Metode.....	10
4.4. Statističke metode.....	10
5. REZULTATI .....	12
6. RASPRAVA.....	15
7. ZAKLJUČAK.....	17
8. SAŽETAK.....	18
9. SUMMARY .....	19
10. LITERATURA .....	20
11. ŽIVOTOPIS.....	22

## 1. UVOD

U ovom radu promatra se učestalost benigne hiperplazije prostate (BHP) u pacijenata s dijabetesom mellitusom (DM) tipa 1 i 2. Benigna hiperplazija prostate prevladava u starijih muškaraca s teškim i čestim urološkim problemima koji umanjuju kvalitetu života. Unatoč brojnim istraživanjima, točan uzročno-posljedični mehanizam nastanka BHP-a još nije otkriven. Iako je specifični etiološki put još uvijek neistražen, smatra se da je podloga patogeneze endokrinološka. Dijabetes mellitus tipa 2 i BHP javljaju se u slično doba (1).

### 1.1. Benigna hiperplazija prostate

BHP je nemaligno adenomatozno povećanje periuretralnog dijela prostate čiji se simptomi odnose na smetnje izmokravanja kao što su polakisurija, urgencija, nikturija, otežan početak mokrenja, slabljenje mlaza, nepotpuno izmokravanje, inkontinencija ili potpuna retencija (2). Ako se za kriterij uzme volumen prostate  $> 30$  ml i visok zbir bodova prema tablici Američkog urološkog društva, prevalencija BHP-a u muškaraca između 55 i 74 godina života, a bez raka prostate, iznosi 19 %. Međutim, ako se uzmu u obzir i kriteriji mokrenja s protokom  $< 10$  ml/s i rezidualnim volumenom  $> 50$  ml, prevalencija iznosi svega 4 %. Prema obdukcijским nalazima učestalost BHP-a raste s 8 % u muškaraca dobi 31 – 40 godina na 40 – 50 % u dobi 51 – 60 te na  $> 80$  % u dobi  $> 80$  godina (3).

#### 1.1.1. Etiologija i patogeneza

Patofiziologija BHP-a još uvijek ostaje nepotpuno razjašnjena unatoč svojoj čestoj prevalenciji. Smatra se da uzročni proces uključuje brojne nezavisne i udružene čimbenike kao što su metabolički sindrom, starija dob, upala, pa i mentalne bolesti (10, 11).

Sekundarna hiperinzulinemija dovodi do povećanja tonusa glatkih mišića prostate aktivacijom simpatikusa. Uz hiperinzulinemiju, hiperglikemija može aktivirati simpatikus povećavajući koncentraciju slobodnog kalicija u citosolu stanica glatkih mišića i neurona prostate. (13)

Inzulin može povećati transkripciju gena i translaciju proteina uključenih u metabolizam spolnih hormona koji utječu na prostatični hormonski milje (13). Hiperinzulinemija je povezana s nižim razinama globulina koji veže spolne hormone (SHBH – engl. *sex hormone*

*binding globulin*), povećavajući razinu spolnih hormona koji ulaze u stanice prostate i tako induciraju njezin rast.

Disregulacija hormona rasta sličnog inzulinu (IGF) također se smatra značajnom u razvoju BHP-a (14) i karcinoma prostate. IGF regulira fiziološki i patofiziološki rast brojnih organa uključujući prostatu (15). Zbog sličnosti u strukturi, moguće je da se inzulin veže za IGF receptore u stanicama prostate te uzrokuje aktivaciju IGF receptora, inducirajući rast i proliferaciju (16).

Smatra se da upala može uzrokovati povećanje prostate putem citokina koji stimuliraju rad faktora rasta, te indirektno može dovesti do inhibicije apoptoze stanica prostate. Također, metabolički sindrom, povezan s dijabetesom, dovodi do sustavne upale i oksidativnog stresa. Biopsijom se potvrđuje korelacija između razine upale i težine BHP-a (13).

Hiperinzulinemija je povezana s povišenom aktivnošću simpatikusa koja može dovesti do povišenog tonusa glatkog mišićja prostate te posljedične opstrukcije mokraćnog mjehura. Također, povišene koncentracije inzulina mogu imati trofički učinak koji može dovesti do povećanja prostate (13).

Tijekom rasta, u periuretralnom dijelu prostate nastaju brojni fibroadenomatozni čvorići koji vuku podrijetlo iz periuretralnih žlijezda. Kako se prostatični dio uretre sužava i produžava, sve se više otežava protok mokraće; povećanje tlaka potrebnog za mokrenje uz istezanje mjehura dovodi do hipertrofije detruzora, što može rezultirati urinarnom inkontinencijom. Nepotpuno pražnjenje mjehura uzrokuje zadržavanje mokraće i pogoduje stvaranju kamenaca kao i infekcijama sa sekundarnim upalnim promjenama mjehura, prostate i gornjih mokraćnih puteva. Produžena opstrukcija, čak i nepotpuna, može dovesti do hidronefroze i ugroziti bubrežnu funkciju (3).

### **1.1.2. Klinička slika**

BHP obilježava progresivna polakisurija, urgencija i nikturija zbog nepotpunog pražnjenja i brzog nadopunjavanja sadržaja mjehura. Smanjena količina i snaga mlaza otežava početak mokrenja, što za posljedicu ima osjećaj nepotpunog pražnjenja, kapanje na kraju mokrenja i retenciju urina. Napinjanje pri mokrenju dovodi do kongestije površnih vena prostatične uretre i trigonuma, koje mogu prsnuti i uzrokovati hematuriju, širenja hemoroidalnih vena te vazovagalnu sinkopu.



Simptomi se mogu kvantificirati pomoću obrasca od 7 pitanja koje je dalo Američko urološko društvo. Takvo bodovanje olakšava praćenje napredovanja opstrukcije i usporedbu preporuka iz literature s trenutnim stanjem bolesnika. Zbir > 10 bodova obično se smatra abnormalnim (2, 3).

### **1.1.3. Dijagnostika i primarna prevencija**

Većina bolesnika ima pri fizikalnom pregledu blago uvećanu žlijezdu benignih osobina. Digitorektalnim pregledom nalazi se uvećana prostata tvrdoelastične konzistencije s gubitkom središnje brazde. Nalaz može biti varljiv jer začepljenje može uzrokovati i fizikalno nevelika žlijezda. Ako je rastegnut, prepun mokraćni mjehur pri pregledu trbuha može se dokazati palpacijom i perkusijom. Bolesnike s tegobama ili palpabilnim abnormalnostima prostate treba obraditi zbog isključivanja karcinoma ili infekcije te zbog procjene stupnja opstrukcije. Teži simptomi, hematurija ili prateći uroinfekt razlog su za konzultiranje urologa (3).

Također se određuje serumska koncentracija antigena specifičnog za prostatu (PSA). Umjereno povišene vrijednosti pokazuje 30 – 50 % bolesnika s BHP-om, ovisno o veličini prostate i stupnju opstrukcije. Ako je PSA > 4 ng/ml ili digitorektalni pregled otkrije neku abnormalnost, indicirana je transrektalna biopsija. U mladih ljudi ili u populacijama s visokim rizikom od karcinoma prostate već se PSA > 2,5 ng/ml smatra abnormalnim. Međutim, poznato je da je PSA nespecifičan, pa se kliničkim rasuđivanjem treba odvagati potreba za daljnjom obradom. PSA pruža prognostičke podatke glede rasta prostate, vjerojatnosti retencije i potrebe za operativnim liječenjem (3).

Transrektalni ultrazvuk dobro procjenjuje veličinu prostate te je koristan i u procjeni postmikcijskog rezidualnog urina te u razlikovanju kontrakture vrata mjehura, kroničnog prostatitisa i drugih opstrukcijskih promjena. Intravenska urografija ili ultrazvuk mogu pokazati kranijalno podizanje terminalnih dijelova uretera i defekt na bazi mjehura u smislu uvećane prostate. U slučaju produženog začepjenja dolazi do proširenja uretera i hidronefroze (3).

Kateteriziranjem, cistoskopijom ili ultrazvučnim pregledom nakon mokrenja određuje se rezidualni urin, a kateter omogućava privremenu drenažu kako bi se stabilizirala bubrežna funkcija. Iole složeniju instrumentaciju treba međutim odgoditi dok se ne donese odluka o definitivnom liječenju jer se tako povećava opstrukcija, uzrokuju ozljede i uvodi infekcija (4).

## 1.2. Dijabetes mellitus

Dijabetes mellitus (DM) je skupina metaboličkih bolesti koja se očituje hiperglikemijom nastalom zbog defekta u izlučivanju inzulina, rezistencijom na inzulin ili oboje. Postoje dvije temeljne vrste šećerne bolesti – tip 1 i tip 2, koje se razlikuju po kombinaciji niza osobina. Poremećeni nadzor prometa glukoze predstavlja jedan prijelazni stupanj između normalne mijene glukoze i DM-a, koji s godinama postaje sve češći. To je stanje značajan čimbenik rizika za DM i zna postojati godinama prije nastupa DM-a. Ukazuje osim toga na povišen rizik srčanožilnih bolesti, premda se tipične mikrožilne komplikacije dijabetesa obično ne javljaju (5).

### 1.2.1. Etiologija i patogeneza

**Tip 1:** U tom obliku nema proizvodnje inzulina zbog autoimunog razaranja  $\beta$ -stanica gušterače, koje je vjerojatno potaknuto okolišnim čimbenicima u genetski osjetljivih osoba. Razaranje napreduje mjesecima i godinama ispod praga kliničke pojavnosti, sve dok se masa  $\beta$ -stanica toliko ne smanji da razine inzulina postaju nedovoljne za nadzor glikemije. DM tipa 1 većinom nastaje u djetinjstvu ili u adolescenciji i do nedavno je bio najčešći oblik otkriven prije 30. godine, ali se zna javiti i u odraslih. 10 % svih slučajeva DM-a pripadaju tipu 1.

U patogenezu autoimunog razaranja  $\beta$ -stanica uključen je niz složenih i nejasnih interakcija između gena odgovornih za sklonost dijabetesu, autoantigena i okolišnih čimbenika. U gene susceptibilnosti idu oni unutar velikog kompleksa histokompatibilnosti (MHC), koji se nalaze u > 90 % bolesnika s tipom 1 DM-a, kao i geni izvan MHC-a, koji izgleda podešavaju proizvodnju i promet inzulina, a riziku DM-a pridonose s onima za MHC (5, 8).

U autoantigene ubrajaju se dekarboksilaza glutaminske kiseline, inzulin, protein vezan za inzulin i druge bjelančevine  $\beta$ -stanica. Smatra se da se te bjelančevine izlažu i oslobađaju pri normalnom obrtu ili prigodom oštećenja  $\beta$ -stanica (npr. infekcijom), čime se aktivira stanični imuni odgovor i razaranje  $\beta$ -stanica, dok  $\alpha$ -stanice koje luče glukagon ostaju netaknute. Protutijela na autoantigene predstavljaju odgovor na ozljedu  $\beta$ -stanica.

Određenu ulogu ima i prehrana. Povećani rizik DM-a tipa 1 povezuje se s davanjem mliječnih proizvoda dojenčadi s visokim razinama nitrata u pitkoj vodi i s niskim unosom vitamina D. Prerano (< 4. mjeseca) i prekasno (> 7. mjeseca) davanje glutena i žitarica dojenčadi

povećava stvaranje autoprotutijela na stanice gušterače. Patogenetski mehanizmi tih pojava nisu jasni (5,6).

**Tip 2:** DM tipa 2 čini 90 – 95 % slučajeva DM-a. Postoji jasna genetska predispozicija koju potvrđuje visoka prevalencija te bolesti u nekim etničkim skupinama (posebice američki Indijanci, Hispanoamerikanci i Azijati) i u rođaka dijabetičara. Za najčešće oblike tipa 2 nisu međutim otkriveni odgovorni geni (5).

Patogeneza je složena i još uvijek nejasna. Hiperglikemija se javlja kad lučenje inzulina više ne može kompenzirati inzulinsku rezistenciju. Premda je ta rezistencija tipična za tip 2 i za osobe s povećanim rizikom od obolijevanja, postoje i dokazi o disfunkciji  $\beta$ -stanica i o smanjenom lučenju inzulina, uključujući i prvu fazu lučenja tijekom intravenske infuzije glukoze, gubitak normalne sekrecije inzulina te povećano lučenje prekursora inzulina, proinzulina koje ukazuje na poremećaje u obradi inzulina. I sama hiperglikemija može smanjiti lučenje inzulina jer visoke razine glukoze desenzibiliziraju  $\beta$ -stanice ili ih dovode u disfunkciju. Te se promjene uz inzulinsku rezistenciju postupno razvijaju godinama.

Čest simptom DM-a tipa 2 je pretilost. Uz određene genetske sklonosti odraz je prehrane, tjelovježbe i životnog stila. Do porasta na težini dolazi jer masno tkivo povećava plazmatske razine slobodnih masnih kiselina, koje ometaju transport glukoze potaknut inzulinom, kao i aktivnost mišićne glikogen sintetaze. Osim toga, masno tkivo ima i obilježja endokrinog organa jer otpušta niz čimbenika, adipocitokina, koji na metabolizam glukoze djeluju povoljno ili nepovoljno. Kočenje intrauterinog rasta i niska porođajna težina također se povezuju s inzulinskom rezistencijom kasnije u životu, pa mogu odražavati prenatalne okolišne utjecaje na mijenu glukoze (5).

**Mješoviti tipovi:** Odgovorni su za manji segment DM-a. u njih se ubrajaju genetski defekti funkcije  $\beta$ -stanica, učinka inzulina i mitohondrijske DNA, bolesti gušterače (cistična fibroza, pankreatitis, hemokromatoza), endokrinopatije (Cushingov sindrom, akromegalija), toksini te DM uzrokovan lijekovima, od kojih su najpoznatiji glukokortikoidi,  $\beta$ -blokatori, inhibitori proteaze i visoke doze nijacina. Trudnoća izaziva određeni stupanj inzulinske rezistencije, ali se rijetko razvije gestacijski DM.

### 1.2.2. Klinička slika

Vodeći simptomi DM-a posljedica su hiperglikemije: osmotska diureza zbog glikozurije uzrokuje poliuriju i polidipsiju koje vode u ortostatsku hipotenziju i dehidraciju. Teška dehidracija uzrokuje slabost, malaksalost i promjene mentalnog statusa. Simptomi se javljaju i povlače sukladno kolebanjima glikemije. Polifagija zna pratiti hiperglikemiju, ali bolesnicima u pravilu nije vodeći problem. Hiperglikemija može uzrokovati i gubitak tjelesne težine, mučninu i povraćanje, zamućen vid te sklonost bakterijskim ili gljivičnim infekcijama. Nakon akutnog nastupa DM-a neki bolesnici mogu imati duža, ali prolazna razdoblja gotovo uredne glikemije zbog djelomičnog oporavka lučenja inzulina (8).

### 1.2.3. Dijagnostika i primarna prevencija

Na DM ukazuju tipični simptomi, a potvrđuje se mjerenjem koncentracije glukoze u plazmi. Najbolje je da se mjerenje izvrši nakon 8 – 12 h gladovanja (mjeri se glukoza u plazmi natašte – FPG od engl. *fasting plasma glucose*) ili 2 h nakon uzimanja koncentrirane otopine glukoze (oralni test opterećenja glukozom – engl. *oral glucose tolerance test*, OGTT). OGTT je osjetljiviji za otkrivanje dijabetesa i oštećene tolerancije glukoze, ali je skuplji, složeniji i manje reproducibilan nego FPG, pa se rutinski rijetko primjenjuje, osim u obradi gestacijskog DM-a ili u istraživačke svrhe.

U praksi se DM ili oštećeno podnošenje glukoze često dijagnosticiraju na temelju prigodnog mjerenja glukoze u plazmi ili glikoziliranog hemoglobina (HbA1c). Prigodna vrijednost glukoze > 11,1 mmol/L (200 mg/dl) smatra se dijagnostičkom, ali na vrijednosti utječu nedavni obroci, pa je nalaz dobro provjeriti. Ako postoje klinički znaci dijabetesa, dvostruka provjera nije potrebna. Mjerenje HbA1c odražava glikemiju u zadnja 2 – 3 mjeseca; vrijednosti > 6,5 mg/dl ukazuju na abnormalno visoke razine glukoze. Ova pretraga i njene referentne vrijednosti još nisu standardizirane pa su mogući lažno visoki ili niski rezultati. Stoga se HbA1c ne smatra jednako pouzdanim kao FPG ili OGTT za otkrivanje šećerne bolesti i glavna mu je primjena u praćenju kontrole DM-a (8).

Osobama s visokim rizikom od DM-a (npr. braća, sestre i djeca osoba s tipom 1 DM-a) mogu se odrediti protutijela na stanice gušterače ili na dekarboksilazu glutaminske kiseline, koja prethode kliničkim znacima bolesti. Budući da za takve osobe nema dokazano djelotvornih preventivnih mjera, te su probirne pretrage ograničene na istraživačke projekte.

U čimbenike rizika za DM tipa 2 ubrajaju se dob > 45 godina, pretilost, sjedilački stil života, obiteljska anamneza DM-a, podatci o disregulaciji glikemije, gestacijski dijabetes ili visoka porođajna težina djeteta (> 4,1 kg), anamneza hipertenzije ili dislipidemije, policistični jajnici te posebna etnička pripadnost (crnci, Latinoamerikanci, Indijanci). Rizik inzulinske rezistencije u osoba uvećane tjelesne mase ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) dodatno povećavaju trigliceridi  $\geq 1,47 \text{ mmol/L}$  ( $\geq 130 \text{ mg/dl}$ ); omjer trigliceridi/HDL  $\geq 1,8$  ( $\geq 3,0$  u konvencionalnim jedinicama) te inzulin  $\geq 108 \text{ pmol/L}$ . Takve osobe treba podvrgavati probiru na DM određivanjem FPG-a barem jednom u 3 godine dok postoji euglikemija te barem jednom godišnje ako se utvrdi oštećena tolerancija glukoze (5).

Svi bolesnici s dijabetesom tipa 1 trebaju izvršiti probir na dijabetične komplikacije 5 godina nakon postavljanja dijagnoze, a oni s tipom 2 odmah nakon dijagnosticiranja. Pregled nogu treba provesti barem jednom godišnje, tražeći ispade osjeta dodira, vibracije, boli i temperature, koji su svojstveni za perifernu neuropatiju. Čitavo stopalo, a posebno kožu ispod glavica metatarzalnih kostiju, valja pregledati na pukotine i znakove ishemije, kao što su vrijedovi, gangrene, gljivične infekcije, osobito noktiju te gubitak arterijskih pulzacija ili dlaka. Pretraga prigodnog ili 24-h uzorka mokraće provodi se svake godine zbog otkrivanja proteinurije i mikroalbuminurije uz određivanje serumskog kreatinina radi procjene bubrežnih funkcija. Mnogi smatraju da je zbog rizika od srčane bolesti važan i ishodni elektrokardiogram. Lipidogram treba provjeravati barem jednom godišnje, odnosno češće ako se uoče otkloni. (5, 7).

## **2. HIPOTEZA**

Ljudi s benignom hiperplazijom prostate (BHP) imaju učestaliju pojavnost dijabetesa tipa 1 i dijabetesa tipa 2.

### **3. CILJEVI**

Osnovni ciljevi ovog rada bili su:

- Ispitati učestalost dijabetesa mellitusa u pacijenata s BHP-om
- Ispitati postoji li razlika između učestalosti BHP-a u pacijenata s dijabetesom tipa 1 od onih s dijabetesom tipa 2.

## **4. MATERIJALI I METODE**

### **4.1. Ustroj studije**

Istraživanje je ustrojeno kao presječno.

### **4.2. Ispitanici**

Ovom studijom bili su obuhvaćeni muškarci koji su liječeni na Odjelu za urologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek oboljeli od benigne hiperplazije prostate od svibnja 2013. do svibnja 2018. godine. Podatci su prikupljeni iz arhive Zavoda za urologiju KBC-a Osijek. Uveden je sustav šifriranja prema kojemu nije moguće utvrditi identitet osobe čiji su anamnestički podatci i uzorci korišteni u daljnjem tijeku istraživanja, a istraživanjem je obuhvaćeno ukupno 120 ispitanika. Ispitanici su biti podijeljeni u tri skupine:

1. Ispitanici s BHP-om i dijabetesom tipa 1
2. Ispitanici s BHP-om i dijabetesom tipa 2
3. Kontrolna skupina (Ispitanici s BHP-om bez dijabetesa)

### **4.3. Metode**

Iz dostupne medicinske dokumentacije prikupljeni su arhivski podatci pacijenata klinike za Urologiju KBC-a Osijek. Podatci su se prikupljali u svibnju 2018. godine iz povijesti bolesti.

Prikupljeni su podatci za:

1. dob
2. prostata specifični antigen (PSA)
3. tip dijabetesa mellitusa.

### **4.4. Statističke metode**

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele



numeričkih varijabli testirana je Shapiro – Wilkovim testom. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom ili medijanom i granicama interkvartilnog raspona, ovisno o normalnosti raspodjele. Razlike numeričkih varijabli testirane su Studentovim t-testom i Mann – Whitneyevim U testom, ovisno o normalnosti raspodjele (9). Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\text{Alpha} = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2018).

## 5. REZULTATI

U istraživanje je bilo uključeno 124 muškaraca koji su liječeni na Zavodu za urologiju KBC-a Osijek od 2013. do 2018., od kojih je 24 (19,4 %) sa šećernom bolesti (DM) i BHP-om, a 100 (80,6 %) muškaraca čini kontrolnu skupinu ispitanika s BHP-om bez dijabetesa (Tablica 1.).

Tablica 1. Raspodjela ispitanika prema skupinama

Broj ispitanika prema skupinama		
Kontrolna skupina (Ispitanici s BHP-om bez dijabetesa)	Ispitanici s dijabetesom i BHP-om	Ukupno
100 (80,6%)	24 (19,4%)	120

Od ukupno 24 (19,4 %) ispitanika s dijabetesom, 23/24 (95,8%) ispitanika imaju DM tipa 2, dok samo jedan ispitanik (4,2%) ima DM tipa 1 (Tablica 2.).

Tablica 2. Raspodjela ispitanika prema tipu dijabetesa

Broj ispitanika prema tipu dijabetesa		
Ispitanici s dijabetesom tipa 1	Ispitanici s dijabetesom tipa 2	Ukupno
1 (4,2%)	23 (95,8%)	24

Aritmetička sredina dobi ispitanika s DM-om tip 2 i BHP-om iznosi 72 godine, u rasponu 60 do 84 godine, a u kontrolnoj skupini (ispitanici s BHP-om bez dijabetesa) 69 godina, u rasponu 49 do 85 godina, bez značajne razlike u odnosu na skupine (Tablica 3.).

Tablica 3. Dob ispitanika u odnosu na skupine

	Aritmetička sredina (standardna devijacija) Dobi	Razlika	95 % interval pouzdanosti razlike		P*
			Od	Do	
Ispitanici s dijabetesom i BHP-om	72 (7)				
Kontrolna skupina (Ispitanici s BHP-om bez dijabetesa)	69 (8)	3,25	-6,6	0,13	0,06

\*Studentov t-test

Vrijednosti prostata specifičnog antigena (PSA) nešto su više kod ispitanika s dijabetesom i BHP-om, bez značajne razlike u odnosu na kontrolnu skupinu ispitanika bez dijabetesa (Tablica 4.).

Tablica 4. Vrijednosti PSA u odnosu na skupine

	Medijan (interkvartilni raspon) prema skupinama		P*
	Kontrolna skupina (Ispitanici s BHP-om bez dijabetesa)	Ispitanici s dijabetesom i BHP	
Vrijednost PSA (ng/ml)	4,1 (1,17 – 7,18)	5,74 (2,31 – 7,30)	0,33

\*Mann Whitney U test

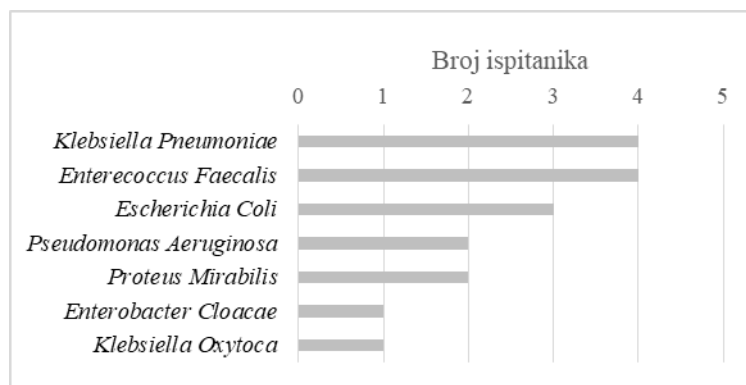
Sterilan nalaz urinokulture imalo je 107 (86,3 %) ispitanika, dok je kod 17 (13,7 %) nađen neki od uzročnika upale. Nema značajne razlike u nalazu urinokulture u odnosu na kontrolnu skupinu i skupinu ispitanika s DM-om i BHP-om (Tablica 5.).

Tablica 5. Raspodjela ispitanika prema skupinama i prisutnosti upale u urinokulturi

	Broj (%) ispitanika prema skupinama			P*
	Kontrolna skupina	Ispitanici s dijabetesom i BHP-om	Ukupno	
Sterilan nalaz	87 (87)	20 (83)	107 (86,3)	0,74
Upala	13 (13)	4 (17)	17 (13,7)	
Ukupno	100 (100)	24 (100)	124 (100)	

\*Fisherov egzakti test

Najučestaliji uzročnici upale su *Klebsiella Pneumoniae* i *Enterococcus Faecalis*, kod 4/17 ispitanika, kod 3/17 ispitanika *Escherichia Coli*, kod 2/17 ispitanika *Pseudomonas Aeruginosa*, a *Enterobacter Cloacae* ili *Klebsiella Oxytoca* ima po jedan ispitanik (Slika 1.).



Slika 1. Raspodjela ispitanika prema uzročnicima uroinfekta

Vrijednosti PSA-a nešto su veće kod ispitanika s upalom, no bez značajne razlike u odnosu na ispitanike sa sterilnom urinokulturom.

U kontrolnoj skupini i u skupini ispitanika s DM-om i BHP-om nema značajne razlike u vrijednostima PSA-a s obzirom na nalaz urinokulture (Tablica 6.).

Tablica 6. Vrijednosti PSA u odnosu na skupine

	Medijan (interkvartilni raspon) PSA prema nalazu urinokulture		P*
	Sterilan nalaz (n = 107)	Upala (n = 17)	
PSA – svi ispitanici (n = 124)	4,2 (1,2 – 7,3)	4,4 (2,0 – 7,0)	0,95
Vrijednosti PSA (ng/ml)			
kontrolna skupina	4,1 (1,2 – 7,2)	4,4 (2,2 – 6,0)	0,78
ispitanici s DM-om i BHP-om	5,7 (2,3 – 7,3)	4,8 (1,2 – 8,2)	0,76

\*Mann Whitney U test

## 6. RASPRAVA

Cilj ovoga istraživanja bio je utvrditi pojavnost dijabetesa mellitusa u bolesnika koji boluju od benigne hiperplazije prostate te utvrditi učestalost dijabetesa mellitusa tipa 1 u odnosu na tip 2.

Istraživanje, koje se provelo u KBC-u Osijek, bilo je retrospektivno istraživanje. Podatci su uzeti iz arhive Zavoda za urologiju. U istraživanje je bilo uključeno 124 muškaraca koji su liječeni na Zavodu za urologiju KBC-a Osijek od 2013. do 2018., od kojih je 24 (19,4 %) sa šećernom bolesti (DM) i BHP-om, a 100 (80,6 %) muškaraca činilo je kontrolnu skupinu ispitanika sa BHP-om bez dijabetesa. Od ukupno 24 ispitanika s dijabetesom, 23 (95,8%) ispitanika imaju DM tip 2, dok samo jedan ispitanik (4,2%) ima DM tip 1. Kod ispitanika s dijagnozom DM-a i BHP-om maksimalni broj godina bio je 84, a najmlađi pacijent imao je 60 godina. Maksimalni broj godina u kontrolnoj skupini bio je 85, dok je najmlađi pacijent imao 49 godina. Dob pacijenata se ne razlikuje značajno između skupina.

Postoje studije koje ukazuju na povećanu učestalost dijabetesa mellitusa u pacijenata sa BHP-om. Kohortna studija u Kocaeliu u Turskoj, koja je obuhvaćala 300 pacijenata s BHP-om (100 pacijenata s DM-om (33%) i 200 pacijenata bez DM-a) pokazala je povezanost između ta dva stanja. U toj su studiji volumen prostate i povećani postmikcijski rezidualni volumen značajno viši u pacijenata s DM-om. (1) Također, prospektivna studija u Ankari koja je obuhvaća 78 pacijenata s BHP-om (38 pacijenata s metaboličkim sindromom (od čega 23 (29%) s dijabetesom mellitusom) i 40 pacijenata bez metaboličkog sindroma pokazala je povišen BMI (engl. *body-mass index*), tjelesnu težinu te značajno povišene razine PSA-a (17). Obje studije pokazuju malo veću učestalost nego u našem ispitivanom uzorku.

Prema rezultatima provedenog istraživanja, pokazana je visoka učestalost dijabetesa mellitusa među pacijentima s benignom hiperplazijom prostate u promatranom uzorku. Vrijednosti prostata specifičnog antigena (PSA) nešto su više kod ispitanika sa šećernom bolesti i BHP-om, ali nije pokazana značajna statistička razlika u odnosu na kontrolnu skupinu.

Šećerna bolest, kao i benigna hiperplazija prostate kronične su bolesti starije životne dobi. Nezdrava prehrana stanovnika naše regije može dovesti do pretilosti u starijoj dobi i rizik je za razvoj dijabetesa tipa 2 što je mogući razlog njegove povećane učestalosti u ispitivanom uzorku. Sami, Ansari i suradnici u svom radu pokazali su da nezdrava prehrana uz manjak tjelovježbe značajno povisuje rizik za nastanak DM tipa 2, posebice unos pretjerane količine šećera, crvenog mesa i hrane bogate mastima uz nedostatan unos voća i povrća koji su bogati

vlaknima i antioksidansima te se smatraju protektivnim čimbenicima protiv razvoja DM tipa 2 (18). Parsons, Sarma i suradnici u svom preglednom radu navode kako pretili ljudi imaju povišen rizik od nastanka BHP-a, pokazavši proporcionalni povišen rast prostate sa prekomjernim povećanjem tjelesne težine. DM tipa 1 je bolest koja se javlja rano, u mladenačkoj dobi i to može objasniti smanjenu učestalost među pacijentima ispitivanog uzorka (19).

Sterilan nalaz urinokulture imalo je 107 (86,3 %) ispitanika, dok je kod 17 (13,7 %) nađen neki od uzročnika upale. Nema značajne razlike u nalazu urinokulture u odnosu na kontrolnu skupinu i skupinu ispitanika s DM-om i BHP-om. Najučestaliji uzročnici upale su *Klebsiella Pneumoniae* i *Enterococcus Faecalis*, kod 4/17 ispitanika, kod 3/17 ispitanika *Escherichia Coli*, kod 2/17 ispitanika *Pseudomonas Aeruginosa*, a *Enterobacter Cloacae* ili *Klebsiella Oxytoca* ima po jedan ispitanik. U kontrolnoj skupini i u skupini ispitanika s DM-om i BHP-om nema značajne razlike u vrijednostima PSA-a s obzirom na nalaz urinokulture. Nitzan, Elias i suradnici pokazali su u svom radu veliku poveznicu između dijabetesa i razvoja infekcija urinarnog trakta. Glavni razlozi su snižen imunosni sustav te neropatija koja zahvaća autonomni živčani sustav i posljedično dovodi do nemogućnosti potpunog pražnjenja mokraćnog mjehura. Patogeni koji najčešće pogađaju pacijente s DM tipa 2 su *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp* te enterokoki (20).

Daljnja istraživanja povezanosti DM-a tipa 2 i BHP-a trebala bi uključiti značajno veći broj ispitanika po skupini, odnosno objediniti podatke iz nekoliko regionalnih kliničkih centara kako bi se pristupilo značajnijem broju podataka. Također bi trebalo u studiju potencijalno uključiti druge čimbenike poput razine glukoze u krvi, SHBG-a, spolnih i adrenalnih hormona i IGF-a.

## **7. ZAKLJUČAK**

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata pokazana je statistički značajna prevalencija dijabetesa mellitusa u pacijenata s benignom hiperplazijom prostate. Pokazana je veća prevalencija dijabetesa tipa 2 u odnosu na tip 1 među pacijentima s benignom hiperplazijom prostate.

## 8. SAŽETAK

**Ciljevi istraživanja:** Ciljevi istraživanja bili su ispitati učestalost pojave dijabetesa mellitusa u pacijenata s benignom hiperplazijom prostate te ispitati razliku u pojavi dijabetesa tipa 1 i 2

**Ustroj studije:** presječna studija

**Ispitanici i metode:** Studijom je obuhvaćeno 124 pacijenata muškog spola svih dobnih skupina koji su liječeni na Zavodu za urologiju KBC-a Osijek od 2013. do 2018.godine. Iz dostupne medicinske dokumentacije prikupljeni su arhivski podatci pacijenata Zavoda za Urologiju. Podatci su se prikupljali u svibnju 2018. godine iz povijesti bolesti a uključuju dob, vrijednost PSA-a, tip DM-a i urinokulturu.

**Rezultati:** U istraživanje je bilo uključeno 124 muškaraca, od kojih je 24 (19,4 %) sa šećernom bolesti (DM) i BHP-om, a 100 (80,6 %) muškaraca čini kontrolnu skupinu ispitanika s BHP-om bez dijabetesa. Od ukupno 24 (19,4 %) ispitanika sa dijabetesom, 23 (95,8%) ispitanika imaju DM tipa 2, dok samo jedan ispitanik (4,2%) ima DM tipa 1.

**Zaključak:** Naše istraživanje pokazalo je visoku učestalost dijabetesa mellitusa u pacijenata koji boluju od benigne hiperplazije prostate i to DM tipa 2. Češća je učestalost dijabetesa tipa 2 u pacijenata s BHP-om nego DM tipa 1.

**Ključne riječi:** dijabetes melitus, benigna hiperplazije prostate, PSA



## 9. SUMMARY

**Objective:** The aim of this study was to examine the prevalence of diabetes mellitus in patients with benign prostatic hyperplasia and to examine the difference between the prevalence of diabetes type 1 and 2.

**Study design:** cross-sectional study

**Participants and methods:** The study included 124 male patients of all age groups treated at the Department of Urology of Clinical Hospital Center Osijek from 2013 to 2018. The data from the release documentation, the history of the illness and the outpatient journals have been taken and processed from the medical records of the Department of Urology at Clinical Hospital Center Osijek including age, PSA concentration, diabetes type and .

**Results:** The study included 124 males. 24 (19,4%) of them had diabetes mellitus and benign prostatic hyperplasia, while 100 of them had benign prostatic hyperplasia without diabetes. 23 (95,8%) participants had type 2 diabetes, while only one participant (4,2%) had type 1 diabetes.

**Conclusion:** Prevalence of diabetes mellitus in patients with benign prostatic hyperplasia is low. Diabetes mellitus type 2 is more prevalent among patients with benign prostatic hyperplasia.

**Keywords:** diabetes mellitus, benign prostatic hyperplasia, PSA

## 10. LITERATURA

1. Ozcan L, Besiroglu H, Dursun M, Polat EC, Otunctemur A i sur. Comparison of the clinical parameters of benign prostate hyperplasia in diabetic and non diabetic patients. Arch Ital Urol Androl. 2017 Mar 31;89(1):26-30
2. Šitum M, Gotovac J i sur. Urologija, izdanje, Zagreb, Medicinska naklada, 2011.
3. Genitourinarne bolesti. U: Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwitz M. MSD priručnik dijagnostike i terapije. 2.izdanje. Split: Placebo d.o.o.;2010.
4. Tanguay S, Awde M, Brock G, Casey R, Kozak J, Lee J i sur. Diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia in primary care. Can Urol Assoc J. 2009 Jun; 3(3 Suppl 2): S92–S100.
5. Endokrinologija. U: Beers MH, Porter RS, Jones TV, Kaplan JL, Berkwitz M. MSD priručnik dijagnostike i terapije. 2.izdanje. Split: Placebo d.o.o.;2010.
- 6.. Korsgren S, Molin Y, Salmela K, Lundgren T, Melhus A i sur. On the Etiology of Type 1 Diabetes: A New Animal Model Signifying a Decisive Role for Bacteria Eliciting an Adverse Innate Immunity Response. Am J Pathol. 2012 Nov; 181(5): 1735–1748.
7. Harris PE, Bouloux PM. Endocrinology in Clinical Practice, 2.izdanje. CRC Press;2014
8. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2010 Jan; 33(Suppl 1): S62–S69.
9. Ivanković D.i sur. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
10. Breyer BN, Shindel AW, Erickson BA, Blaschko SD, Steers WD, Rosen RC. The association of depression, anxiety and nocturia: a systematic review. J Urol. 2013;190:953–7
11. Kupelian V, McVary KT, Kaplan SA, et al. Association of lower urinary tract symptoms and the metabolic syndrome: results from the Boston Area Community Health survey. J Urol. 2013;189: S107–14. discussion S15-6
12. JangirRN, Jain GC. Diabetes mellitus induced impairment of male reproductive functions:a review. Curr Diabetes Rev. 2014;10:147– 57.

13. Neuhouser ML, Schenk J, Song YJ i sur. Insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3 and risk of benign prostate hyperplasia in the prostate cancer prevention trial. *Prostate*. 2008;68:1477–86.
14. Sampson N, Zenzmaier C, Heitz M i sur. Stromal insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP3) is elevated in the diseased human prostate and promotes ex vivo fibroblast-to-myofibroblast differentiation. *Endocrinology*. 2013;154:2586–99.
15. Sarma AV, Kellogg PJ. Diabetes and benign prostatic hyperplasia: emerging clinical connections. *Curr Urol Rep*. 2009;10:267–75.
16. McVary KT, Rademaker A, Lloyd GL, Gann P. Autonomic nervous system overactivity in men with lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2005;174: 1327–433.
17. Ozden C, Ozdal OL, Urgancioglu G, Koyuncu H, Gokkaya S i sur. The Correlation between Metabolic Syndrome and Prostatic Growth in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. *European Urology* 2007; Volume 51, Issue 1, Pages 199–206
18. Sami W, Ansari T, Butt NS, Rashid Ab Hamid M. Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: A review. *International Journal of Health Sciences*. Vol. 11, Issue 2 (April - June 2017)
19. Parsons JK, Sarma AV, McVary K, Wei JT. Obesity and Benign Prostatic Hyperplasia: Clinical Connections, Emerging Etiological Paradigms and Future Directions. *J Urol* 2013;189: S102-S106
20. Nitzan O, Elias M, Chazan B, Saliba W. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus: review of prevalence, diagnosis, and management. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2015;8 129–136

## **11. ŽIVOTOPIS**

### **Stjepan Kovačević**

student šeste godine

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek: Studij medicine

Cara Hadrijana 10 E

Tel. +385-31-51-28-00

### **OSOBNİ PODACI:**

Datum i mjesto rođenja: 3. 5. 1992., Slavonski Brod

Kućna adresa: Osječka 58, 35000 Slavonski Brod

Tel: +385-91-944-36-95

E-mail: stjepankovacevic92@gmail.com

### **OBRAZOVANJE:**

2011. – 2018. Studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera

2007. – 2011. Gimnazija Matija Mesić (Prirodoslovno – matematička gimnazija) u Slavonskom Brodu

1999. – 2007. Osnovna škola Bogoslav Šulek, Slavonski Brod

### **OSTALE AKTIVNOSTI:**

**2013. – 2018.** Organizator, voditelj i aktivni sudionik Tjedna Mozga (Brain Awareness Week)

**2013. – 2018.** Član Sekcije za Neuroznanost Osijek (SenzOS)

**2015. – 2018.** Član Hrvatskog društva za neuroznanost

**2016.** Dobitnik Dekanove nagrade za promicanje ugleda fakulteta

**KONGRESNE AKTIVNOSTI:**

Aktivno sudjelovanje na kongresu u Ljubljani Sinapsa

Pasivno sudjelovanje na kongresu u Splitu