

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Petra Ćaćić

**Analiza prijema dijabetičkih bolesnika u hitnoj
službi interne klinike Kliničkog bolničkog centra
“Sestre milosrdnice”**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“ pri Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom prof.dr.sc Milana Vrkljana, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

Popis kratica

DM – Diabetes mellitus

ŠB – Šećerna bolest

ŠBT1 – Šećerna bolest tip 1

ADA – eng. *American Diabetes Association*

ŠBT2 – Šećerna bolest tip 2

MODY – Šećerna bolest zrele dobi u mladih, eng. *Maturity-onset diabetes of the young*

IDF – eng. *International Diabetes Federation*

RH – Republika Hrvatska

GUP – Glukoza u plazmi

GLP-1 – Glukagonu sličan peptid-,1 eng. *Glucagon-like peptide-1*

GIP – Želučani inhibicijski polipeptid, eng. *Gastric inhibitory polypeptide*

SGLT2 – Kotransporter natrija i glukoze 2, eng. *Sodium-glucose cotransporter 2*

DPP-4 – Dipeptidil-peptidaza 4

Sadržaj

Sažetak	I
Summary	II
Uvod	1
Klasifikacija	2
Epidemiologija šećerne bolesti tip 2	6
Kvaliteta života oboljelih od šećerne bolesti	8
Farmakoterapija šećerne bolesti tip 2	9
Neinzulinski lijekovi	9
Inzulinski pripravci	12
Smjernice za liječenje šećerne bolesti tip 2	14
Cilj rada	16
Plan rada	17
Rezultati	18
Rasprava	19
Zaključak	21
Zahvale	22
Literatura	23
Životopis	30

Sažetak

Analiza prijema dijabetičkih bolesnika u hitnoj službi interne klinike Kliničkog bolničkog centra “Sestre milosrdnice”

Petra Čaćić

Šećerna bolest, s prevalencijom od 7,9%, predstavlja veliki zdravstveni i socioekonomski problem u Republici Hrvatskoj. Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo u periodu od 2009. do 2014. prevalencija bolesti je porasla sa 6,7% na 7,9%, te pokazuje daljnji trend rasta. Tip 2 šećerne bolesti, od kojeg boluje 92% šećernih bolesnika u Republici Hrvatskoj, je gotovo u potpunosti preventabilna bolest. Glavni problem je što mjere prevencije zahtijevaju promjenu životnog stila.

Cilj ove studije je analizirati glavne karakteristike dijabetičkih bolesnika primljenih u Objedinjeni hitni bolnički prijem Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u periodu od 24 sata, dobiti uvid u reguliranost glikemije oboljelih, i dobivene podatke usporediti s ostalim studijama. Važno je naglasiti da su na tržištu Republike Hrvatske dostupni svi lijekovi za liječenje šećerne bolesti kao i u ostalim zemljama sa znatno većim bruto društvenim dohotkom. Većina tih lijekova se nalazi na A listi Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.

Rezultati pokazuju da je reguliranost glikemije u naših bolesnika znatno lošija, da imaju značajno više razvijenih komplikacija i prisutnih rizičnih čimbenika. Glavni razlog je vjerojatno loša edukacija oboljelih i nedovoljno dobra suradljivost pri uzimanju terapije.

Ključne riječi: Šećerna bolest, hitna služba, metabolički parametri, rizični faktori

Summary

Admission Analysis of Diabetic Patients at the Emergency Room of the UHC

Sisters of Charity Internal Medicine Department

Petra Čačić

Diabetes mellitus, with a national prevalence 7.9%, poses a huge health care and socioeconomic threat to the Republic of Croatia. According to national data, the prevalence rose from 6.7% to 7.90%, in the period between 2009 and 2014 and is still growing. Type 2 diabetes mellitus, found in 92% of our diabetic patients, is a completely preventable disease. The problem is that this prevention necessarily requires changes in people's lifestyles.

The main aim of this survey is to analyze biological and medical features in diabetic patients admitted to the emergency room of the UHC Sisters of Charity Internal Medicine Department during a 24-hour period, and compare them with trends in other countries. It is important to emphasize that currently all antidiabetic agents, as well as other treatments included in diabetes management used in more developed countries, are available in the Republic of Croatia. Moreover, most of those are on the A list of the Croatian Health Insurance Fund. The results show that our diabetic patients have a much poorer regulation of glycemia, and thus more complications and poorer outcomes. The main reason is probably the low level of education about the disease, as well as low compliance.

Key words: Diabetes mellitus, emergency room, metabolic parameters, risk factors

Uvod

Diabetes mellitus (DM) ili šećerna bolest (ŠB) je metabolički poremećaj višestruke etiologije karakteriziran kroničnom hiperglikemijom i posljedičnim poremećajem metabolizma ugljikohidrata, masti i bjelančevina, a u čijoj se podlozi nalazi poremećaj aktivnosti i/ili sekrecije inzulina (1). Visoke razine glukoze u krvi dovode do klasičnih simptoma poliurije, polidipsije i gubitka tjelesne mase, smetnji vida, sklonosti infekcijama te akutno ugrožavajućih stanja dijabetičke ketoacidoze i neketotičkog hiperosmolarnog sindroma (2). Kronična hiperglikemija dovodi do mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija koja se očituju dijabetičkom retinopatijom, nefropatijom i neuropatijom te perifernom arterijskom, cerebrovaskularnom i koronarnom arterijskom bolesti (2).

Poremećena tolerancija glukoze stanje je koje prethodi ŠB i razdoblje u kojem promjene prehrambenih navika i tjelesne aktivnosti mogu dovesti do potpune remisije inzulinske rezistencije (3,4).

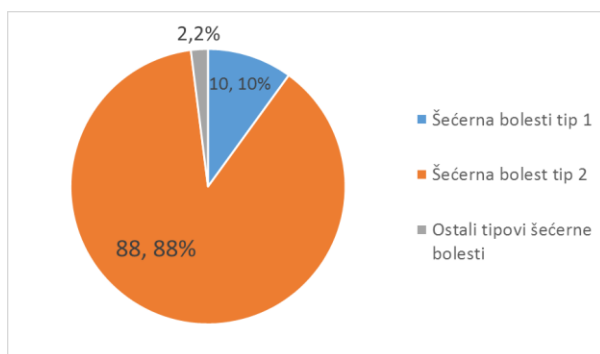
Klasifikacija

Iako prema klasifikaciji *American Diabetes Association* (ADA) iz 2017. bolest klasificiramo u 4 kategorije (slika 1.) postoje bolesnici koje ne možemo jasno svrstati niti u jednu od njih (5).

- I. Tip 1 šećerne bolesti
 - A) Imunološki posredovan
 - B) Idiopatski
- II. Tip 2 šećerne bolesti
- III. Gestacijski dijabetes mellitus
- IV. Ostali specifični tipovi šećerne bolesti
 - A) Monogenetski poremećaji β stanica
 - B) Bolesti egzokrinog pankreasa
 - C) Lijekom ili kemijski uzrokovan dijabetes

Slika 1. Klasifikacija šećerne bolesti. Klasifikacija šećerne bolesti prema *American Diabetes Association*, 2017.

Većina pacijenata spada u prve dvije kategorije, tip 1 i tip 2 šećerne bolesti (slika 2.).



Slika 2. Udjeli pojedinih tipova šećerne bolesti u ukupno oboljelih u svjetskoj populaciji. Dijagram prikazuje da najveći udio oboljelih pati od šećerne bolesti tip 2, inače gotovo u potpunosti preventabilne bolesti.

Glavna karakteristika šećerne bolesti tip 1 (ŠBT1) je destrukcija β stanica Langerhansovih otočića pankreasa što obično dovodi do apsolutnog manjka inzulina. Osim dobro poznate imunološki posredovane šećerne bolesti tip 1A, uzrokovane danas rutinski mjerenim protutijelima na inzulin (IAA eng. *insulin autoantibodies*), citoplazmu stanica otočića gušterače (ICA eng. *islet cell cytoplasm autoantibodies*), izoformu dekarboksilaze glutamične kiseline mase 65-kDa (GAD65A eng. *glutamic acid decarboxylase*), tirozin fosfatazu (IA-2 i IA-2 β eng. *insulinoma antigen*) i protutijela na transporter cinka 8A (ZnT8A eng. *zinc transporter*), u ovu skupini spada i tzv. idiopatski dijabetes (5).

Procjenjuje se da 10% bolesnika sa ŠBT1 spada u kategoriju idiopatskog dijabetesa (6). U literaturi se ova podskupina naziva još i *Flatbush diabetes* (prema četvrti u New Yorku gdje je prvi put opisan), dijabetes tip 1,5 te ketozi sklon dijabetes tip 2 (7,8). Bolesnici iz ove skupine nemaju detektabilnih protutijela, HLA povezanosti sa DQA i DQB genima a skloni su nastanku dijabetičke ketoacidoze (9). Zanimljivo je da nakon ukidanja inicijalno započete terapije inzulinom ovi bolesnici imaju remisiju od nekoliko mjeseci do nekoliko godina, te da se predominantno javlja u bolesnika afričkog, afroameričkog i hispanskog podrijetla (9). I dok službena klasifikacija ADA-e svrstava ketozi sklon dijabetes u skupinu 1 šećerne bolesti (10), većina literaturnih nalaza ga definira kao podskupinu tipa 2 šećerne bolesti (9,11). Vjerojatno je jedan od glavnih razloga zašto ga ADA svrstava u skupinu 1 šećerne bolesti sklonost dijabetičkoj ketoacidozi, koja se nekoć smatrala pretežno akutnom komplikacijom ŠBT1, dok se neketotički hiperosmolarni sindrom povezivao s šećernom bolesti tip 2 (ŠBT2). Danas međutim znamo da se dijabetička ketoacidoza pojavljuje podjednako i u ŠBT1 i ŠBT2 (12–14).

Tip 2 šećerne bolesti ima, ovisno o literaturnim navodima, 88-95% osoba koje boluju od šećerne bolesti. Patogenetski gledano bolest započinje inzulinskom rezistencijom koja dovodi do relativnog deficita inzulina, dok se u kasnijim fazama bolesti, kao odgovor na povećane zahtjeve za inzulinom, javlja poremećaj β stanica i posljedično apsolutni manjak inzulina (10). ŠBT2 je multifaktorske etiologije a najvažniju ulogu ima povišena tjelesna masa i/ili povećani udio masnog tkiva abdominalnog područja (10). ŠBT2 je u najvećem broju slučajeva gotovo u potpunosti preventabilna bolest.

Gestacijski dijabetes je godinama bio definiran kao bilo kakav oblik intolerancije glukoze koji se prvi put javlja u trudnoći (15). Prema novim smjernicama gestacijski dijabetes mellitus je onaj koji je prvi put otkriven u drugom ili trećem trimestru trudnoće (5). Ukoliko je otkriven u prvom trimestru trudnoće klasificira se kao od prije postojeći ali još neotkriveni dijabetes, najčešće tip 2, znatno rjeđe tip 1 šećerne bolesti (5). Bolesnice s dijagnosticiranim gestacijskim dijabetesom imaju povećani rizik za razvoj ŠBT2, posebno u prvih 10 godina nakon poroda (16). Glavnu ulogu u patogenezi ovog tipa šećerne bolesti imaju dijabetogeni hormoni posteljice koji se luče u kasnom drugom i trećem trimestru trudnoće, te dovode do inzulinske rezistencije i povećane potrebe za inzulinskom sekrecijom. Rizični čimbenici su starija dob, niža razina edukacije, pozitivna obiteljska anamneza šećerne bolesti, i viši indeks tjelesne mase prije trudnoće (17).

U ostale specifične tipove šećerne bolesti spada čitav dijapazon različitih patoloških entiteta (slika 1). U skupinu monogenetskih defekata β stanica spada šećerna bolest zrele dobi u mladih (MODY eng. *maturity-onset diabetes of the young*), s opisanih 6 različitih genetskih mutacija, te prolazni i permanentni oblik neonatalnog dijabetesa (5). Dijabetes dijagnosticiran u prvih 6 mjeseci života, tzv. neonatalni dijabetes, je zasebni entitet koji je

posljedica različitih mutacija koje rezultiraju defektom proizvodnje inzulina (10). ŠBT1 se gotovo nikada ne pojavljuje prije navršenih 6 mjeseci starosti (5). MODY također u podlozi ima disfunkcionalnu produkciju inzulina ali se javlja najčešće u dobi do 25 godina starosti(5).

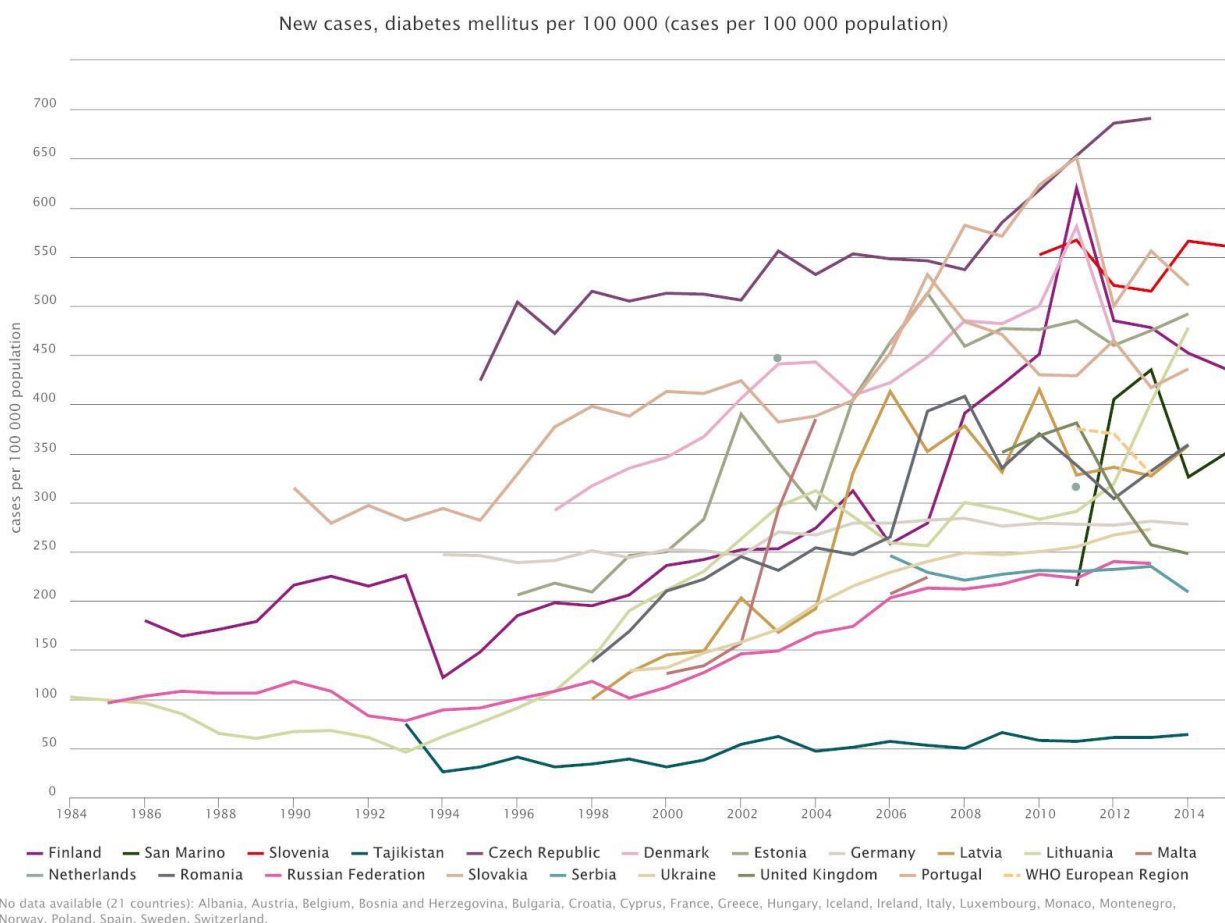
Bilo koja difuzna bolest gušterače može dovesti do razvoja šećerne bolesti, pankreatitis, trauma, cistična fibroza, hemokromatoza itd. (10)

Ijatrogeno uzrokovan dijabetes može biti posljedica uporabe kortikosteroida, pentamidina, nikotinske kiseline, tiroidnih hormona, tiazida, β adrenergičkih agonista itd. (10).

Nekadašnja klasifikacija šećerne bolesti na onu ovisnu o inzulinu i neovisnu o inzulinu je opsolentna.

Epidemiologija šećerne bolesti tip 2

ŠBT2 sa svojom rastućom prevalencijom, akutnim i kroničnim komplikacijama te terapijskim mogućnostima predstavlja veliko opterećenje za zdravstveni sustav većine zemalja. Podaci Svjetske zdravstvene organizacije ukazuju na kontinuiran porast incidencije u gotovo svim europskim zemljama (slika 3.).



Slika 3. Dinamika incidencije šećerne bolesti u europskim zemljama u razdoblju 1984.-2014. Slika prikazuje podatke Svjetske zdravstvene organizacije o incidenciji šećerne bolesti u navedenom razdoblju u kojem se uočava kontinuirani porast broja novooboljelih. Preuzeto s <https://gateway.euro.who.int/en/hfa-explorer/>.

U prosjeku se u svijetu 12% zdravstvenog budžeta troši na liječenje i prevenciju komplikacija ovog tipa šećerne bolesti (18). Sličan trend nalazimo i u Republici Hrvatskoj, 11,5% proračuna Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje odlazi na liječenje dijabetesa i njegovih komplikacija (19).

Prema izvješću *International Diabetes Federation* (IDF) prevalencija dijabetesa u Europi u 2015. godini iznosi 9,1% populacije u dobi od 20 do 79 godina, a 4,8% populacije u tom istom dobnom intervalu ima poremećenu toleranciju glukoze (18).

Prevalencija šećerne bolesti u Republici Hrvatskoj (RH) u odrasloj populaciji u razdoblju 2009.-2014. kretala se u rasponu od 6,7% do 7,9% (20). Prema zadnjem izvješću CroDiab registra sveukupno je u 2015. u RH bilo registrirano 260 092 osobe sa šećernom bolesti, a samo u 2015. pristigle su prijave za novootkrivenih 34 070 bolesnika (21). Procjenjuje se da 40% do 50% bolesnika koji boluju od ŠB nije otkriveno (18,22) što sugerira da stvarna brojka oboljelih u RH iznosi preko 400 000. Prema podacima Hrvatskog zdravstveno statističkog ljetopisa za 2014. godinu šećerna bolest nalazi se na 7. mjestu ljestvice vodećih uzroka smrti u 2014. godini, s 2,6% udjela u ukupnoj smrtnosti (23).

Kvaliteta života oboljelih od šećerne bolesti

Dijagnoza šećerne bolesti uvelike utječe na kvalitetu života bolesnika. Oboljeli od ŠBT2 u anketama su navodili lošiju kvalitetu života, provodili su manje vremena s obitelji i prijateljima te manje odlazili na društvena događanja (24).

Prevalencija depresije je veća u oboljelih od ŠB nego u onih koji istu nemaju (25). Bolesnici s dijagnosticiranom depresijom i ŠB imaju statistički značajno veća smrtnost u usporedbi s bolesnicima koji imaju samo ŠB (26). Seksualna disfunkcija, neovisno o spolu, također, značajno umanjuje kvalitetu života (27).

Dijagnoza šećerne bolesti nerijetko je povezana s društvenom stigmom što ove bolesnika čini i socijalno vulnerabilnom skupinom (28). Iako se socijalne implikacije ŠB često ne ističu per se, nerijetko upravo one imaju značajan utjecaj na suradljivost bolesnika i ishod bolesti.

Farmakoterapija šećerne bolesti tip 2

10-20% bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti koji nemaju prekomjernu tjelesnu masu promjenom prehrambenih navika i povećanjem tjelesne aktivnosti moglo bi uvelike modificirati tok bolesti (29).

Neinzulinski lijekovi

Lijekovi koji se danas koriste za liječenje ŠBT2 mogu se, prema mehanizmu djelovanja, podijeliti u 3 skupine: β -citotropni lijekovi koji potiču β stanicu na lučenje inzulina, ne- β -citotropni lijekovi koji hipoglikemijski učinak postižu drugim mehanizmima, te inzulinski pripravci (30).

Neki β -citotropni lijekovi potiču lučenje inzulina bez obzira na razinu glukoze u plazmi (GUP) (derivati sulfonilureje i glinidi), dok drugi potiču lučenje inzulina u ovisnosti o glukozi, što uvelike smanjuje mogućnost nastanka hipoglikemije (agonisti GLP-1-receptora i DPP-4-inhibitori) (30).

Metformin, pripadnik skupine bigvanida, zlatni je standard u liječenju ŠBT2 (30). Metformin inhibira glukoneogenezu i glikogenolizu u jetri, povećava utilizaciju glukoze na periferiji i smanjuje apsorpciju glukoze u crijevima (31). Uporaba metformina ne dovodi do povećanja tjelesne mase (32) a s obzirom na opisani mehanizam djelovanja hipoglikemije nisu česta nuspojava (33).

Tiazolidindioni (glitazoni) su oralni hipoglikemici koji također smanjuju proizvodnju glukoze u jetri te poboljšavaju osjetljivost na inzulini u masnom tkivu, mišićima i jetri

regulirajući transkripciju inzulina odgovarajućih gena putem aktivacije nuklearnog transkripcijskog faktora (engl. *peroxysome proliferator-activated receptor gamma* – PPAR- γ) (30,34).

Kao što je već spomenuto, derivati sulfonilureje i glinidi su sekretagozi inzulina, s bitnom razlikom u dinamici otpuštanja inzulina. Promatrajući krivulju koncentracije inzulina u krvi u ovisnosti o vremenu, uočava se da glinidi imaju višu amplitudu i kraće vrijeme sekrecije inzulina od derivata sulfonilureje, pa se shodno tome i doziraju neposredno prije ili za vrijeme obroka. Ovi lijekovi najsnažnije snižavaju glikemiju, posljedično češće dovode do epizoda hipoglikemije, te uzrokuju povećanje tjelesne mase (30).

Inhibitori α -glukozidaze (akarboza) gotovo da i nisu hipoglikemici u pravom smislu riječi. Oni sprečavaju djelovanje α -glukozidaze u probavnom traktu i tako smanjuju apsorpciju glukoze (35). Često su praćeni nuspojavama i danas gotovo istisnuti iz uporabe kvalitetnijim lijekovima na tržištu.

Dvije novije skupine lijekova, već spomenute u kontekstu „pametnih“ sekretagoga inzulina, su inhibitori enzima dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4) i agonisti GLP-1-receptora (eng. *Glucagon-like peptide-1*). Mehanizam ovih lijekova temelji se na aktivnosti endogenih inkretina (GLP1 i GIP eng. *Gastric inhibitory polypeptide*) u plazmi, hormona koji potiču otpuštanje inzulina i snižavaju koncentraciju glukagona isključivo u prisutnosti povećane koncentracije glukoze u plazmi (30).

DPP-4 inhibitori inhibiraju djelovanje enzima koji fiziološki razgrađuje inkretine i na taj način povećavaju njihovu plazmatsku koncentraciju. Uzimaju se peroralnim putem a zbog mehanizma djelovanja u bolesnika koji ih troše rijetko dolazi do hipoglikemije (30). Neke

studije ukazuju na povećani rizik od hospitalizacije zbog srčanog zatajenja u bolesnika koji su bili na terapiji saxagliptinom, jednim od lijekova iz skupine DPP-4 inhibitora (36).

Agonisti GLP-1-receptora, bilo da se radi o mimeticima ili analozima, vežu se za GLP-1-receptore i oponašaju funkciju hormona. S obzirom da se radi o proteinskim strukturama primjenjuju se supkutano (30). U agonista GLP-1-receptora analizama kliničkih studija uočen je povećan rizik od akutnog pankreatitisa (30,37).

Najnovija skupina lijekova na tržištu jesu inhibitori suprijenosnika natrija i glukoze 2 (SGLT2 engl. *sodium-glucose cotransporter 2*). Iako ova skupina lijekova ima na prvi pogled pomalo paradoksalan mehanizam djelovanja, inhibiraju reapsorpciju filtrirane glukoze u bubrežnim tubulima te smanjuju bubrežni prag za glukozu, a upravo je glikozurija odgovorna za klasični trijas simptoma ŠB, pokazali su se vrlo kvalitetnim izborom. Osim što snižavaju razinu GUP-a, povećano izlučivanje glukoze urinom dovodi do energetskeg deficita a pri tome prisutan diuretski učinak dovodi do sniženja sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka (30). Prema podacima EMPA-REG studije SGLT2 inhibitori su jedini lijekovi koji se koriste u liječenju ŠB i pokazuju smanjenu kardiovaskularnu smrtnost te smrtnost svih uzroka u odnosu prema placebo (38). Upravo u jednom od naših radova u kojem smo uočili da bolesnici s razvijenom dijabetičkom ketozom imaju smanjenu smrtnost svih uzroka sugeriramo da bi razvoj dijabetičke ketoze u bolesnika na terapiji SGLT2 inhibitorima mogao biti ključan faktor boljeg ishoda (39).

Inzulinski pripravci

S obzirom da je ŠBT2 progresivne prirode većini bolesnika će u jednom trenutku biti potrebno uvođenje inzulinske terapije.

Inzulinski pripravci se prema profilu aktivnosti dijele na brzodjelujuće, srednjedugodjelujuće, dugodjelujuće i one s bifazičnim djelovanjem.

Brzodjelujući inzulini, često nazivani i prandijalnim inzulinima, mogu biti pripravci humanih inzulina ili inzulinskih analoga (lispro, aspart, glulizin). Karakterizira ih brz početak djelovanja, humani brzodjelujući inzulini zbog stvaranja precipitata počinju djelovati u roku od pola sata a analozi inzulina još i brže, te kratko vrijeme djelovanja koje je iz istog razloga nešto dulje u humanih inzulina (30,40). Iako kod nas rezervirana za liječenje ŠBT1 inzulinska pumpa koja kontinuirano otpušta upravo analoge brzodjelujućeg inzulina pokazala se, u kombinaciji s kontinuiranim mjerenjem glukoze u stvarnom vremenu, višestruko korisnom u postizanju željene vrijednosti glikemije i u oboljelih od ŠBT2 (41).

Srednjedugodjelujući inzulini na hrvatskom tržištu su neutralni protaminski Hagedornovi inzulini (NPH) i koriste se za pokrivanje bazalnih potreba za inzulinom. S nastupom djelovanja 1,5 sata od primjene i postizanjem maksimalnog učinka u roku od 4 do 12 sati ne oponašaju adekvatno fiziološku dinamiku lučenja inzulina (30).

Dugodjelujući inzulini glargin, detemir i degludek također se koriste za pokrivanje bazalnih potreba za inzulinom s dovoljno dugim djelovanjem da ih je moguće aplicirati samo jedanput dnevno (30).

Predmiješani inzulini su kombinacije brzodjelujućeg i srednjedugodjelujućeg inzulina te ovisno o udjelu svake od komponenti na tržištu postoji nekoliko fiksnih kombinacija 25/75,

30/70 i 50/50 (30,42). S obzirom na fiksne kombinacije uporaba ovih inzulina iziskuje pravilan raspored obroka.

Postoji nekoliko mogućih shema primjene inzulinskih pripravaka (30,42):

- jedna doza bazalnog inzulina u kombinaciji s oralnim hipoglikemikom ili nekoliko njih – „*basal oral shema*“
- jedna, dvije ili tri doze bifazičnog inzulina
- intenzivirana inzulinska terapija kombinacijom bazalnog inzulina i brzodijelujućih inzulina – „*basal bolus shema*“
- „*basal oral shema*“ u kombinaciji s brzodijelujućim inzulinom – „*basal plus*“
- kombinacija metformina i brzodijelujućih inzulina

Smjernice za liječenje šećerne bolesti tip 2

Sve dostupne smjernice stavljaju naglasak na individualiziranu terapiju i interdisciplinarni pristup liječenja. Ukoliko je šećerna bolest otkrivena rutinskim probirom ili se radi o poremećenoj toleranciji glukoze bolesnicima se savjetuje redukcija tjelesne mase i promjena životnih navika.

Lijek prvog izbora, ukoliko ne postoje kontraindikacije, je metformin. Ovaj lijek dobro snižava hiperglikemiju, povezan je sa smanjenjem tjelesne mase i manjim brojem hipoglikemija, cjenovno je prihvatljiv, a neke studije sugeriraju da su bolesnici na terapiji metforminom u odnosu na one koji su uzimali derivate sulfonilureje imali manji kardiovaskularni mortalitet (30,42,43).

Prema najnovijim smjernicama iz 2017. ukoliko nakon 3 mjeseca terapije punom dozom jednog hipoglikemika nisu postignute željene vrijednosti glikemije uputno je uvesti još jedan hipoglikemik ili pripravak inzulina (42,43).

Iako su nove smjernice derivate sulfonilureje službeno klasificirale jednako vrijedne kao i sve ostale farmakoterapijske mogućnosti, ovi lijekovi imaju najveću pojavnost blagih, teških i izrazito teških epizoda hipoglikemija te znatno utječu na porast, nerijetko već prekomjerne, tjelesne mase (42). Derivati sulfonilureje, s obzirom da su na tržištu već više od pola stoljeća, ističu se najmanjom cijenom. SGLT2 inhibitori kao dodatak terapiji metforminom u usporedbi s derivatima sulfonilureje pokazali su smanjenje kardiovaskularne smrtnosti, visine HbA_{1c}, tjelesne mase i sistoličkog krvnog tlaka, a u usporedbi sa DPP-4 inhibitorima samo smanjenje tjelesne mase i sistoličkog krvnog tlaka (43). Također, DPP-4 inhibitori su se kao dodatak terapiji metforminom pokazali

superiorniji u odnosu na derivate sulfonilureje smanjujući mortalitet od svih uzroka, dugoročni kardiovaskularni mortalitet i morbiditet te tjelesnu masu (43). Međutim, DPP-4 inhibitori smanjuju vrijednosti HbA_{1c} značajno manje od derivata sulfonilureje i metformina (43).

Terapiju inzulinom uputno je uvesti odmah po otkriću ŠB ukoliko bolesnik ima oštećenu jetrenu i/ili bubrežnu funkciju koja priječi primjenu neinzulinskih hipoglikemika. Također inzulin se koristi u liječenju hiperglikemije u hospitaliziranih i interkurentno oboljelih od ŠB (30).

Također, inzulin je potrebno uvesti kada zadovoljavajuća glukoregulacija nije postignuta unatoč maksimalno dopuštenoj kombinaciji oralnih i ostalih neinzulinskih hipoglikemika, i u novootkrivenih bolesnika koji uz prisutne simptome hiperglikemije imaju vrijednosti HbA_{1c} veće od 10% (40).

Cilj rada

Cilj rada je analizirati pacijente oboljele od ŠB koji su primljeni u Objedinjeni hitni bolnički prijem Interne klinike Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u toku 24 sata, dobiti uvid u reguliranost glikemije, postojanje razvijenih komplikacija i propisanu kroničnu terapiju, te dobivene rezultate usporediti sa studijama provedenim u ostalim zemljama.

Plan rada

Nasumično je odabran jedan dan u kojem su analizirani pacijenti oboljeli od ŠB primljeni na Objedinjeni hitni bolnički prijem bolnice tercijarne razine zdravstvene zaštite. Od svih primljenih pacijenata izdvojeni su bolesnici s dijagnosticiranom šećernom bolesti i/ili glukozom u plazmi (GUP) na tašte većom od 7 mmol/L i/ili većom od 11,1 mmol/L ukoliko ispitanik nije bio na tašte a imao je klasične simptome hiperglikemije. Na tašte je svaki ispitanik koji minimalno posljednjih 8 sati nije imao nikakav kalorijski unos. Sve vrijednosti GUP-a dobivene su iz uzoraka venske krvi. Potom, izdvojenoj skupini, uvidom u povijest bolesti, analizirani su dosadašnji terapijski postupci, postojanje komplikacija ŠB, funkcije i navike te visina sistoličkog krvnog tlaka.

Rezultati

Od ukupno 93 bolesnika primljena u Objedinjeni hitni bolnički prijem u toku 24 sata kriteriji za ŠB pronađeni su u 14 bolesnika. 3/14 (21,4%) bolesnika bilo je muškog spola. Bolesnici su bili u dobi od 44 do 78 godina. Od spomenutih 14 bolesnika 12 ih je imalo od prije dijagnosticiranu ŠBT2, dok se u 2 radilo o novodijagnosticiranoj ŠB. S obzirom na dob i kliničku sliku i ovih dvoje pacijenata je vrlo vjerojatno imalo ŠBT2.

Samo je jedan bolesnik od navedenih 14 imao normalnu vrijednost GUP-a iako su svi, osim dvoje novootkrivenih, imali uvedenu adekvatnu antidijabetičku terapiju. 3 ih je uzimalo jedan peroralni hipoglikemik, 4 ih je bilo na kombinaciji dvama peroralnim hipoglikemicima, 3 ih je bilo samo na terapiji inzulinom a 2 na kombinaciji peroralnog hipoglikemika i inzulina.

11/14 (78,6%) ispitanika je imalo povišene vrijednosti krvnoga tlaka, dok ih je 5/14 (35,7%) bilo adipozno. 3/14 bolesnika se izjasnilo da svakodnevno konzumira alkohol. 1 bolesnica je bila na terapiji kortikosteroidima.

Prijašnje epizode hipoglikemije navelo je 2/14 (14,3%) bolesnika. Od kroničnih komplikacija najzastupljenija je bila dijabetička nefropatija koju je imalo dijagnosticirano 42,8% bolesnika, dok je dijabetičku retinopatiju imalo 28,5%. Akutni infarkt miokarda preboljelo je 3/14 a cerebrovaskularni inzult 2/14 ispitanika.

Rasprava

U ovoj maloj presječnoj studiji pokušali smo dobiti uvid u regulaciju glikemije populacije koja gravitira Kliničkom bolničkom centru tj. stanovnici su razvijenog gradskog središta i njegove okolice što predmnijeva da im je dostupna najbolja moguća zdravstvena zaštita.

Bolest je novootkrivena u čak dvoje bolesnika. Pacijenti s novootkrivenom ŠBT2 u hitnoj službi, s obzirom na sporu dinamiku razvoja bolesti, jasno definirane rizične faktore, pokrivenost stanovništva primarnom zdravstvenom zaštitom i sistematskim pregledima radno aktivnog stanovništva, te mogućnost jeftinog probira, trebali bi biti raritet a ne praksa.

Iako su svi bolesnici s otprije dijagnosticiranom ŠB bili na adekvatnoj terapiji samo je jedan imao uredne vrijednosti GUP-a, što se može pripisati nedovoljnoj suradljivosti pacijenata u vidu neuzimanja terapije ali i činjenici da većina akutnih stanja bitno povisuju vrijednosti GUP-a.

Ono što daleko više zabrinjava je činjenica da je 78,6% ispitanika imalo povišene vrijednosti krvnog tlaka, sistolički viši od 140 mmHg a dijastolički viši od 90 mmHg. Glavni imperativ liječenja ŠB uz postizanje normoglikemije je regulacija sistemskog krvnog tka, s obzirom da bolesnici oboljeli od ŠB i arterijske hipertenzije imaju 4 puta veću šansu za razvoj kardiovaskularne bolesti (44). Analiza Framinghamskih podataka je pokazala da osobe koje boluju od ŠB i hipertenzije imaju statistički značajno veću smrtnost od svih uzroka od onih koji boluju samo od ŠB (44). Iako je preporučene vrijednosti krvnoga tlaka za oboljele od ŠB (sistolički manji od 130 mmHg, a dijastolički manji od 80 mmHg) prema

jednoj studiji (45) postiglo svega 35,8% ispitanika, postotak bolesnika s vrijednostima višim od 140/90 mmHg bio je 40,4% ispitanika, upola manje nego u našoj studiji.

5/14 bolesnika je bilo adipozno, s tim da je bitno naglasiti da kriterij adipoziteta nije bio objektivno izračunat indeks tjelesne mase već subjektivni dojam kojeg je liječnik opisao u općem statusu, tako da je udio ispitanika s povišenom tjelesnom masom vrlo vjerojatno veći.

1 bolesnica je bila na terapiji kortikosteroidima s naglaskom da nije bila upoznata s hiperglikemijom kao mogućom nuspojavom ove skupine lijekova.

S obzirom da je istraživanje napravljeno u hitnoj službi nismo imali podatke o vrijednostima HbA_{1c} koje bi nam ukazivale na dugoročne vrijednosti GUP-a, ali s obzirom da su svi analizirani bolesnici imali razvijenu barem jednu kroničnu komplikaciju ŠB, neki i više njih, zaključujemo da su svi bolesnici kronično loše regulirani.

Sustavna edukacija oboljelih od ŠB bilo da se izvodi na razini primarne, sekundarne ili tercijarne zaštite, uz adekvatnu farmakoterapiju pokazuje znatno bolji ishod u regulaciji glikemije (46). Niti jedan od analiziranih pacijenata nije prošao sustavnu edukaciju.

Imajući na umu da su analizirani pacijenti zaprimljeni u hitnu službu nedostaju podaci o vrijednosti HbA_{1c} i lipidnom statusu koji bi nam dali potpuniju sliku trenutnog stanja u ovih bolesnika. Iako u Republici Hrvatskoj postoji nacionalni registar oboljelih od šećerne bolesti CroDiab, podaci o bolesnicima se ne ažuriraju dovoljno često te je potrebno napraviti detaljniju epidemiološku studiju o reguliranosti ŠB u naših bolesnika.

Zaključak

Dijabetički bolesnici primljeni u Objedinjeni hitni bolnički prijem Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, s obzirom na mjesto stanovanja, imaju dostupnu kvalitetnu medicinsku skrb, svih triju razina zdravstvene zaštite, i istoj mogu pristupiti bez velikih geografsko prometnih poteškoća. Unatoč toj činjenici imaju zabrinjavajuće lošu regulaciju šećerne bolesti, razvijene kronične komplikacije i neregulirane ostale rizične čimbenike za razvoj dodatnih komplikacija i povećanu smrtnost. Lijekovi za liječenje dijabetesa i hipertenzije dostupni na tržištu Republike Hrvatske mnogobrojni su, kvalitetni i ne zaostaju za onima dostupnima u većini zemalja sa znatno višim bruto društvenim proizvodom, te su bolesnicima dostupni besplatno ili uz plaćanje manjih iznosa nadoplate. Stoga, razloge loše reguliranosti ovih bolesnika možemo tražiti u nedovoljno dobroj informiranosti bolesnika o prirodi njihove bolesti i posljedično u nedovoljnoj suradljivosti uzimanja propisane terapije. Većina novootkrivenih bolesnika ne prođe sustavnu edukaciju o ŠB, a dok to ne postane standard možemo očekivati da će udio sredstava koji se troše na liječenje ŠB i njenih komplikacija biti u porastu. Također, potrebno je kontinuirano educirati širu javnost o važnosti prevencije i ranog otkrivanju bolesti jer podizanje ukupne svijesti o ovoj problematici može bitno pridonijeti njezinom rješenju.

Zahvale

Prije svega zahvaljujem se svome mentoru prof. dr. sc. Milanu Vrkljanu, dr. med. na svesrdnoj pomoći i prenesenom znanju.

Zahvaljujem se i dr. sc. Ivanu Kruljcu, dr. med. što me uključio u nekoliko svojih studija i dao mi uvid u dinamičan i zanimljiv svijet znanstvenih publikacija.

Također, zahvaljujem se svim djelatnicama i djelatnicima Zavoda za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“ na ugodnoj suradnji i prenesenom znanju.

Veliko hvala i mojoj obitelji koja mi je bila ogromna podrška tokom studija.

Literatura

1. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabet Med.* 1998 Jul;15(7):539–53.
2. Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation und Diagnose. *Wien Klin Wochenschr.* 2016 Apr 6;128(S2):37–40.
3. Gong Q-H, Kang J-F, Ying Y-Y, Li H, Zhang X-H, Wu Y-H, et al. Lifestyle Interventions for Adults with Impaired Glucose Tolerance: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects on Glycemic Control. *Intern Med.* 2015;54:303–10.
4. Carr DB, Utzschneider KM, Boyko EJ, Asberry PJ, Hull RL, Kodama K, et al. A reduced-fat diet and aerobic exercise in Japanese Americans with impaired glucose tolerance decreases intra-abdominal fat and improves insulin sensitivity but not beta-cell function. *Diabetes.* 2005 Feb;54(2):340–7.
5. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;
6. Sera Y, Kawasaki E, Abiru N, Ozaki M, Abe T, Takino H, et al. Autoantibodies to Multiple Islet Autoantigens in Patients with Abrupt Onset Type 1 Diabetes and Diabetes Diagnosed with Urinary Glucose Screening. *J Autoimmun.* 1999 Sep;13(2):257–65.
7. Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE. Narrative review: ketosis-prone type 2

- diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 2006 Mar 7;144(5):350–7.
8. Denedy MC, Rizza RA, Dinneen SF. Chapter 38 – Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Endocrinol Adult Pediatr.* 2016;662–671.e2.
 9. Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE. Narrative Review: Ketosis-Prone Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med.* 2006 Mar 7;144(5):350.
 10. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2014 Jan 1;37(Supplement_1):S81–90.
 11. Lontchi-Yimagou E, Nguewa JL, Assah F, Noubiap JJ, Boudou P, Djahmeni E, et al. Ketosis-prone atypical diabetes in Cameroonian people with hyperglycaemic crisis: frequency, clinical and metabolic phenotypes. *Diabet Med.* 2017 Mar;34(3):426–31.
 12. Balasubramanyam A, Zern JW, Hyman DJ, Pavlik V, D M, LS P. New Profiles of Diabetic Ketoacidosis. *Arch Intern Med.* 1999 Oct 1;159(19):605–9.
 13. Newton CA, Raskin P. Diabetic Ketoacidosis in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med.* 2004 Sep 27;164(17):1925.
 14. Tan H, Zhou Y, Yu Y. Characteristics of diabetic ketoacidosis in Chinese adults and adolescents – A teaching hospital-based analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Aug;97(2):306–12.
 15. American Diabetes Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2011 Jan;34 Suppl 1(Suppl 1):S62-9.
 16. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational Diabetes and the Incidence of Type 2

- Diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25(10).
17. Lin P-C, Hung C-H, Chan T-F, Lin K-C, Hsu Y-Y, Ya-Ling Tzeng. The risk factors for gestational diabetes mellitus: A retrospective study. *Midwifery*. 2016 Nov;42:16–20.
 18. International Diabetes Federation (IDF). *IDF Diabetes Atlas 7th edition*. idf.org. 2015.
 19. Ana Puljak MJ. Nastavni zavod za javno zdravstvo dr. Andrija Štampar [Internet]. 2016 [cited 2017 Jan 1].
 20. Tamara Poljičanin, Lea Smirčić Duvnjak, Matea Vinković VK. Šećerna bolest u Republici Hrvatskoj 2005.-2014. [Internet]. 2015.
 21. Tamara Poljičanin VK. NACIONALNI REGISTAR OSOBA SA ŠEĆERNOM BOLEŠĆU CRODIAB [Internet]. [cited 2017 May 15].
 22. Metelko Ž, Pavlić-Renar I, Poljičanin T, Szivovitz L, Turek S. Prevalence of diabetes mellitus in Croatia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Aug;81(2):263–7.
 23. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. *Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2014. godinu*. Zagreb, 2015.
 24. Feng X, Astell-Burt T. Impact of a type 2 diabetes diagnosis on mental health, quality of life, and social contacts: a longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017 Feb 16;5(1):e000198.
 25. Ankarfeldt M, Adalsteinsson E, Groenwold R, Ali MS, Klungel O. A systematic literature review on the efficacy–effectiveness gap: comparison of randomized

- controlled trials and observational studies of glucose-lowering drugs. *Clin Epidemiol.* 2017 Jan;Volume 9:41–51.
26. Katon WJ, Rutter C, Simon G, Lin EHB, Ludman E, Ciechanowski P, et al. The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005 Nov;28(11):2668–72.
 27. Pozzo MJ, Mociulsky J, Martinez ET, Senatore G, Farias JM, Sapetti A, et al. Diabetes and Quality of Life. *Am J Ther.* 2016;23(1):e159–71.
 28. Schabert J, Browne JL, Mosely K, Speight J. Social Stigma in Diabetes. *Patient - Patient-Centered Outcomes Res.* 2013 Mar 16;6(1):1–10.
 29. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes : a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. 2006;1711–21.
 30. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Marković BB, et al. [CROATIAN GUIDELINES FOR THE PHARMACOTHERAPY OF TYPE 2 DIABETES]. *Lijec Vjesn;*138(1–2):1–21.
 31. Wood AJJ, Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med.* 1996 Feb 29;334(9):574–9.
 32. Golay A. Metformin and body weight. *Int J Obes.* 2008 Jan 24;32(1):61–72.
 33. Wright AD, Cull CA, Macleod KM, Holman RR, UKPDS Group. Hypoglycemia in Type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J*

- Diabetes Complications. 2006 Nov;20(6):395–401.
34. Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004 Sep 9;351(11):1106–18.
 35. Caballero AE. Long-term studies of treatments for type 2 diabetes. *Postgrad Med*. 2017 Apr 3;129(3):352–65.
 36. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial. *CLINICAL PERSPECTIVE*. *Circulation*. 2014 Oct 28;130(18):1579–88.
 37. Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, et al. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ*. 2014 Apr 15;348:g2366.
 38. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28.
 39. Kruljac I, Čačić M, Čačić P, Ostojčić V, Štefanović M, Šikić A, et al. Diabetic ketosis during hyperglycemic crisis is associated with decreased all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2017 Jan 3;55(1):139–43.
 40. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European

- Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1364–79.
41. Gu W, Liu Y, Chen Y, Deng W, Ran X, Chen L, et al. Multicentre randomized controlled trial with sensor-augmented pump vs multiple daily injections in hospitalized patients with type 2 diabetes in China: Time to reach target glucose. *Diabetes Metab*. 2017 Feb 2.
 42. Chamberlain JJ, Herman WH, Leal S, Rhinehart AS, Shubrook JH, Skolnik N, et al. Pharmacologic Therapy for Type 2 Diabetes: Synopsis of the 2017 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 18;166(8):572.
 43. Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forciea MA. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Feb 21;166(4):279.
 44. Lastra G, Syed S, Kurukulasuriya LR, Manrique C, Sowers JR. Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension: An Update. *Endocrinol Metab Clin NA*. 2014;43:103–22.
 45. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor Control of Risk Factors for Vascular Disease Among Adults With Previously Diagnosed Diabetes. *JAMA*. 2004 Jan 21;291(3):335.
 46. Milenkovic T, Smokovski I, Bozhinovska N, Rahelic D, Jovanovska Misevska S, Bitovska Mileva I, et al. Endocrine Oncology and Metabolism Effects of structured diabetes education program on diabetes knowledge and metabolic control in

insulin-treated diabetes patients from the Republic of Macedonia.

Životopis

Rođena sam 21.1.1993. godine u Zagrebu. Nakon završene Opće gimnazije Gospić 2011. godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Dobitnica sam Dekanove nagrade za uspjeh te sam tokom studija bila stipendistica Sveučilišta u Zagrebu i Nacionalne zaklade za potporu učeničkom i studentskom standardu. Radila sam kao demonstratorica na katedri za Anatomiju, Histologiju i embriologiju, a posljednje dvije godine studija bila sam demonstrator iz predmeta Klinička propedeutika. Članica sam Studentske sekcije za neuroznanost te sam dvije godine volontirala na manifestaciji Tjedan mozga. Aktivno sam sudjelovala na nekoliko kongresa, 2014. International Conference on Evolution and Behaviour, 2015. Depresija u stoljeću uma (4. hrvatski kongres o prevenciji i rehabilitaciji u psihijatriji s međunarodnim sudjelovanjem) te 2017. na Kongresu hitne medicine s međunarodnim sudjelovanjem. Odlično poznajem Engleski jezik a služim se i Njemačkim.