

# Liječenje čimbenika predispozicije za razvoj šećerne bolesti prije pojave razvijene bolesti u obiteljskoj medicini

---

Mucić, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:042582>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2023-10-03**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Katarina Mucić**

**Liječenje čimbenika predispozicije za razvoj šećerne bolesti  
prije pojave razvijene bolesti u obiteljskoj medicini**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za obiteljsku medicinu Škole narodnog zdravlja „Andrija Štampar“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom mentora izv.prof.dr. sc. Venije Cerovečki Nekić, dr. med i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## **Popis kratica**

ADA American Diabetes Association

FDA food and drug administration

FPG fasting plasma glucose, glukoza u plazmi natašte

GLP-1 glucagon like peptide 1

IFG impaired fasting glucose, poremećena glukoza natašte

IGT impaired glucose tolerance, poremećena tolerancija glukoze

ITM indeks tjelesne mase

LOM liječnik obiteljske medicine

OGTT oralni test tolerancije glukoze

ŠBT2 šećerna bolest tip 2

TM tjelesna masa

## Sažetak

### Liječenje čimbenika predispozicije za razvoj šećerne bolesti prije pojave razvijene bolesti u obiteljskoj medicini

Razvijena šećerna bolest kronična je bolest s mnogim komplikacijama te je tihi ubojica jer često dugo vremena ne razvija simptome. Danas znamo da se šećerna bolest razvija u dugogodišnjem procesu za vrijeme kojeg polako pada sposobnost perifernih tkiva da odgovara na inzulin te sposobnost beta stanica gušterače da luči inzulin. U tom dugotrajnom procesu javlja se stanje predijabetesa u kojem sve beta stanice gušterače još nisu prestale funkcionirati te se njihova funkcija može oporaviti ako djelujemo na vrijeme. Zbog toga, a i prevencije mikrovaskularnih i makrovaskularnih dijabetičkih komplikacija treba prevenirati razvoj šećerne bolesti. Prevencija šećerne bolesti zvuči veoma široko i nedefinirano, ali se ona može točnije definirati tako da nastojimo liječiti specifične čimbenike rizika za šećernu bolest kako na njih nailazimo u obiteljskoj medicini. Obiteljsko nasljeđe i dob su čimbenici na koje ne možemo utjecati, ali nam mogu pomoći u prepoznavanju pacijenata kojima je pomoć potrebna i koji su pod rizikom od razvijanja šećerne bolesti. Promjena životnog stila je široki spektar različitih intervencija sa ciljem mijenjanja životnih navika, od kojih sve nisu moguće niti realne kod svih pacijenata, ali se kod svakog pacijenta može poboljšati barem jedna navika. Najvažnije komponente zdravog životnog stila jesu tjelesna aktivnost barem dva i pol sata tjedno, a idealno više od četiri sata tjedno, zdrava prehrana, spavanje sedam do osam sati svaku noć, poraditi na smanjivanju stresa, depresije i anksioznosti, manje sjedenja, prestanak pušenja, ograničiti unos alkohola. Zdrava prehrana je širok pojam. U prehrani je važno što više se bazirati na biljnoj prehrani i jesti barem 400g voća i povrća dnevno, jesti 15g vlakana po svakih 1000 kcal, zasićene masne kiseline ograničiti na 10% dnevnih kalorija, ne konzumirati zaslađena pića i po mogućnosti što manje 'piti kalorije'. Ono što je u prehrani najvažnije je ograničenje kalorijskog unosa, svaki pacijent koji je prekomjerne tjelesne mase ili je pretio, u toj je situaciji zbog toga što je dugoročno i konstantno jeo previše kalorija. Problematično je, ali vrijedno truda pokušati objasniti postupke kako smanjiti kalorijski unos, a da se glad što manje poveća, iako se to u velikoj mjeri postiže odabirom pravih namirnica. Vrlo važna komponentna zdravog životnog stila je održivost te je nužno prenijeti informaciju da pacijent promijeni svoje ponašanje na način da ga može održati ostatak svog života, a ne kao dvomjesečni plan nakon čega će se vratiti na staro. Šećerna bolest se također može prevenirati uzimanjem lijekova kao što su metformin i liraglutid. Pretilost je važni predisponirajući čimbenik za šećernu bolest i primarno se liječi promjenom životnog stila. Također se može liječiti farmakološki i to orlistatom, liraglutidom ili naltreksonom/bupropionom. Hipertenzija je također čimbenik rizika za razvoj šećerne bolesti, iako je i šećerna bolest čimbenik rizika za razvoj hipertenzije. Hipertenzija se primarno liječi blokatorima renin angiotenzinskog sustava kako bi se maksimalno utjecalo i na prevenciju šećerne bolesti.

## Summary

### Therapy of predisposing factors before appearance of diabetes mellitus in family medicine

Diabetes mellitus type 2 is a chronic disease with many potential complications. Diabetes is often referred as a 'silent killer' because symptoms can stay hidden for years on end. Today we know diabetes is not a sudden occurrence, instead it's a process of peripheral tissues losing the ability to respond to insulin and pancreatic beta cells losing the ability to produce enough insulin to overcome peripheral resistance. Prediabetes develops during that process. Prediabetes is a disease in which there is still a sufficient amount of pancreatic beta cells left and their function can be resumed if action is promptly taken. Due to the reversibility of prediabetes and to prevent microvascular and macrovascular diabetic complications there is a definite need to prevent diabetes mellitus type 2. Diabetes prevention as a recommendation is vague, but we can define it more precisely if we treat specific risk factors for diabetes, as we diagnose them in family medicine practice. Family history and age are immutable parameters, but they can guide us to pay closer look to specific patients who need our help because of their risk of developing diabetes. Lifestyle change encompasses different habits, and even though we cannot change all bad habits of our patients', everyone can better themselves in at least one aspect. The most important habits in a healthy lifestyle are physical activity of at least 150 minutes a week, healthy nutrition, 7 to 8 hours of sleep per night, lower stress, depression, and anxiety, less sitting, cessation of smoking and limiting alcohol consumption. Healthy nutrition in practice means focusing most of daily meals on fruits and vegetables (at least 400g per day), eating 15g of fiber per every 1000 calories, limiting saturated fatty acid consumption do 10% of daily calories, avoiding sugary beverages and as much as possible not drinking the calories. By far the most important part of a healthy nutrition is restricting caloric intake. Every overweight or obese patient has been eating too much for a long period of time. It can be difficult, but worth the effort to explain some tricks how to reduce the caloric intake so that hunger increases as little as possible. That is mostly done by choosing low calorie dense foods. Sustainability is another very important component of a healthy lifestyle especially when implementing a long-term change. Diabetes can also be prevented by taking the medications such as Metformin or Liraglutide. Obesity is an important predisposing factor for diabetes, and it's primarily treated by lifestyle change. It can also be managed pharmacologically with Orlistat, Liraglutide or Naltrexone and Bupropion combination. Hypertension is another risk factor for diabetes development even though association goes in both directions. Hypertension is treated by blockers or renin-angiotensin system because they have been shown to prevent diabetes.

## Sadržaj

Sažetak

Summary

1.Uvod .....	8
2.Predisponirajući čimbenici razvijene šećerne bolesti .....	9
2.1 Čimbenici rizika vezani za životni stil .....	10
3.Životni stil kao predisponirajući čimbenik šećerne bolesti .....	10
3.1 Prehrana .....	11
3.2 Tjelesna aktivnost na poslu i u slobodno vrijeme .....	12
3.3 Gledanje TV-a i sedentarni način života .....	12
3.4 Okoliš i san .....	13
3.5 Ovisnosti .....	13
3.6 Depresija i stres kao čimbenici rizika .....	14
4.Liječenje negativnih aspekata životnog stila u obiteljskoj medicini .....	15
4.1 Primjena u praksi .....	16
5.Predijabetes .....	19
6.Liječenje predijabetesa .....	21
6.1 Liječenje predijabetesa promjenom životnog stila .....	21
6.2 Liječenje predijabetesa farmakološki .....	23
7.Pretilost .....	25
8.Liječenje pretilosti .....	26
9.Hipertenzija .....	28
10.Liječenje hipertenzije .....	29
11.Rasprava .....	29

12.Zaključak .....	31
13. Literatura.....	32



## 1.Uvod

Šećerna bolest tip 2 (ŠBT2), nazvana i diabetes melitus tip 2 je kronična bolest karakterizirana povećanom koncentracijom glukoze u krvnoj plazmi što se naziva hiperglikemijom koja je nastala zbog smanjene osjetljivosti perifernih tkiva na inzulin te nemogućnosti  $\beta$  stanica gušterače da proizvedu više inzulina i nadoknade relativnu perifernu rezistenciju na inzulin. Kronične posljedice hiperglikemije dijele se na mikrovaskularne i makrovaskularne. Mikrovaskularne su nefropatija, retinopatija i neuropatija, a makrovaskularne cerebrovaskularna bolest, bolest perifernih krvnih žila te ishemijska bolest srca. [1]

Incidencija i prevalencija ŠBT2 se u cijelom svijetu povećavaju iznimnom brzinom s 108 milijuna ljudi 1980.godine (4.7% svjetske populacije) na 422 milijuna 2014.godine (8.5% svjetske populacije) [2] te se očekuje da će nastaviti rasti i doseći 592 milijuna oboljelih 2035.godine. [3] Prevalencija šećerne bolesti u Europi 2019.godine bila je 9.1% sa 66 milijuna bolesnika. [4]

Iako su mogućnosti liječenja sve veće od 2000. do 2016. preuranjena smrtnost od šećerne bolesti narasla je za 5% i to više u niskorazvijenim i srednjerazvijenim zemljama nego u visokorazvijenim. Osim smrti, šećerna bolest je vodeći uzročnik sljepoće, kronične bubrežne bolesti, kardiovaskularnih incidenata uključujući moždani udar i infarkt miokarda te amputacija nogu. WHO procjenjuje da je šećerna bolest bila 7.vodeći uzrok smrti 2016. [2]

Istraživanja pokazuju da je skoro 80% slučajeva ŠBT2 preventabilno kroz promjenu životnog stila kroz zdraviju prehranu, tjelesnu aktivnost, kontrolu tjelesne mase i zdrav način života. [3]

Prevenција ŠBT2 je važna jer produžuje život, poboljšava kvalitetu života, smanjuje mogućnost pojave drugih bolesti za koje je šećerna bolest čimbenik rizika te smanjuje troškove liječenja. [4]

Obiteljska medicina je optimalno mjesto za intervenciju kojoj je cilj prevencija šećerne bolesti jer se tu može obuhvatiti najveći dio populacije za probir i savjete o promjeni životnog stila obzirom da se radi o liječnicima koji osiguravaju kontinuitet skrbi i trajnu skrb pacijentima kao i sveobuhvatnost u radu. Istraživanja su pokazala da su uspješni preventivni programi uključili bihevioralnu teoriju kako bi potaknuli tjelesnu aktivnost i promjenu prehrane, ponudili savjete i plan pacijentima te odgovorili na njihova pitanja i motivirali ih na promjenu i pomogli postaviti ciljeve te praćenje rizičnih čimbenika u pacijenata. Ipak, ono što je izazov je prenošenje uspjeha tih istraživanja u svakodnevni rad obiteljskih liječnika obzirom na vremenska i organizacijska ograničenja. S obzirom na ta ograničenja, nužno je da obiteljski liječnik bude upoznat s najefikasnijim metodama u prevenciji šećerne bolesti te načinima pristupa različitim pacijentima. [3]

## 2.Predisponirajući čimbenici šećerne bolesti

Predisponirajući čimbenici za ŠBT2 su brojni i neki su nepromjenjivi, ali na mnoge možemo utjecati.

Spol, dob, pozitivna obiteljska anamneza, etnička pripadnost, raspodjela masnog tkiva na tijelu, TM na porodu i TM u djetinjstvu su čimbenici koje ne možemo promijeniti, ali na čimbenike vezane za životni stil možemo utjecati. [5]

Muški spol ima veću incidenciju šećerne bolesti u odnosu na ženski, bez obzira na to što je pretilost, jedan od najvećih prediktora šećerne bolesti, češća u žena.[7]

Incidencija šećerne bolesti raste sa životnom dobi, osobito nakon 65.godine. Patofiziologija bolesti povezana je direktnim utjecajem starenja na metaboličku regulaciju. Starenje u kombinaciji sa šećernom bolesti, također ubrzava pojavu najčešćih dijabetičkih komplikacija.[8]

U usporedbi s osobama bez obiteljske anamneze ŠBT2, ljudi s pozitivnom povijesti bolesti s članovima uže obitelji imaju dva do tri puta povećan rizik za razvoj šećerne bolesti. Rizik je pet do šest puta veći ukoliko su i majka i otac imali šećernu bolest. Rizik se može smanjiti kroz zdravi način života, održavanje primjerenog ITM i opsega struka.

Rizik za razvoj šećerne bolesti, korigirano za ITM, povišen je za ljude azijskog, hispanskog i afroameričkog porijekla u usporedbi s bijelcima. Smatra se da je dio tog rizika genetski, ali prvenstveno je povezan s ITM-om, opsegom struka i krvnim tlakom – koji su statistički viši u nebijelaca, ali je isto tako bio povezan s psihosocijalnim i socioekonomskim prilikama ljudi u djetinjstvu i mladosti.

Raspodjela masnog tkiva je još jedna važna nepromjenjiva determinanta rizika za ŠBT2. Incidencija ŠBT2 je najviša u ljudi s centralnom ili abdominalnom pretilosti, mjereno prema opsegu struka ili omjeru struk-bokovi. Intraabdominalno, visceralno masno tkivo je bolji prediktor za razvoj ŠBT2 nego subkutano ili retroperitonealno masno tkivo. 'Muški' tip pretilosti je različit od tipičnog 'ženskog' tipa pretilosti koji primarno zahvaća glutealnu i femoralnu regiju i nije toliko povezan s rezistencijom glukoze ili kardiovaskularnim bolestima. Nepoznat je uzrok važnosti distribucije masnog tkiva.

Smanjena ili povećana rodna masa je čimbenik rizika za razvoj šećerne bolesti. Krivulja je U oblika tako da je rizik to veći kada je rodna masa mnogo niža ili mnogo viša od očekivane. Prekomjerni ITM u djetinjstvu također je povezan s povećanim rizikom od razvoja ŠBT2, a osobito je prisutan kad su djeca ostala prekomjerne tjelesne mase i u pubertetu. [5]

## 2.1 Čimbenici vezani za životni stil koji su povezani s povećanim rizikom od razvoja ŠBT2

Prehrana siromašna vlaknima, fitokemikalijama i biljkama pruža povećanje relativnog rizika od 44% do 300%

Svakodnevna konzumacija zaslađenih napitaka dovodi do povećanog relativnog rizika za 20-30%

Malo tjelesne aktivnosti pruža 40% veći rizik u usporedbi s puno tjelesne aktivnosti

Produženo vrijeme sjedenja i gledanja u TV ili druge monitore dovodi do 3% većeg rizika po satu sjedenja/tjedno

Izlaganje bučnom prometu daje relativni rizik od 20-40% za svakih 10 dB

Pušenje dovodi do 30-60% povećanog relativnog rizika, ovisno o količini cigareta

Kratko vrijeme spavanja i loša kvaliteta sna podiže relativni rizik za 9% za svaki sat spavanja kraće

Stres, depresija i loše raspoloženje također podižu relativni rizik, ovisno o jačini simptoma

Niski socio-ekonomski položaj dovodi do povećanog relativnog rizika za 40-100% u usporedbi s visokim socio-ekonomskim položajem. [6]

Osim čimbenika vezanih za životni stil predisponirajući čimbenici šećerne bolesti koje možemo liječiti u obiteljskoj medicini su i pretilost, hipertenzija i predijabetes.

### **3. Životni stil kao predisponirajući čimbenik šećerne bolesti**

Prepoznavanje obilježja životnog stila koja su rizična za razvijanje šećerne bolesti nužno je kako bi se omogućilo planiranje intervencija za mijenjanje rizičnih obilježja životnog stila i dugoročno smanjilo epidemiju šećerne bolesti.

Vjeruje se da je zapadnjačka prehrana, osobito u suficitu, u kombinaciji sa sedentarnim načinom života primarni uzrok ŠBT2. Ta dva čimbenika se osim toga drže i najčešćim razlozima za trenutnu epidemiju pretilosti koja je usko povezana s rastom incidencije šećerne bolesti. Iako prekomjernu tjelesnu masu i pretilost tradicionalno pokazujemo pomoću mjere koja se zove ITM (tjelesna masa u kilogramima podijeljena s visinom u metrima na kvadrat) i to tako da je ITM 25-29.9 prekomjerna tjelesna masa, a ITM 30+ pretilost; zapravo je visceralna pretilost ono što nosi veći rizik od ŠBT2 nego povećani ITM.

Pretili ljudi bez metaboličke disregulacije imaju malo visceralne pretilosti, i u suprotnom, ljudi koji razvijaju ŠBT2 iako su samo prekomjerne tjelesne mase (ITM 25-29.9) ili su

normalne tjelesne mase (ITM 18.5-24.9) često imaju smanjenu mišićnu masu i povećanu visceralnu pretilost .

Zanimljivo je da je porast slučajeva ŠBT2 prisutan i u zemljama kod kojih se nije povećala dostupnost hrane u posljednjim desetljećima, primjerice Zapadna Europa. To pokazuje da prehrana i pretilost nisu jedini pokazatelji nego da postoje i drugi okolišni čimbenici i čimbenici životnog stila kojima se može pripisati povećani rizik od ŠBT2.

### 3.1 Prehrana

Epidemiološke studije variraju u svojim zaključcima koje su grupe hrane povezane s rizikom od razvoja ŠBT2 što nije čudno kako se šećerna bolest dijagnosticira u svim dijelovima svijeta, gdje se vrste hrane izuzetno razlikuju.

Biljna prehrana povezana je s nižim rizikom od razvoja ŠBT2, od mesne prehrane. Hrana siromašna kalorijama je zaštitna u usporedbi s hranom bogatom kalorijama. Fermentirani mliječni proizvodi su bolji od nefermentiranih. Pića zaslađena šećerom i rafinirani ugljikohidrati kontinuirano potiču razvoj pretilosti i rizik od šećerne bolesti. Svakodnevna konzumacija orašastih plodova bi mogla pružati neku zaštitu od ŠBT2, iako su orašasti plodovi visokokalorični.

Smjernice američke FDA više ne postavljaju granice na količinu ugljikohidrata, proteina i masti u hrani nego savjetuju o vrstama hrane koje imaju pogodno djelovanje na zdravlje te o alternativnim načinima pristupanju hrani primjerice zdrava američka prehrana, mediteranska prehrana ili vegetarijanska prehrana.

Teško je procijeniti uzrok i posljedicu vrsta prehrane na metaboličku kontrolu, iako postoji mnogo istraživanja koja se time bave gdje se ljudima odredi način prehrane kroz vrijeme trajanja istraživanja (generalno nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci) te se na početku i na kraju istraživanja mjeri kilaža, tolerancija glukoze, glikirani hemoglobin i drugi parametri metaboličkog funkcioniranja s pretpostavkom da će kratkoročni učinak promijenjene prehrane, kojeg mjerimo ovakvim istraživanjem, biti sukladan dugoročnom učinku.

Većina istraživanih načina prehrane su poboljšali metaboličku kontrolu i lipidni status, neovisno o rasporedu makronutrijenata.

U mnogima od istraživanja, na pacijente je djelovao neizbježan Hawthorneov učinak (promijenili su svoje ponašanje jer su znali da sudjeluju u istraživanju, bez obzira na to je li od njih bilo traženo da promijene svoje navike ili ne). Sudionici su konzumirali manje kalorija nego prije istraživanja, barem tijekom prvih nekoliko tjedana, i zbog toga izgubili na masi. U drugim istraživanjima, hipokalorijska dijeta je prepisana svim grupama

sudionika. Posljedično je smanjenje mase i sukladno tome, manje visceralne pretilosti, dovelo do poboljšane metaboličke kontrole, neovisno o vrsti prehrane. Iz tog razloga, rezultati mnogih istraživanja prehrane mogu dovesti do pogrešnih zaključaka o održivosti nekih načina prehrane i njihovoj mogućnosti da se koriste za dugoročnu kontrolu.

Dugoročna istraživanja pojedinih tipova hrane za prevenciju šećerne bolesti kod ljudi pod rizikom su teško izvedivi zbog loše suradljivosti pacijenata. U jednom uspješnom pokušaju uspoređena je Mediteranska prehrana suplementirana s 1l djevičanskog maslinovog ulja tjedno ili 30g orašastih plodova na dan u usporedbi s konvencionalnom prehranom s niskim udjelom masti. Nakon četiri godine, obje grupe koje su konzumirale Mediteransku prehranu su imale 50% manju progresiju prema ŠBT2 u usporedbi s kontrolnom grupom koja je jela prehranu s malo masti. (PREDIMED trial, 140 ljudi u grupi, prosjek godina 67, visoki rizik od kardiovaskularnih bolesti). U ovom istraživanju, kalorijska restrikcija nije bila planirana, i u prosjeku, sudionici su izgubili manje od jedan kg po osobi usprkos velikom smanjenju rizika od šećerne bolesti tijekom četiri godine. Ovo upućuje na postojanje komponenti Mediteranske prehrane koje smanjuju rizik od šećerne bolesti bez potrebe za smanjenjem tjelesne mase.

### 3.2 Tjelesna aktivnost na poslu i u slobodno vrijeme

Epidemiološke studije sugeriraju da puno tjelesne aktivnosti naprama malo tjelesne aktivnosti smanjuje relativni rizik za ŠBT2 za oko 30%. Sve vrste slobodnog vremena u kojima su ljudi tjelesno aktivni, kao i tjelesno zahtjevni poslovi smanjuju rizik od ŠBT2. Vježbanje ima pozitivni učinak na osjetljivost na inzulini i glikemijsku kontrolu i u nedijabetičara. Pacijenti koji su zamijenili 30 minuta sedentarnog vremena u srednju do jaku tjelesnu aktivnost imali su 15% bolju inzulinsku osjetljivost.

Povoljni/pogodni utjecaji mišićnog rada ne mogu se prenijeti čistim sagorijevanjem kalorija, s obzirom na to da tjelesna aktivnost vodi do minimalnog gubitka mase.

Nažalost, osim prehrane vrlo je važna količina tjelesne aktivnosti koja se vrlo teško može procijeniti kroz intervju ili upitnike

### 3.3 Gledanje TV-a i sedentarni način života

Postoji snažna povezanost između vremena sjedenja s pretilosti i incidencijom šećerne bolesti, neovisno o količini tjelesne aktivnosti. Uobičajeno duže sjedenje može udvostručiti rizik od šećerne bolesti. U jednom istraživanju, svaki dodatni sat gledanja televizije je povećao rizik od razvitka šećerne bolesti tijekom 3.2 godine za 3.4% . Očekivano, interakcija je dvosmjerna – sedentarni način života potiče pretilost i obrnuto.

Preporuke za ograničavanje dužine sjedenja i zamjena tog vremena stajanjem i kretanjem su bazirane na kratkoročnim istaživanjima koji su pokazali povoljne metaboličke utjecaje stajanja i planirane tjelesne aktivnosti u usporedbi sa sedentarnim načinom života, uključujući manje debljanja. Sjedenje za stolom dovodi do potrošnje energije samo 5% iznad razine bazalnog metabolizma, a barem dvostruko više energije se troši nakon samo nekoliko minuta stajanja i hodanja.

### 3.4 Okoliš i san

Epidemiološke studije pronalaze poveznicu između izlaganja međugradskom prometu i buci s višim rizikom od ŠBT2 5 do 12 godina. Rizik je bio viši za 20-40% za ljude koji su bili 10 godina izloženi 10 dB višoj razini buke ili koji žive na prometnoj cesti. Moguće je da se ne radi o uzročno-posljedičnoj vezi, iako nakon prilagodbi za dob, spol i životni stil (uključujući ITM i tjelesnu aktivnost) kao i socioekonomski status, nije bilo gubitka promatrane povezanosti.

Čimbenici koji utječu na životni stil su i trajanje i kvaliteta sna. Noćna izloženost buci i svjetlu može uzrokovati smetnje sna. Slični utjecaji su zabilježeni kod radnika u smjenama i kod ljudi sa smanjenom dužinom sna zbog predugih radnih sati ili aktivnosti van radnog vremena. Nedavna meta analiza prospektivnih studija zabilježila je najniži rizik za šećernu bolest kod spavanja sedam do osam sati svaku noć i podiže se za 9% za svakih 1h kraćeg sna. Dulje spavanje ili kraći dnevni počinci mogu također biti čimbenik za kasniju šećernu bolesti ili metabolički sindrom, iako rezultati nisu ujednačeni.

U laboratorijima spavanja, provedena su istraživanja ograničavanje sna pet dana uzrokovalo je 29% smanjenje osjetljivosti na inzulin i smanjeno odlaganje glukoze je bilo prisutno nakon samo jedne noći s četiri sata sna. Moguće je da drugi aspekti uvjeta stanovanja mogu također utjecati/modulirati na rizik od ŠBT2, kao što su klima, UV ili ionizirajuće zračenje, ili izlaganje toksinima ili alergenima, ali to područje nije dobro istraženo.

### 3.5 Ovisnosti

Postoji obrnuti odnosi o dozi ovisne veze između kave s kofeinom i kave bez kofeina rizik od ŠBT2 s 25-30% manjim rizikom kod pijenja tri ili više šalice na dan. Još nije jasno pokazuje li to uzročno-posljedičnu vezu jer kontrolirana kratkoročna istraživanja su pokazala samo male promjene u inzulinskom odgovoru i odgovoru na glukozu i opterećenje glukozom nakon konzumacije kave, varirajući od malih poboljšanja do

malog pogoršanja. Ipak, profil upalnih parametara koji sudjeluju u patogenezi ŠBT2 se može poboljšati.

Čaj, osobito flavanolom bogati zeleni čaj, daje skromno poboljšanje u glikemijskoj kontroli kod konzumacije tri i više šalice dnevno. Dolazi do smanjenja glukoze natašte tj. rizik od ŠBT2 smanjuje se za 10-15% za one koji piju više od tri šalice zelenog čaja dnevno.

Zdrastveni rizici od uporabe alkohola su ovisni o dozi. Umjerena konzumacija alkohola (jedno do dva pića na dan) bi mogla smanjiti rizik od razvoja ŠBT2 najviše za 20%, ali možda samo u žena i ne u Azijskoj populaciji. U studiji konzumacije 150 ml vina za večeru u pacijenata s ŠBT2 pokazuje blago poboljšanje srčanih i metaboličkih parametara nakon dvije godine.

Izlaganje cigaretnom dimu je povezana s povećanim rizikom razvoja ŠBT2, što vrijedi za pušače i za nepušače. Jedna meta analiza prospektivnih kohortnih studija uočila je različiti rizik ovisno o količini popušanih cigareta, te je rizik 1.6 za one koji mnogo puše, 1.3 za one koji malo puše, te 1.2 za bivše pušače. Postoje i studije koje ne pronalaze povezanost između pušenja i povećane incidencije ŠBT2, tako da uloga pušenja u patofiziologiji nastanka šećerne bolesti još nije razjašnjena.

### 3.6 Depresija i stres kao čimbenici rizika

Stres na poslu, u odnosima i drugim aspektima života je teško definirati jer se primarno odnosi na percipirani stres svakog pojedinca i njegove mehanizme nošenja sa stresom. Iz tog razloga, jasno je zašto su istraživanja poveznice stresa i šećerne bolesti bili raznoliki. Tridesetpetogodišnje istraživanje švedskih muškaraca pronašlo je značajnu poveznicu percipiranog stresa s nastankom kasnije šećerne bolesti, te poveznicu 'burn out' sindroma s nastankom šećerne bolesti. Primijećena je kontinuirana povezanost rizika od ŠBT2 s depresijom i anksioznosti, te postoji dvosmjerna veza između despresivnog raspoloženja i šećerne bolesti. Zanimljivo je da samački život je povezan s povećanim rizikom od šećerne bolesti u muškaraca, ali ne i u žena. [6]

#### 4. Utjecaj na negativne aspekte životnog stila u obiteljskoj medicini

U obiteljskoj medicini može se utjecati na promjene ponašanja, ali radi se o vještini koja se ne uči u tradicionalnom medicinskom obrazovanju. Većina liječnika naučila je pristup pacijentu sa stručnog stajališta, što je korisno u akutnom i vitalnom zbrinjavanju bolesnika. No, u kroničnim bolestima i u korigiranju negativnih navika za prevenciju kroničnih bolesti, mnogo je učinkovitiji partnerski odnos i motivacijski intervju. U partnerskom pristupu pacijentu je moguće razmisliti o svojoj motivaciji za promjenu, kao i o preprekama koje mu stoje na putu. Kako bismo mogli promijeniti svoj pristup, od pristupa stručnjaka do pristupa partnera, važno je obratiti pažnju na mnoge, često zanemarene aspekte. To znači podijeliti informaciju s pacijentom kada ju je on spreman čuti, aktivno slušati, pitati otvorena pitanja, tretirati probleme kao priliku za rast i razvoj, poticanje pacijenta da preuzme odgovornost za svoje postupke. Surađujući s pacijentom, liječnik može povesti pacijenta do rješenja njihovih problema i stvoriti okruženje u kojem pacijent postane svjestan vlastitih problema, prihvati odgovornost za svoje ponašanje, i u konačnici postigne ciljeve koji rezultiraju zdravijim svakodnevnim navikama.

Kako bi se liječnici premjestili iz pristupa stručnjaka više prema partnerskom odnosu trebaju se fokusirati na pet specifičnih domena komunikacije. To su dijeljenje znanja, slušanje, postavljanje pitanja, pristup problemima i preuzimanje odgovornosti.

Dijeljenje znanja se u partnerskom odnosu dijeli samo na pacijentov pristanak, ako je on voljan i spreman čuti što liječnik ima za reći kako bismo osigurali da pacijent zapravo čuje ono što se govori. Također, pacijenti ponekad znaju puno o svom stanju, i jednostavno postavljanje pitanja kao što je 'Što znate o tome kako vježbanje utječe na kontrolu glikemije?' može pomoći liječniku da se poveže s pacijentom i da uštedi vrijeme, jer ako je pacijent već čuo informacije o vježbanju od svog endokrinologa, suvišno je ponavljati jedno te iste informacije. Pacijent može objasniti što već zna, i liječnik može tada nadopuniti rupe u znanju. Dobro je početi od poveznice između zdravih životnih navika i pacijentovog medicinskog stanja. Pacijenti su obično više prijemčljivi za informacije, ako su pitanja postavljena na način: 'Biste li željeli čuti o tome kako vježbanje pomaže u prevenciji srčanožilnih bolesti?' Na taj način, pacijent daje dopuštenje za primanje informacija i može izraziti svoju autonomiju.

Slušanje je jedan od osnovnih načina kako dobivamo informacije. Usredotočavanjem na slušanje pacijenta, promjene u boji glasa, izraz lica, govor tijela, osjećaje u pozadini riječi, na verbalnu i neverbalnu komunikaciju, možemo prikupiti značajno više relevantnih podataka. Slušanjem možemo pokazati empatiju i podršku štoje nužno za ostvarivanje dobre povezanosti između dvije osobe. Jedna je studija procijenila da liječnici prekinu pacijenta u prvim rečenicama 77% vremena, a druga studija specijalizanata je otkrila da pacijent u prosjeku priča samo 12 sekundi prije nego ga



specijalizant prvi put prekine. Takav pristup ima smisla sa stručnog stajališta jer se nastoji postaviti diferencijalna dijagnoza, ali u partnerskom odnosu fokus je na otvorenim pitanjima kako bi se otkrila motivacija i načela pacijenta. U partnerskom odnosu također, liječnik gleda problem kao priliku da pacijent nauči nešto važno o sebi. Pacijenta se gleda kao osobu sa znanjem, koja unutar sebe ima rješenja za problem. Potiče se rast i sazrijevanje pacijentovog pogleda na život i učenje iz vlastitih pogrešaka. Kad potičemo pacijente na novi način vježbanja ili novu tehniku opuštanja, neophodno je da oni znaju da ne mogu pogriješiti. Da čak i ako ne uspiju s jednom tehnikom, nešto će iz toga naučiti i možda će sljedeći put uspjeti na neki drugi način. To je stav: 'ne postoji poraz, samo lekcija.' I veoma je koristan u mijenjanjima životnih navika. Radi se o promjenama koje će trajati cijeli život, pa i s te strane ima savršenog smisla da pacijent mora biti taj koji preuzima maksimalnu odgovornost za svoje postupke jer se ne radi o kratkotrajnom tretmanu, već o cjeloživotnoj promjeni. Zato nastojimo osnažiti pacijenta, potaknuti ga da izrazi svoju autonomiju i potičemo predanost novim zdravim navikama. Liječnik je tu vodič koji usmjerava svog pacijenta da donese vlastite odluke, za sebe zbog čega se pacijenta osjećaju da oni kontroliraju svoje zdravlje. Putovanje svakog pacijenta je jedinstveno i nužno iskustvo za rast i razvoj.

#### 4.1 Primjena u praksi

Sa svakim pacijentom s kojim se dođe u kontakt treba razgovarati o problemima životnog stila. Treba izmjeriti ITM, broj minuta tjelesne aktivnosti tjedno, koliko sati spavaju, koliko jedu voća i povrća, puše li, koliko alkohola konzumiraju. Važno je znati kakvo je stanje pacijenta trenutno, kako bismo mogli pretpostaviti koliko se njegov životni stil može popraviti ili je već jako dobar, te kako bismo imali predodžbu koji su najštetniji aspekti njegovog načina života. Jasno je da obiteljski liječnici imaju mnogo posla i da postoje značajna vremenska ograničenja, zato postoje ideje što se može napraviti ovisno o vremenskim ograničenjima.

Kratka interacija može biti pravo vrijeme da liječnik izrazi utjecaj životnog stila na zdravlje. Dobar pristup može biti da liječnik prenese svoje zdrave navike, takav pristup potiče motivaciju pacijenta jer se liječnikovi savjeti ne doživljavaju kao prodika nego kao poziv na priključenje zdravom životu. Neki neverbalni znakovi, kao što je namjerna jabuka na stolu liječnika ili biciklistička kaciga na vidljivom mjestu u ordinaciji su suptilni motivatori pacijentu. Glavni cilj 30-sekundne interakcije je uspostaviti odnos i demonstrirati da su vrata otvorena za daljnju raspravu u budućnosti. Jednostavan izraz razumijevanja pacijenta rečenicom: 'Čujem da kažete da želite početi vježbati, ali nemate vremena.' Može pomoći pacijentu da se osjeća da ga razumijete, što može pomoći duljem razgovoru kod sljedećeg posjeta. Važnost vježbanja za optimalno zdravlje se također može prenijeti na otvoreni i neosuđujući način kao na primjer: 'Istraživanja i moje kliničko iskustvo su mi pokazali da vježbanje može smanjiti visoki

krvni tlak. Redovito vježbanje i zdrava prehrana može pomoći izbjeći srčani ili moždani udar. Kada budete spremni pričati o ovome i poraditi na planu za vježbanje, bit ću tu za Vas.'

U 5 minuta se možemo raspitati o različitim aspektima pacijentovog života i saznati na kojem su spremni poraditi: vježbanje, zdrava prehrana, san, nošenje sa stresom, prestanak pušenja, smanjenje unosa alkohola. Kad saznamo što je od navedenog pacijent spreman promijeniti možemo s njime napraviti plan od nekoliko malih koraka kako da to doista provede u djelo. Važno je da radnja koju smo odlučili preporučiti pacijentu bude dovoljno jednostavna da se pacijent osjeća spremnim da je provede u djelo i da ima samopouzdanja da je može redovito provoditi. Važno je da pacijent razumije kako naizgled mala radnja može dugoročno dovesti do velikih promjena i na koji način mu pomaže, dakle da vidi njenu svrsishodnost, a da istovremeno nije toliko velika da ga čini anksioznim. Pacijentova vjera u vlastite mogućnosti ovdje je ključna.

U 10 minuta možemo bolje shvatiti pacijentove želje i intrinzičnu motivaciju za promjenu, te kroz to pronaći najbolji način na koji ga možemo savjetovati. Možemo s pacijentom dulje razgovarati o razlogu promjene i na koji način će provesti u djelo novu radnju koju smo zajedno dogovorili. Možemo poraditi na otklanjanju prepreka u ostvarenju ciljeva, te sasvim razjasniti način na koji će postupiti u određenoj situaciji. Važno je saznati koje stvari pacijent dobro radi, i graditi na njima, fokusirati se na jačanje pozitivnih strana i stvari gdje pacijentu već dobro ide kako bi razvio što više povjerenja u vlastite sposobnosti. Cilj ove sesije je povezati promjenu u ponašanju s pacijentovim životnim vrijednostima i ciljevima. Ovdje se možemo i dogovoriti kako će bilježiti svoje rezultate i kada će opet doći u ordinaciju te što sve može napraviti do tada.

U 30 minuta se može napraviti kompletna evaluacija i savjetovanje. Nakon što otvorenim pitanjima i demonstriranjem empatije pokažemo pacijentu da ga razumijemo i steknemo njegovo povjerenje možemo uvesti tzv. SMART cilj. SMART cilj je cilj koji je S – specifičan, M – mjerljiv, A – akciji orijentiran, R – realan i T – tempiran tj. vremenski određen. Takav cilj, osobito baziran na prioritetima, principima, vizijama i vrijednostima pojedinca će voditi pojedinca prema ostvarenju njegovog cilja.

Cilj koji glasi 'želim smršavjeti 10 kilograma' nije SMART cilj. Nije specifičan nego je nedorečen, nije usmjeren akciji, nije vremenski ograničen, vjerojatno je realan i mjerljiv je. Kako bismo taj cilj pretvorili u SMART cilj, koji ima mnogo veću šansu biti ostvaren, moramo pitati neka specifična pitanja i bolje razumjeti pacijenta. Kako će pacijent izgubiti na masi? Što će specifično raditi da će dovesti do gubitka mase? U kojem vremenu će izgubiti masu? SMART cilj koji će vjerojatnije dovesti do gubitka mase možemo izraziti na sljedeći način: 'Vježbat ću 5 dana tjedno po 60 minuta tako da idem šetati sa svojim suprugom nakon večere ponedjeljkom, srijedom, petkom, subotom i nedjeljom i pojest ću voćku za desert svaki dan sljedećih mjesec dana.'

Usredotočavanjem na zdrave navike i stavljanjem zdravih navika u središte SMART cilja će dovesti do uzastopnih ciljeva koji će na kraju dovesti pacijenta do boljeg zdravlja i gubitka mase. Osobita je prednost što će pacijent, bez obzira na gubitak mase, dodavajući zdrave navike u svoj život, smanjiti vlastiti rizik morbiditeta i mortaliteta.

Od osobite je važnosti podržati pacijenta u njegovom planiranju zdravih navika kako bismo mu pomogli izgraditi samopouzdanje koje mu treba kako bi doista ostvario svoje planirane promjene navika. To možemo učiniti ukazujući mu na njegove snage, zdrave navike koje već ima, idejama kako može umanjiti svoje slabosti, te razumijevanjem njegovih vrijednosti te preferencija. Suradnja s pacijentom je također važna kako bismo pomogli pacijentu koji je ambivalentan na neke od svojih štetnih navika. Ako pacijent već zna da smo mu pomogli i potakli ga kod njegovih ranijih ciljeva, bit će skloniji vjerovati nam i imamo veće šanse pretvoriti njegovu ravnodušnost u motivaciju. Svrha ovog pristupa je pomoći pacijentu pronaći razloge za promjenu te poticati unutarnje i vanjske motivacijske čimbenike. Važno je da ciljevi na koje ga potičemo budu istovremeno pacijentu važni, ali i dovoljno mali i izvedivi da bi pacijent dobio pozitivnu povratnu spregu gdje se osjeća da gotovo sve što pokuša ima pozitivni učinak i gdje se motivacija dugoročno ne gubi i pacijent se ne obeshrabruje iako je njegov pomak prema zdravim navikama postepen i polagan. Pacijent na taj način preuzima i nosi odgovornost za svoje zdravlje, a činjenica da zna da ima liječnika obiteljske medicine koji je na njegovoj strani, potiče ga, i očekuje napredak od njega služi kao dodatan poticaj koji može pogurnuti pacijenta prema dugotrajnim, cjeloživotnim promjenama koje poboljšavaju njegovo zdravlje, ali i život.[9]

## 5. Predijabetes

Značajan čimbenik rizika za razvoj ŠBT2 jest predijabetes koji se opisuje kao kontinuum iz normoglikemije u pogoršavajuću disglukemiju. Predijabetes se specifično definira kao poremećena tolerancija glukoze i/ili poremećena glukoza natašte. [10] Prema ADA poremećena tolerancija glukoze (IGT) se definira kao vrijednost glukoze 2h nakon OGTT-a (konzumiranja 75g glukoze oralno) od 7.8mmol/l do 11.0 mmol/l. Poremećena glukoza natašte (IFG) se definira kao vrijednost glukoze u serumu mjerena natašte od 5.6 mmol/l do 6.9 mmol/l. Osim na ta dva načina, predijabetes se može dijagnosticirati prema vrijednostima glikiranog hemoglobina. HbA1c od 5.7% do 6.4% označava predijabetes. [11] Normoglikemijom se smatra glukoza natašte manja od 5.6 mmol/l i glukoza u OGTT-u manja od 7.8 mmol/l.

Na svjetskoj razini više od 400 milijuna ljudi ima predijabetes i projekcije su da će više od 470 milijuna ljudi imati predijabetes do 2030. Osim što je predijabetes rizični čimbenik za nastanak šećerne bolesti, predijabetes sam po sebi nosi rizik od mnogih komorbiditeta kao i šećerna bolest i to u svim dobnim skupinama. [10]

### Patofiziologija predijabetesa

Patofiziološki defekti podležeci u ŠBT2 se sve više prepoznaju i u predijabetesu. Prirodna progresija disglukemije uključuje pogoršanje inzulinske rezistencije i gubitak funkcije  $\beta$ -stanica gušterače. Značajni defekti u djelovanju inzulina i sekreciji inzulina se mogu demonstrirati i u predijabetičkom stanju. Prijelaz u predijabetes je povezan s povećanom TM, povećanjem inzulinske rezistencije i smanjivanjem endogene inzulinske sekrecije zbog disfunkcije  $\beta$  stanica. Propadanje svih aspekata metabolizma glukoze nastavlja se i u predijabetesu sve do razvoja šećerne bolesti. Danas znamo da se inzulinska rezistencija i propast  $\beta$  stanica događa paralelno, a ne uzročno-posljedično kao što se prije vjerovalo. Pojedinci koji ostaju u normoglikemiji, usprkos debljanju i inzulinskoj rezistenciji koja nastaje kod povećanja TM su oni koji imaju sposobnost velikog povećanja endogenog lučenja inzulina. Čim  $\beta$  stanice ne mogu pratiti inzulinsku rezistenciju, dolazi do disglukemije. Kod ljudi s predijabetesom postoji 40% smanjeni volumen  $\beta$  stanica u usporedbi s onima s normoglikemijom. [10]

U predijabetesu poremećen je metabolizam i na mnogo drugih načina. Povećana je lipoliza, smanjena endogena razina GLP-1 (glucagon like peptide-1) i poremećena je postprandijalna supresija glukagonske sekrecije koju normalno vrše alfa stanice gušterače. [10,14] Također, aberantna ekspresija proinflamatornih citokina pogoršava toksično okruženje predijabetesa. Na primjer, niske razine adiponektina predviđaju progresiju iz normoglikemije u predijabetes i iz predijabetesa u ŠBT2. [12] Ista stvar vrijedi i za povišene razine molekularnih biljega kao što je ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) i TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) [13,15].

## Prediktori progresije predijabetesa u ŠBT2

Analiza šest prospektivnih studija na progresiju predijabetesa u ŠBT2 otkrila je nekoliko značajki. Razine glukoze natašte i OGTT-a su pozitivno korelirali s rizikom od ŠBT2. Brzina progresije iz predijabetesa u ŠBT2 bila je eksponencijalna u ljudi u gornjem kvartalu iznosa FPG, a linearna s povećanim rezultatom OGTT-a. Povećani ITM predviđao je ŠBT2 rizik u populacijama niskog rizika, ali ne u populacijama s najvišom indicencijom ŠBT2. [10]

## Makrovaskularne komplikacije predijabetesa

Makrovaskularne bolesti povezane s predijabetesom su kardiovaskularne bolesti, moždani udar i periferna vaskularna bolest. Suprotno uvriježenom mišljenju da su ove bolesti posljedice tek razvijene šećerne bolesti, tradicionalni kardiovaskularni rizični čimbenici poput dislipidemije, pretilosti i hipertenzije su česti među oboljelima od predijabetesa. [16]

### Kardiovaskularne bolesti

Nedavna meta analiza temeljena na 35 istraživanja izvjestila je o podacima povezanosti između infarkta miokarda i kongestivnog zatajenja srca, bolesti koronarnih arterija i ateroskleroze s predijabetesom. [10] Većina pacijenata s predijabetesom pate od inzulinske rezistencije, abdominalne pretilosti, hipertrigliceridemije, sniženog HDL kolesterola i hipertenzije. Komponente metaboličkog sindroma se često mogu identificirati u predijabetičara mnogo godina prije dijagnoze ŠBT2. Sve te stavke s vremenom dovode do uznapređovanih aterosklerotskih promjena na žilama zbog propadanja vazodilatacije ovisne o endotelu, disfunkcije glatkih mišića krvnih žila i povećane krutosti arterija. S obzirom na sve to, pretpostavljamo da bi rana intervencija u predijabetesu mogla prevenirati gubitak elastičnosti arterija i progresiju ateroskleroze.

Iznenadujuće je da je predijabetes povezan s gotovo trostruko većom prevalencijom neprepoznatog infarkta miokarda u usporedbi s normoglikemijskim statusom. [17] Nedavno randomizirano kontrolirano istraživanje na 6522 pacijenta s bolesti koronarnih arterija i predijabetesom je pokazalo da iako akarboza nije smanjila rizik od kardiovaskularnih događaja, smanjila je incidenciju šećerne bolesti. [18]

### Moždani udar

U usporedbi s normoglikemijskim pacijentima, osobe s predijabetesom imaju povećan rizik od cerebrovaskularnih bolesti uključujući tranzijentnu ishemijsku ataku (TIA), moždani udar i ponavljajuće moždane udare. Predijabetes je povezan s lošom tridesetodnevnom prognozom nakon akutnog ishemijskog moždanog udara, a razina IGT-a je snažan prediktor moždanog udara i buduće kardiovaskularne bolesti. [10]

U nedavnoj KORA-MRI studiji učinjen je MR na 400 pacijenata od kojih je 103 imaju predijabetes, 54 šećernu bolest. Pacijenti s predijabetesom imali su povećan rizik karotidnih plakova i loših funkcionalnih srčanih parametara [19]. U IRIS istraživanju gdje su bili uključeni pacijenti bez šećerne bolesti s inzulinskom rezistencijom i nedavnim ishemijskim moždanim udarom ili tranzijentom ishemijskom atakom, liječenje pioglitazonom je značajno smanjilo rizik od razvoja sljedećeg moždanog udara, infarkta miokarda ili razvoja ŠBT2 u usporedbi s placebom. [20,21]

## Bolesti perifernih žila

Predijabetes je čest u pacijenata s bolestima perifernih žila, iako točni mehanizmi nisu razjašnjeni. Razvoj šećerne bolesti je neovisno povezan s mortalitetom u pacijenata s bolestima perifernih žila u nekim, ali ne svim studijama. [17]

Interakcije između predijabetesa i kardiovaskularnih rizičnih čimbenika su brojne. [21] Pretilost i prekomjerna tjelesna masa, poznati čimbenici rizika za ŠBT2 i predijabetes su također neovisno povezani s rizikom od kardiovaskularnih bolesti. [23] U pretilosti i prekomjernoj tjelesnoj masi postoji kronična sustavna upala koju karakteriziraju povišene razine proupalnih biljega, uključujući TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 i CRP. [24] Pretili ljudi s predijabetesom često imaju dislipidemiju (povišene trigliceride i sniženi HDL kolesterol) te hipertenziju [25].

## 6. Liječenje predijabetesa

Predijabetes je reverzibilno stanje. Ukoliko se pravilno tretira, osoba može biti pošteđena dugotrajnih komplikacija. U liječenju predijabetesa trebamo se fokusirati na liječenje dva vodeća patofiziološka mehanizma: inzulinska rezistencija i smanjenje funkcije  $\beta$  stanica gušterače. Neophodno je da se oba patofiziološka mehanizma liječe u stadiju predijabetesa kako bismo spriječili dolazak do točke s koje nema povratka, pojavu razvijene šećerne bolesti. [26]

### 6.1 Liječenje predijabetesa promjenom životnog stila

Brojne su studije sugerirale da postoji genetska sklonost neosjetljivosti na inzulin. Određeni epigenetski rizični čimbenici kao što je pretilost, izostanak tjelesne aktivnosti i sedentarni način života pogoršavaju inzulinsku rezistenciju. [26] Liječenje predijabetesa kroz promjenu životnog stila cilja čimbenike rizika kao što su pretilost i prehrana tako da

se mijenja prehrana i potiče više kretanja. Tjelesna aktivnost potiče osjetljivost na inzulin povećanjem oksidacije slobodnih masnih kiselina i poboljšavajući mitohondrijalnu funkciju skeletnih mišića. Također smanjuje lipotoksičnost u skeletnim mišićima i jetri. Tjelesna aktivnost djeluje kao fiziološki stresor što povećava unos glukoze u stanice mišićja. GLUT-4 je receptor koji nije aktivan kad je tjelesna aktivnost odsutna ili minimalna, i tada ne dopušta glukozi ulazak u stanicu. Kada su mišićni vrlo tjelesni aktivni, GLUT-4 omogućava glukozi da uđe u stanice. [27] Funkcija  $\beta$ -stanica gušterače i regulacija glukoze u predijabetičara se poboljšavaju nakon samo dva tjedna umjerene do intenzivne tjelovježbe, i to u osoba svih dobi uključujući osobe starije od 60 godina. Poboljšanje metaboličkih funkcija se događa neovisno o pretilosti pacijenata, te neovisno o tome jesu li tokom istraživanja smršavjeli. [28]

Da Qing IGT and Diabetes Study je jedna od najranijih studija na ovu temu, provedena u Kini, kako bi se utvrdila povezanost između predijabetesa i šećerne bolesti te utjecaj intervencije na životni stil na progresiju predijabetesa. [29] Jedno je od istraživanja s najdulje praćenim sudionicima. Počela je 1986. u Kini i 2019. izašli su rezultati 30ogodišnjeg praćenja sudionika. 577 predijabetičara su promatrani najprije tijekom perioda od šest godina. Svaki od njih razvrstan je u jednu od četiri grupe (kontrola, samo poboljšana prehrana, samo povećana tjelesna aktivnost, poboljšana i prehrana i tjelesna aktivnost). Nakon šest godina, podaci su pokazali da je 67.7% ljudi iz kontrolne skupine razvilo ŠBT2, a iz skupine s poboljšanom prehranom i tjelesnom aktivnošću samo 46% ljudi je razvilo ŠBT2. [30]

Nakon toga, provedeno je mnogo sličnih istraživanja diljem svijeta. The United States Diabetes Prevention Program (DPP) i Finnish Diabetes Prevention Study (DPS) su dvije najveće studije koje se bave prevencijom šećerne bolesti i u obje su rezultati podržali tezu da je promjena životnog stila učinkoviti način liječenja predijabetesa. DPP studiju je vodio Knowler 2002.godine i zabilježili su 58% smanjenje u novootkrivenim slučajevima ŠBT2 nakon tri godine intenzivnih intervencija na životni stil. Modifikacije životnog stila su uključivale gubitak 7% TM, smanjenje ukupnog kalorijskog unosa za 25% i vježbanje 150 minuta / tjedno. Za svaki jedan kg izgubljene TM rizik od razvoja šećerne bolesti smanjio se za 16%. 4.8 od 100 sudionika razvio je ŠBT2 koji su bili u skupini s navedenim modifikacijama životnog stila, za razliku od placebo skupine gdje je 11 od 100 sudionika razvio ŠBT2 za vrijeme trajanja studije. U istoj studiji, sudionici koji su izgubili na TM i držali se propisane tjelesne aktivnosti smanjili su svoj rizik od ŠBT2 za više od 90%. Očito je da je gubitak TM bio glavni razlog smanjenog rizika.

U finskoj DPS koju je proveo Toumlehto i sur. su sudionicima dali pet preporuka za promjenu prehrane i rezultati su bili ovisni o tome koliko su se sudionici držali zadanih preporuki. Ciljevi su uključivali unos masti manji od 30% ukupnih dnevnih kalorija, unos vlakana od barem 15 g/1000 kalorija, unos zasićenih masti manji od 10% ukupnih dnevnih kalorija, smanjenje TM od barem 5% i vježbanje dulje od četiri sata/tjedno. Od

522 predijabetičara koji su sudjelovali u istraživanju, polovica je bila raspoređena u kontrolnu grupu, a polovica u grupu kod kojih su primijenjene navedene intervencije. Rizik od razvoja šećerne bolesti bio je smanjen za 58% u grupi koja je primijenila promjene životnog stila, naprama kontrolnoj grupi. Finska DPS i DPP studije imaju gotovo identične rezultate. [31]

Osjetljivost na inzulin poboljšava se za 30% nakon gubitka TM od 5% . U jednom Japanskom istraživanju koje je pratilo IFG, zaključeno je da intenzivnija intervencija na životni stil ima bolje rezultate nego manje intenzivna. Promjena životnog stila je obećavajuća metoda za liječenje predijabetesa i sprječavanje njegove progresiju u razvijenu šećernu bolest, ali održavanje smanjene TM i nastavak vježbanja mnogima nije praktično. [32] Primjerice, sudionici u DPP su se u velikom broju vratili na TM koju su imali prije uključivanja u istraživanje [31]. U dugoročnom održavanju zdravih navika problem je i manjak motivacije zbog čega je pokrenuta pilot studija s naprednom verzijom intervencije životnog stila (autori Pot i sur.). Program naziva 'reverse Diabetes2' tretirao je ljude s šećernom bolesti, ali ista ideja bi se mogla primijeniti i na predijabetičare [33]. To je bio šestomjesečni program vođen 2015. i 2016.godine. Intervencija je uključivala savjetovanje o prehrani, edukaciju i trening ljudi o vježbanju i prehrani, liječnika koji je vodio davanje lijekova te lekcije kuhanja. Kroz istraživanje, pacijenti su bili kontinuirano motivirani i dano im je široko znanje i vještine da se prilagode raznovrsnoj i zdravoj prehrani te novom životnom stilu. U vođenje programa bili su uključeni nutricionist, osobni trener i medicinska sestra, svi u suradnji s pacijentovim obiteljskim liječnikom. U ovom programu pacijenti su mogli birati način prehrane kojeg se primarno žele držati što je poboljšalo suradljivost. Ovisno o načinu prehrane kojeg su izabrali, 73 sudionika je podijeljeno u grupe, gdje su komunicirali konstantno preko društvenih mreža i grupa na Facebook-u i WhatsApp-u, da bi se mogli motivirati da nastave s programom i međusobno se podržavati. Rezultati ove pilot studije otkrili su da preko ovog novog pristupa intervenciji životnog stila, pacijenti su poboljšali kontrolu glikemije. Također su smanjili količine lijekova za kontroliranje glikemije, 49% pacijenata je smanjilo i potpuno prestalo uzimati lijekove za smanjenje glikemije jer za njima više nije bilo potrebe. Prosječan gubitak TM bio je 4.9kg u šest mjeseci. [33] Dakle, studija potvrđuje da smanjenje mase ima ulogu u zaustavljanju progresije šećerne bolesti te se može očekivati da bi jednako bilo i za progresiju predijabetesa. S obzirom na izvrsne rezultate ove i mnogih drugih studija, može se zaključiti da je promjena životnog stila dobar način liječenja predijabetesa i zaustavljanje njegove progresije u ŠBT2. [26]

## 6.2 Liječenje predijabetesa farmakološki

Metformin



Metformin je jedan od najviše propisanih lijekova kako za odgađanje šećerne bolesti tako i za liječenje šećerne bolesti. Metformin je bigvanid i antidijabetički lijek. [34] Način djelovanja metformina nije u potpunosti razjašnjen iako se radi o lijeku s dugom povijesti istraživanja i propisivanja. Metformin se ne metabolizira u ljudskom tijelu i njegova koncentracija ostaje visoka u jetri, crijevima, bubregu i mjehuru [35]. Glavno mjesto djelovanja metformina u čovjeka su crijeva, jetra i bubrezi [36]. Metformin smanjuje razinu glukoze u plazmi mjerenu natašte i HbA1c tako što suprimira hepaticku glukoneogenezu ili tako što obnavlja funkciju  $\beta$ -stanica gušterače te poboljšava učinak inzulina na skeletne mišiće. Metformin također poboljšava sveukupno djelovanje GLP-1 što također pomaže kontroli glikemije [37].

U DPP studiji koju su proveli Knowler i sur. 2002. metformin u dozi od 2 \* 850 mg/dan je smanjio šansu od razvoja ŠBT2 u predijabetičara. Ta šansa je bila 7.8/100 u grupi koja je uzimala metformin, a 11/100 u grupi koja je uzimala placebo. U toj studiji metformin nije bio jednako učinkovit kao i intervencija promjene životnog stila, gdje je šansa za razvoj ŠBT2 bila 4.8/100 [31]. Ipak, za pojedince mlađe od 65 godina, čiji je ITM veći od 35 i glukoza natašte veća od 6.1 mmol/L, metformin je imao jednaki učinak na smanjenje progresije prema ŠBT2 kao i promjena životnog stila. Iz tog razloga ADA preporučuje metformin za liječenje predijabetesa u ljudi mlađih od 60 godina, s ITM-om većim od 35 i kod svih pacijenata kod kojih se poboljšanje kontrole glikemije ne uspijeva postići promjenom životnog stila. [37]

### Tiazolidinedioni

Tiazolidinedioni su skupina lijekova koji djeluju na PPAR- $\gamma$  receptore. Aktivacija tih receptora rezultira povećanom osjetljivošću na inzulin i ubrzava metabolizam glukoze [38]. Tiazolidinedioni čine adipocite, hepatocite i miocite osjetljivijima na inzulin i održavaju funkciju  $\beta$ -stanica. Inzulinska osjetljivost je određena učinkovitošću PPAR-  $\gamma$  receptora na adipocitima i miocitima [39]. Tiazolidinedioni poboljšavaju osjetljivost na inzulin smanjivanjem koncentracije slobodnih masnih kiselina u plazmi te redistribuiraju masti iz visceralnog u subkutano masno tkivo što također pomaže kontrolirati šećernu bolest [40]. Troglitazon, pioglitazon i rosiglitazon su lijekovi ove skupine koji u sličnoj mjeri poboljšavaju inzulinsku osjetljivost u organizmu.[41]

U DPP Troglitazon je smanjio progresiju predijabetesa u ŠBT2 za 23% u tri godine [42]. U drugom istraživanju, DREAM trial (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication), rosiglitazon je smanjio progresiju predijabetesa u ŠBT2 za 62%. Rosiglitazon, nažalost, ima neželjene nuspojave. Dvostruko slijepa studija s ramiprilom i rosiglitazonom pokazala je progresiju predijabetesa u šećernu bolest u 60%

sudionika, sudionici su prosječno dobili na masi 2.2kg i imali viši rizik od kardiovaskularnih događaja uključujući srčano zatajenje [43].

### Inhibitori $\alpha$ -glukozidaze

Ova skupina lijekova pomaže kod poremećenog metabolizma glukoze tako što produljuje vrijeme probave ugljikohidrata i smanjuje apsorpciju glukoze. U STOP Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) istraživanju, akarboza je smanjila progresiju predijabetesa u ŠBT2 za 25% tijekom 3.3 godine. U drugoj, japanskoj studiji, vogliboza je smanjila progresiju u ŠBT2 za 40% u periodu od 11 mjeseci. Ipak, obje studije su prijavile brojne nuspojave i to većinom na gastrointestinalni sustav, najviše proljev i flatulenciju. U STOP-NIDDM istraživanju 37% sudionika je odustalo prije završetka programa, zbog nuspojava, a u japanskoj studiji 7% ispitanika. Iako inhibitori  $\alpha$  glukozidate mogu poboljšati kontrolu glikemije, ne poboljšavaju osjetljivost na inzulin zbog čega bi se trebali kombinirati s drugim antidijabetičkim lijekovima kako bi se uspješno spriječio nastanak razvijene šećerne bolesti [44].

## **7. Pretilost**

Pretilost se definira kao višak tjelesne mase za određenu visinu. Pretilost je jedna od najvećih problema globalnog zdravlja jer je povezana s brojnim kroničnim bolestima uključujući hipertenziju, kardiovaskularne bolesti i ŠBT2. Pretilost je značajan predisponirajući čimbenik za nastanak razvijene šećerne bolesti. [45]

Indeks tjelesne mase (ITM) je jedan od najčešćih načina označavanja prekomjerne tjelesne mase (ITM 25 do 29.9 kg/m<sup>2</sup>) i pretilosti (ITM 30+ kg/m<sup>2</sup>) iako nije sasvim točna mjera pretilosti, jednostavna je za korištenje i dovoljno točna kod većine ljudi. Podaci iz 195 zemalja pokazali su da je 2015.godine preko 600 milijuna odraslih bilo pretilo, čak dvostruko više nego 1980.godine. Visoki ITM smatra se odgovornim za četiri milijuna smrti globalno godišnje. [46] Patogeneza pretilosti je kompleksna s okolišnim, sociokulturalnim, fiziološkim, medicinskim, bihevioralnim, genetskim i epigenetskim čimbenicima koji svi doprinose nastanku kao i održanju pretilosti [47]

Koliko je visok pacijentov ITM te u kakvoj je formi može predvidjeti rizik od nezaraznih bolesti uključujući kardiovaskularne bolesti. ITM je kao mjera prvi put predložen 1842.godine i od onda su brojne studije potvrdile povezanost između ITM i kliničkih rezultata. I to tako, da je najveći morbiditet i mortalitet u ljudi s visokim ITM te ljudi s vrlo niskim ITM. Prihvaćen je optimalan ITM od 18.5 do 24.9 kg/m<sup>2</sup>, iako postoje određene dvojbe je li možda širi za određenu populaciju. Pretilost je klasificirana u pretilost

razreda I (30 do 34.9 kg/m<sup>2</sup>), pretilost razreda II (35-39.9 kg/m<sup>2</sup>), pretilost razreda III (40-49.9 kg/m<sup>2</sup>), pretilost razreda IV (50-59.9 kg/m<sup>2</sup>) i pretilost razreda V (60 i više kg/m<sup>2</sup>) [45].

Pacijenti s pretilošću i prekomjernom tjelesnom masom čine 44% oboljelih od šećerne bolesti, 23% oboljelih od ishemijske koronarne bolesti i 7-41% oboljelih od određenih karcinoma. [48] Od svih kroničnih bolesti pretilost je najsnažnije korelirana s razvijenom šećernom bolesti te se očekuje da će se prevalencija šećerne bolesti povezane s pretilošću udvostručiti na 300 milijuna oboljelih do 2025. Većina ljudi sa šećernom bolesti je pretila ili prekomjerne tjelesne mase te zajedno povećavaju mortalitetni rizik za pojedinca sedam puta. Prema WHO pretilost je danas peti najveći globalni zdravstveni problem, te je po prvi put veći problem nego malnutricija. Ako se ovaj trend nastavi, 60% svjetske populacije bit će prekomjerne tjelesne mase ili pretilo do 2030. [49]

## 8. Liječenje pretilosti

Šećerna bolest je česta u pretiloj populaciji i liječenje pretilosti je prvi korak u prevenciji šećerne bolesti. Tradicionalno, promjena životnog stila uključujući manji kalorijski unos, tjelesna aktivnost i bihevioralne promjene su srž liječenja pretilosti.

Farmakoterapija je danas sve više dobrodošao dodatak promjeni životnog stila i pomaže u smanjivanju TM. Postoji više vrsta anoreksika – lijekova za liječenje pretilosti, ali su u Hrvatskoj dostupni samo rijetki. Orlistat i liraglutid su lijekovi koji su testirani sa specifičnom namjenom, preveniranjem razvijene šećerne bolesti, kao primarnim ciljem. Ovi lijekovi također preveniraju mikro i makrovaskularne komplikacije koje su povezane sa šećernom bolesti.

### Orlistat

FDA je odobrila Orlistat 1999. za liječenje pretilosti. Orlistat je inhibitor lipaze, pa prevenira apsorpciju masti iz hrane. Jedini je anoreksik koji djeluje samo periferno. Orlistat promovira značajan gubitak TM i poboljšava hiperglikemiju u pretilih ljudi. U brojnim studijama se pokazalo da pretili predijabetičari rjeđe progrediraju u šećernu bolest ako uzimaju orlistat u usporedbi s placebom (3% vs 7.6%). Također velika XENDOS studija, dvostruko slijepa, randomizirana, placebo kontrolirana, trajanja četiri godine je utvrdila ulogu Orlistata u prevenciji ŠBT2. Orlistat 120 mg je smanjio incidenciju ŠBT2 za 37.3% u usporedbi s placebom. Istraživanje je uključilo pretile pacijente s predijabetesom kao i one s normoglikemijom i pokazalo se da je orlistat više prevenirao šećernu bolest u osoba s predijabetesom bez obzira na to što je smanjenje TM bilo gotovo jednako u obje skupine. Mogući mehanizmi za prevenciju ŠBT2, osim smanjenja TM, jesu smanjenje postprandijalne lipidemije, smanjenje izlučivanja

proupalnih citokina i veći poticaj za izlučivanje postprandijalnog GLP-1 nakon liječenja orlistatom [41].

## Liraglutid

Liraglutip je agonist GLP-1 receptora i prvo je bio odobren kao antidijabetički lijek, za što se koristi i danas. Više doze liraglutida (3 mg na dan) su dovele do gubitka TM većeg nego orlistat. Te doze liraglutida dovode do gubitka TM od 5.6 kg u usporedbi s placebom. U jednoj studiji su predijabetičari dobivali 3mg liraglutida ili placebo tijekom tri godine [51]. Rizik od ŠBT2 bio je 80% u grupi koja je uzimala liraglutid nego u grupi koja je uzimala placebo . Ta značajna razlika se održala i 12 tjedana nakon prekida liječenja, a isto je vrijedilo i za smanjenje inzulinske rezistencije. Osim toga, liraglutid je potaknuo više regresiju iz predijabetesa u normoglikemiju nego placebo (omjer šansi 3.6). Količina izgubljene TM u onih koji su razvili ŠBT2, bila je manja nego u onih koji nisu razvili ŠBT2, što bi moglo implicirati da je smanjenje TM imalo vodeću ulogu u odgađanju pojave razvijene šećerne bolesti. Liraglutid je također pokazao učinak očuvanja beta stanica gušterače. Dugotrajno liječenje liraglutidom moglo bi poboljšati i funkciju beta stanica i inzulinsku osjetljivost posljedično gubitku TM i prevenirati ŠBT2 u visokorizičnih pacijenata [50].

## Naltrekson/bupropion

Točni neurokemijski učinci naltrekson/bupropiona na suzbijanje apetita nisu u potpunosti razjašnjeni. Lijek ima dvije sastavnice: naltrekson, mu-opioidni antagonist i bupropion, slabi inhibitor ponovne pohrane dopamina i norepinefrina u neuronima. Ove sastavnice utječu na dva glavna područja u mozgu, a posebno na arkuatnu jezgru hipotalamusa i mezolimbčki dopaminergički sustav nagrade. U arkuatnoj jezgri hipotalamusa, bupropion stimulira neurone pro-opiomelanokortina (engl. POMC) koji otpuštaju alfa-hormon koji stimulira melanocyte (engl.  $\alpha$ -MSH), koji se zatim veže na i potiče melanokortin 4 receptore (engl. MC4-R). Kad se  $\alpha$ -MSH otpušta, POMC neuroni istodobno otpuštaju  $\beta$ -endorfin, koji je endogeni agonist mu-opioidnih receptora. Vežanje  $\beta$ -endorfina na mu-opioidne receptore na POMC neuronima posreduje negativnom povratnom spregom na POMC neurone i dovodi do smanjenja otpuštanja  $\alpha$ -MSH. Smatra se da blokiranje ove inhibitorne povratne sprege s naltreksonom omogućava potentniju i dugotrajniju aktivaciju POMC neurona, čime se pojačava učinak

bupropiona na energetska bilancu. Pretklinički podaci ukazuju da naltrekson i bupropion imaju učinak na ovom području na smanjenje unosa hrane kada se daju zajedno.

Nakon 16. tjedna, u četiri klinička ispitivanja, 50,8 % randomiziranih za primanje naltrekson/bupropiona izgubilo je  $\geq 5$  % svoje početne tjelesne mase, u usporedbi s 19,3 % u ispitanika koji su primali placebo. Opažena su poboljšanja obujma struka (uključujući ispitanike s ŠBT2), triglicerida, HDL-K i LDL-K/HDL-K omjera za ispitanike liječene naltrekson/bupropionom naspram placeba u svim ispitivanjima. Poboljšanja u trigliceridima, HDL-K i LDL-K/HDL-K omjeru su opaženi u ispitanika liječenih s naltrekson/bupropionom koji su dijagnosticirani s osnovnom dislipidemijom bez obzira na liječenje dislipidemije. Osim toga, u ispitanika koji nisu imali ŠBT2, a liječeni su naltrekson/bupropionom došlo je do smanjenja glukoze natašte i smanjenje rezistencije na inzulin [52]

Rezultati naltreksona/bupropiona zvuče obećavajuće, ali nije se istraživao dolazi li do remisije šećerne bolesti, ili smanjenja progresije u šećernu bolest. Ukratko, iako je učinak naltreksona/bupropiona usporediv s ostalim anoreksicima, ne postoje direktni dokazi da ima učinak na prevenciju šećerne bolesti te bi to trebalo direktno istražiti [53].

## 9. Hipertenzija

Hipertenzija je stanje povišenog krvnog tlaka i dijagnosticira se ako je sistolički tlak uzastopno 140 mmHg i viši i/ili ako je dijastolički tlak 90 mmHg i viši. Trenutno se predviđa da je na svijetu čak 1.39 milijardi oboljelih od hipertenzije, te je ona veliko opterećenje za globalni zdravstveni sustav. [52] Pacijenti s hipertenzijom vrlo često imaju i rezistenciju na inzulin te su pod većim rizikom za obolijevanje od šećerne bolesti u usporedbi s normotenzivnim pacijentima.

Sve više kliničkih dokaza upućuje da imuni sustav sudjeluje u nastanku ŠBT2 te da su kardiovaskularne komplikacije šećerne bolesti djelomično pod utjecajem imunskog sustava. Terapije koje ciljaju imunski sustav trenutno su dostupne za reumatoidni artritis i autoimune bolesti, uključujući anti-TNF terapiju, preveniraju inzulinsku rezistenciju i kardiovaskularni rizik [53]. Nedavna meta-analiza istraživanja anti-TNF lijekova javlja zaštitni učinak anti-TNF terapija na cjeloživotni rizik od šećerne bolesti, a djeluje zaštitno i protiv pretilosti. [54]

Šećerna bolest je povezana s povišenim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, a ta je poveznica dodatno naglašena u slučaju koegzistentne hipertenzije. Mnogi podležeći molekularni mehanizmi, kao što je oksidativni stres, vaskularna upala, ateroskleroza, dislipidemija uzrokuju mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije šećerne bolesti kao i mikro i makro vaskularne komplikacije hipertenzije. U San Antonio Heart Study,

85% pacijenata s ŠBT2 imali su i hipertenziju, a u 50% pacijenata s hipertenzijom imalo je neki oblik smanjene tolerancije na glukozu. Kontroliranje komorbiditeta kod pacijenata s ŠBT2, i to primarno hipertenzije, je nužno za smanjivanje mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti. [58]

## **10. Liječenje hipertenzije za prevenciju šećerne bolesti u obiteljskoj medicini**

Antihipertenzivi su jedni od najpropisivanijih lijekova u obiteljskoj medicini, ali kad se radi o pacijentima koji su pod rizikom od razvijanja ŠBT2 treba obratiti pažnju na izbor najmanje dijabetogenih lijekova. Blokiranje renin angiotenzinskog sustava čini se najboljim načinom, osobito u usporedbi s beta blokatorima i diureticima koji potiču nastanak šećerne bolesti [54]. Više je istraživanja potvrdilo značajno smanjenje incidencije ŠBT2 u skupinama koje su liječenje blokatorima reninsko angiotenzinskog sustava u usporedbi s placebom, diureticima ili beta blokatorima [55]. DREAM[56] i NAVIGATOR [55] studije su pokazale da kontrola hipertenzije može pomoći u usporavanju ili zaustavljanju progresije iz predijabetesa u razvijenu šećernu bolest.

## **11. Rasprava**

Prevalencija šećerne bolesti raste iz godine u godinu, pa tako i komplikacije šećerne bolesti koje značajno opterećuju zdravstveni sustav, a i samog pacijenta i njegovu obitelj. Zajedno s rastom prevalencije šećerne bolesti raste i prevalencija pretilosti, predijabetesa i hipertenzije – stanja koja se najbolje liječe promjenom životnog stila. Promjena životnog stila najvažniji je način prevencije šećerne bolesti. Farmakološke mogućnosti liječenja predijabetesa, pretilosti i hipertenzije rastu iz godine u godinu, no ništa ne može zamijeniti prikladan životni stil koji je osnovica prevencije šećerne bolesti i drugih kroničnih nezaraznih bolesti. [6]

Promjena životnog stila je zahtjevan proces i pacijentima treba pomoći kako bi imali veću vjerojatnost da će u promjeni koju žele biti uspješni. Za dugoročnu zdravstvenu skrb, najbolji je partnerski odnos u kojem se sasvim mijenja tradicionalna dinamika između liječnika i pacijenta. U partnerskom odnosu, uzima se u obzir pacijentovo proživljeno iskustvo te se na pacijenta gleda kao na punopravnog člana zdravstvenog tima. Kako bi pacijent doista i promijenio svoje životne navike i tako prevenirao mnoge metaboličke bolesti, pa tako i šećernu bolest, nužno je da pacijent prihvati svoju dijagnozu pretilosti, predijabetesa ili hipertenzije te da usvoji razumijevanje da svojim svakodnevnim odlukama pridonosi ili šteti svojem zdravlju. Prihvaćanje vlastitih tjelesnih, kognitivnih ili emocionalnih ograničenja koju stvara kronična bolest preduvjet je za aktivno sudjelovanje u brizi za vlastito zdravlje. Kada pacijent prihvati odgovornost

za svoje zdravlje te utječe na svoje tijelo i odnosi se prema svojem tijelu s poštovanjem, počinje učiti kako da učini promjene u svom životu, prilagodi svoju radnu okolinu i svoju obiteljsku okolinu, te uči kako da se nosi s neočekivanim ishodom svoje bolesti. Pacijenti koji prihvate aktivnu ulogu u svojoj zdravstvenoj zaštiti, lakše podnose proces terapije i radije provode savjete dobivene od liječnika. Liječnici trebaju poticati pacijente da razmišljaju o svojem načinu života ili o svojoj bolesti, poticati ih da znaju što više, te usmjeravati kako prepoznati neželjene promjene. Važno je da liječnik poštuje isustveno znanje pacijenta, kako bi se savjeti najbolje mogli prilagoditi svakom pojedinom pacijentu. [60] U promjeni životnog stila to je osobito važno jer svaki će pacijent najbolje funkcionirati na različitom tipu prehrane ili na različitom režimu treniranja. Važno je pacijentima otvoriti mogućnosti različitih tjelesnih aktivnosti, razgovarati o hodanju, trčanju ili vožnji bicikla. Neki su pacijenti u mogućnosti redovito plivati, ili se baviti određenom vrstom organiziranog sporta. Različite vrste prehrane također odgovaraju različitim osobama. Neke osobe najviše vole prehranu s malo ugljikohidrata, a puno masti, a neki prehranu s malo masti, a puno ugljikohidrata. Mediteranska prehrana, vegetarijanska ili veganska prehrana su također popularne, kao i prehrana s intermitentnim postom kada jedu 8 sati u danu, a 16 sati poste, ili brojanje kalorija na jednoj od aplikacija na pametnim telefonima. Tehnologija također sve više pomaže u održavanju zdravih životnih navika, pa su pametni satovi koji broje dnevne korake jedni od najboljih načina za konstantno povećanje tjelesne aktivnosti. [61]

Kako bi pacijenti izabrali jednu od navedenih načina prehrane ili tjelesne aktivnosti, jedan od načina kako ih potaknuti jest motivacijski intervju. [59] Motivacijski intervju je tehnika usmjerena promjeni ponašanja koja je učinkovita u pobjedi nad ravnodušnošću i u povećavanju želje za promjenom ponašanja. Metode i principi motivacijskog intervjuiranja najviše pomažu kod početne promjene ponašanja te je manje efikasno za dugoročno planiranje, tako da može doći do povratka na stari način ponašanja. Iz tog razloga kombinacija motivacijskog intervju u početku promjena životnih navika, te primjena partnerskog odnosa u daljnjem radu s pacijentom se čine kao učinkovita kombinacija. Do sada su klinička ispitivanja pokazala da je motivacijski intervju učinkovitiji u kombinaciji i s drugim tretmanima, poput kognitivno bihevioralne terapije. Kognitivno bihevioralna terapija počiva na terapijskim strategijama koje su dizajnirane kako bi se promijenili negativni obrasci ponašanja u željena ponašanja, koja će dugoročno pogodovati boljem zdravlju i zdravijem načinu života. Glavni problem kod promjene ponašanja u pacijenata je manjak motivacije u početku, te manjak strategije za održanje promijenjenog ponašanja. Motivacijski intervju je najučinkovitiji kad se fokusira na specifična ponašanja, te kada se pacijenta potiče da mijenja svoja ponašanja jedno po jedno, bez velikih promjena odjednom.

Studija Look AHEAD [57] dugoročnog praćenja ishoda u pacijenata koji su za vrijeme studije izgubili na masi, te održavali svoju masu dok god su bili u praćenju, a vratili dio ili

svu prekomjernu masu nakon završetka studije, izvrstan su primjer problema koji je još uvijek nerješiv. Čini se da je čak i vrlo motiviranim pacijentima teško promijeniti način prehrane i održati tjelesnu masu kroz ostatak života. Iz tog razloga, vrlo je važno biti svjestan da je za pacijente koristan već gubitak na masi od samo 5%, te treba pohvaliti pacijenta kod bilo kakvog gubitka na masi, jer je izgledno da će i mali pomak djelovati pozitivno na zdravlje. [62] Također, što duže pratimo pacijenta sa ciljem promjene životnih navika, to postoji veća mogućnost da će se pacijent tih promjena i držati. U obiteljskoj medicini, najbolje je razgovor o životnim navikama uskladiti s polugodišnjim ili godišnjim redovitim pregledom, iako je moguće i u drugim pacijentovim posjetima ordinaciji započeti razgovor o životnim navikama. Bolji se rezultati očekuju ako pacijent zna u kojem trenutku ima pregled kod obiteljskog liječnika gdje će se razgovarati o njegovim životnim navikama, nego ako se bez plana o tome razgovara, jer kao što je i Look AHEAD studija pokazala, očekuje se održavanje izgubljene mase u pacijenta sve dok je on u praćenju. Što duže možemo pacijenta pratiti, to povećavamo pacijentove šanse za uspjeh, odgađamo pojavu pretilosti i metaboličkih kroničnih bolesti pa tako i šećerne bolesti. [57]

## 12. Zaključak

Razvijena šećerna bolest je ozbiljna kronična bolest koju vrijedi nastojati prevenirati u obiteljskoj medicini. Osnova prevencije se temelji na zdravim navikama koje treba u okviru rada obiteljskog liječnika promovirati u životnom stilu pacijenta. Liječnici trebaju uključiti razgovore o životnom stilu u svih pacijenata, a osobito onih pod rizikom. Cilj je postići i održati gubitak na tjelesnoj masi od 5% i više kroz ograničenje kalorija i povećanu tjelesnu aktivnost. I liječnicima i pacijentima potrebna je bolja edukacija kako bi uspjeli uključiti zdrave navike u svoj užurbani život te se fokusirati na dovoljno dobra rješenja.

Iako se dugo zna da šećerna bolest donosi brojne kardiovaskularne rizike, tek je odnedavno jasno da kardiovaskularni rizici prethode šećernoj bolesti te se razvijaju paralelno sa šećernom bolesti. S obzirom da milijuni ljudi diljem svijeta boluju od predijabetesa, učinak na kardiovaskularno zdravlje je izniman. Kako bismo mogli utjecati na prevenciju šećerne bolesti liječenjem pretilosti, hipertenzije i predijabetesa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti treba podići svijest o šećernoj bolesti kao bolesti koja se može spriječiti te čije se sprječavanje ili barem odgoda smatraju poželjnim ishodima. Od velike je važnosti pacijentima prenijeti da je šećerna bolest ozbiljna bolest s negativnim posljedicama za zdravlje.



### 13. Literatura

1. Davidson's principles and practice of Medicine, 23.izdanje, 2018. s.722
2. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
3. Messina J., Campbell S., Morris R., Eyles E., Sanders C. ; A narrative systematic review of factors affecting diabetes prevention in primary care settings; 2017. research article
4. Prevention of Type 2 Diabetes by Lifestyle Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis; Matti Uusitupa 1,\* , Tauseef A. Khan 2,3 , Effie Viguiouk 2, Hana Kahleova 4,5 , Angela A Rivellese 6, Kjeld Hermansen 7, Andreas Pfeiffer 8,9,10 Anastasia Thanopoulou 11, Jordi Salas-Salvadó 12,13, Ursula Schwab 1,14 and John L. Sievenpiper 2019.
5. Robertson R.P. (2020.). Risk factors for type 2 diabetes mellitus. Nathan D.M.(ur.) i Mulder J.E.(ur.), *Uptodate*
6. Kolb H., Martin S. ; Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes; BMC Medicine (2017) 15:131 DOI 10.1186/s12916-017-0901-x
7. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. Endocr Rev. 2016 Jun;37(3):278-316. doi: 10.1210/er.2015-1137. Epub 2016 May 9. PMID: 27159875; PMCID: PMC4890267.
8. LeRoith D, Biessels GJ, Braithwaite SS, Casanueva FF, Draznin B, Halter JB, Hirsch IB, McDonnell ME, Molitch ME, Murad MH, Sinclair AJ. Treatment of Diabetes in Older Adults: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019 May 1;104(5):1520-1574. doi: 10.1210/jc.2019-00198. PMID: 30903688; PMCID: PMC7271968.
9. Pegg Frates, E., Bonnet J., Collaboration and Negotiation: The Key to Therapeutic Lifestyle Change, 2016. American Journal of Lifestyle Medicine vol.10 no.5 p.302-312
10. Brannick B, Dagogo-Jack S. Prediabetes and Cardiovascular Disease: Pathophysiology and Interventions for Prevention and Risk Reduction. Endocrinol Metab Clin North Am. 2018 Mar;47(1):33-50. doi: 10.1016/j.ecl.2017.10.001. PMID: 29407055; PMCID: PMC5806140.
11. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017. Diabetes Care. 40:S11–24. [PubMed: 27979889]
12. Jiang Y, Owei I, Wan J, Ebenibo S, Dagogo-Jack S. Adiponectin levels predict prediabetes risk: The Pathobiology of Prediabetes in A Biracial Cohort (POP-ABC) study. BMJ Open Diabetes Res Care. 2016; 4(1):e000194
13. Huang Z, Chen C, Li S, Kong F, Shan P, Huang W. Serum Markers of Endothelial Dysfunction and Inflammation Increase in Hypertension with

- Prediabetes Mellitus. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2016; 20:322–327. [PubMed: 27167462]
14. Dagogo-Jack, S. Diabetes risks from prescription and nonprescription drugs. ADA press; Alexandria VA: 2016.
  15. von Toerne C, Huth C, de Las Heras Gala T, et al. MASP1, THBS1, GPLD1 and ApoA-IV are novel biomarkers associated with prediabetes: the KORA F4 study. *Diabetologia*. 2016; 9:1882– 1892
  16. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016; 355:i5953. [PubMed: 27881363]
  17. Cai X, Zhang Y, Li M, Wu JH, Mai L, Li J, Yang Y, Hu Y, Huang Y. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. *BMJ*. 2020 Jul 15;370:m2297. doi: 10.1136/bmj.m2297. PMID: 32669282; PMCID: PMC7362233.
  18. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. ACE Study Group. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Sep 12.:pii. S2213-8587(17)30309-1.
  19. Bamberg F, Hetterich H, Rospleszcz S, et al. Subclinical Disease Burden as Assessed by Whole- Body MRI in Subjects with Prediabetes, Subjects with Diabetes, and Normal Control Subjects from the General Population: The KORA-MRI Study. *Diabetes*. 2017; 1:158–169
  20. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016 Apr 7; 374(14):1321–31. [PubMed: 26886418]
  21. Inzucchi SE, Viscoli CM, Young LH, Furie KL, Gorman M, Lovejoy AM, Dagogo-Jack S, Ismail- Beigi F, Korytkowski MT, Pratley RE, Schwartz GG, Kernan WN, IRIS Trial Investigators. Pioglitazone prevents diabetes in insulin-resistant patients with cerebrovascular disease. *Diabetes Care*. 2016; 39:1684–92. [PubMed: 27465265]
  22. Yan F, Cha E, Lee ET, Mayberry RM, Wang W, Umpierrez G. A Self-Assessment Tool for Screening Young Adults at Risk of Type 2 Diabetes Using Strong Heart Family Study Data. *Diabetes Educ*. 2016; 42:607–617. [PubMed: 27480523]
  23. Liu T. A Comparison of Biological and Physical Risk Factors for Cardiovascular Disease in Overweight/Obese Individuals with and Without Prediabetes. *Clin Nurs Res*. 2016
  24. Ren X, Chen ZA, Zheng S, et al. Association between triglyceride to HDL-C ratio (TG/HDL-C) and insulinresistance in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2016; 11:e0154345. [PubMed: 27115999]

25. Navigator Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2010; 362:1477–1490. [PubMed: 20228403]
26. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From Pre-Diabetes to Diabetes: Diagnosis, Treatments and Translational Research. *Medicina (Kaunas).* 2019 Aug 29;55(9):546. doi: 10.3390/medicina55090546. PMID: 31470636; PMCID: PMC6780236.
27. Glechner, A.; Keuchel, L.; Affengruber, L.; Titscher, V.; Sommer, I.; Matyas, N.; Wagner, G.; Kien, C.; Klerings, I.; Gartlehner, G. Effects of lifestyle changes on adults with prediabetes: A systematic review and meta-analysis. *Prim. Care Diabetes* 2018, 12, 393–408
28. Malin SK, Francois ME, Eichner NZM, Gilbertson NM, Heiston EM, Fabris C, Breton M. Impact of short-term exercise training intensity on  $\beta$ -cell function in older obese adults with prediabetes. *J Appl Physiol (1985).* 2018 Dec 1;125(6):1979-1986. doi: 10.1152/jappphysiol.00680.2018. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30307821; PMCID: PMC6842889.
29. Kerrison, G.; Gillis, R.B.; Jiwani, S.I.; Alzahrani, Q.; Kok, S.; Harding, S.E.; Shaw, I.; Adams, G.G. The Effectiveness of Lifestyle Adaptation for the Prevention of Prediabetes in Adults: A Systematic Review. *J. Diabetes Res.* 2017, 2017, 1–20
30. Gong Q, Zhang P, Wang J, Ma J, An Y, Chen Y, Zhang B, Feng X, Li H, Chen X, Cheng YJ, Gregg EW, Hu Y, Bennett PH, Li G; Da Qing Diabetes Prevention Study Group. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Jun;7(6):452-461. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30093-2. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31036503.
31. Hamman, R.F.; Wing, R.R.; Edelstein, S.L.; Lachin, J.M.; Bray, G.A.; Delahanty, L.; Hoskin, M.; Kriska, A.M.; Mayer-Davis, E.J.; Pi-Sunyer, X.; et al. Effect of Weight Loss with Lifestyle Intervention on Risk of Diabetes. *Diabetes Care* 2006, 29, 2102–2107
32. Kolotkin RL, Andersen JR. A systematic review of reviews: exploring the relationship between obesity, weight loss and health-related quality of life. *Clin Obes.* 2017 Oct;7(5):273-289. doi: 10.1111/cob.12203. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28695722; PMCID: PMC5600094.
33. Pot, G.K.; Battjes-Fries, M.C.; Patijn, O.N.; Pijl, H.; Witkamp, R.F.; De Visser, M.; Van Der Zijl, N.; De Vries, M.; Voshol, P.J. Nutrition and lifestyle intervention in type 2 diabetes: Pilot study in the Netherlands showing improved glucose control and reduction in glucose lowering medication. *BMJ Nutr. Prev. Health* 2019
34. Song, R. Mechanism of Metformin: A Tale of Two Sites. *Diabetes Care* 2016, 39, 187–189

35. Gormsen, L.C.; Sundelin, E.I.; Jensen, J.B.; Vendelbo, M.H.; Jakobsen, S.; Munk, O.L.; Christensen, M.M.H.; Brøsen, K.; Frøkiær, J.; Jessen, N. In Vivo Imaging of Human <sup>11</sup>C-Metformin in Peripheral Organs: Dosimetry, Biodistribution and Kinetic Analyses. *J. Nucl. Med.* 2016, 57, 1920–1926
36. Griffin, S.J.; Leaver, J.K.; Irving, G.J. Impact of metformin on cardiovascular disease: A meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017, 60, 1620–1629
37. Moin T, Schmittziel JA, Flory JH, Yeh J, Karter AJ, Kruge LE, Schillinger D, Mangione CM, Herman WH, Walker EA. Review of Metformin Use for Type 2 Diabetes Prevention. *Am J Prev Med.* 2018 Oct;55(4):565-574. doi: 10.1016/j.amepre.2018.04.038. Epub 2018 Aug 17. PMID: 30126667; PMCID: PMC6613947.
38. Lebovitz HE. Thiazolidinediones: the Forgotten Diabetes Medications. *Curr Diab Rep.* 2019 Nov 27;19(12):151. doi: 10.1007/s11892-019-1270-y. PMID: 31776781; PMCID: PMC6881429.
39. Phua, W.W.T.; Wong, M.X.Y.; Liao, Z.; Tan, N.S. An aPPARent Functional Consequence in Skeletal Muscle Physiology via Peroxisome Proliferator-Activated Receptors. *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19, 1425.
40. Shimabukuro, M.; Tanaka, A.; Sata, M.; Dai, K.; Shibata, Y.; Inoue, Y.; Ikenaga, H.; Kishimoto, S.; Ogasawara, K.; Takashima, A.; et al.  $\alpha$ -Glucosidase inhibitor miglitol attenuates glucose fluctuation, heart rate variability and sympathetic activity in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: A multicenter randomized controlled (MACS) study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017, 16, 86.
41. Gadde KM, Martin CK, Berthoud HR, Heymsfield SB. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Jan 2;71(1):69-84. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.011. PMID: 29301630; PMCID: PMC7958889.
42. The GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377:13–27. 2.
43. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med* 2017;376:1492. 3.
44. Leitner DR, Frühbeck G, Yumuk V, Schindler K, Micic D, Woodward E, Toplak H. Obesity and Type 2 Diabetes: Two Diseases with a Need for Combined Treatment Strategies - EASO Can Lead the Way. *Obes Facts.* 2017;10(5):483-492. doi: 10.1159/000480525. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29020674; PMCID: PMC5741209.
45. WHO: Obesity and Overweight. Fact sheet No.311. 2016.  
[www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/)

46. Oh TJ. The Role of Anti-Obesity Medication in Prevention of Diabetes and Its Complications. *J Obes Metab Syndr*. 2019 Sep;28(3):158-166. doi: 10.7570/jomes.2019.28.3.158. Epub 2019 Mar 30. PMID: 31583380; PMCID: PMC6774449.
47. Le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DC, Van Gaal L, et al. 3 Years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017;389:1399-409
48. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mysimba> updated: 21.01.2021.
49. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;315:2424-34
50. Guzik TJ, Skiba D, Touyz RM, Harrison DG. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc Res* 2017;113: 1009-23
51. Hotamisligil GS. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature* 2017;542:177-85.
52. Petrie JP, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology* 34 (2018) 575e584 Review
53. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation* 2016;134:441-50.
54. Elliott WJ, Meyer PM: Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007, 369(9557):201-207
55. Califf RM, Boolell M, Haffner SM, Bethel MA, McMurray J, Duggal A, Holman RR: Prevention of diabetes and cardiovascular disease in patients with impaired glucose tolerance: rationale and design of the Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research (NAVIGATOR) Trial. *Am Heart J* 2008, 156(4):623-632
56. DREAM Trial Investigators, Dagenais GR, Gerstein HC, Holman R, Budaj A, Escalante A, Hedner T, Keltai M, Lonn E, McFarlane S, McQueen M, Teo K, Sheridan P, Bosch J, Pogue J, Yusuf S. Effects of ramipril and rosiglitazone on cardiovascular and renal outcomes in people with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: results of the Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication (DREAM) trial. *Diabetes Care*. 2008 May;31(5):1007-14. doi: 10.2337/dc07-1868. Epub 2008 Feb 11. PMID: 18268075.

57. Look AHEAD Research Group. Weight Change 2 Years After Termination of the Intensive Lifestyle Intervention in the Look AHEAD Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 May;28(5):893-901. doi: 10.1002/oby.22769. PMID: 32320144; PMCID: PMC7437140.
58. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM; San Antonio Heart Study. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. *Diabetes Care*. 2003 Nov;26(11):3153-9. doi: 10.2337/diacare.26.11.3153. PMID: 14578254.
59. Barrett S, Begg S, O'Halloran P, Kingsley M. Integrated motivational interviewing and cognitive behaviour therapy for lifestyle mediators of overweight and obesity in community-dwelling adults: a systematic review and meta-analyses. *BMC Public Health*. 2018 Oct 5;18(1):1160. doi: 10.1186/s12889-018-6062-9. PMID: 30290793; PMCID: PMC6173936.
60. Odero A, Pongy M, Chauvel L, Voz B, Spitz E, Pétré B, Baumann M. Core Values that Influence the Patient-Healthcare Professional Power Dynamic: Steering Interaction towards Partnership. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Nov 15;17(22):8458. doi: 10.3390/ijerph17228458. PMID: 33203162; PMCID: PMC7696821.
61. Jia Y, Wang W, Wen D, Liang L, Gao L, Lei J. Perceived user preferences and usability evaluation of mainstream wearable devices for health monitoring. *PeerJ*. 2018 Jul 25;6:e5350. doi: 10.7717/peerj.5350. PMID: 30065893; PMCID: PMC6064199.
62. Ryan DH, Yockey SR. Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. *Curr Obes Rep*. 2017 Jun;6(2):187-194. doi: 10.1007/s13679-017-0262-y. PMID: 28455679; PMCID: PMC5497590.

## ŽIVOTOPIS

Rođena sam 20.05.1995.godine, osnovnu školu završila sam u Labinu, nakon čega sam školovanje nastavila u Zagrebu gdje sam pohađala 5.gimnaziju te sam maturirala 2014.godine kada sam upisala Medicinski fakultet u Zagrebu. Na fakultetu sam bila demonstrator na katedri za Medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju. 2020.godine pohađala sam EXPPAND – ljetnu školu kliničkog nutricionizma i dijetoterapije. 2021.godine volontirala sam na Kliničkoj bolnici za infektivne bolesti „dr.Fran Mihaljević“ od siječnja do lipnja na trijaži hitnog prijema bolnice u sklopu odgovora na COVID-19 pandemiju.