

Zbrinjavanje mikrovaskularnih komplikacija u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 u obiteljskoj medicini

Sito, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:105:003478>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-12**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Petra Sito

**Zbrinjavanje mikrovaskularnih komplikacija u
oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 u obiteljskoj
medicini**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Petra Sito

**Zbrinjavanje mikrovaskularnih komplikacija u
oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 u obiteljskoj
medicini**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za obiteljsku medicine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Ksenije Kranjčević, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

POPIS KRATICA

IDF	engl. International Diabetes Federation, Međunarodna dijabetička federacija
CEZIH	Centralni zdravstveni informacijski sustav
CroDiab	nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću
MODY	engl. Maturity-onset diabetes of the young, šećerna bolest zrele dobi u mladih
ITM	indeks tjelesne mase
SGLT-1	engl. Sodium-glucose co-transporter-1, kotransporter natrij-glukoza 1
SGLT-2	engl. Sodium-glucose co-transporter-2, kotransporter natrij-glukoza 2
CD8+	engl. Cluster of differentiation 8, biljeg stanične diferencijacije 8
T _H 1	engl. T helper cells, pomoćnički T-limfociti
TNF- α	engl. Tumor necrosis factor α , čimbenik tumorske nekroze α
TNF- γ	engl. Tumor necrosis factor γ , čimbenik tumorske nekroze γ
GLP-1	engl. Glucagon-like peptide-1, glukagonu sličan peptid-1
GIP	engl. Gastric inhibitory polypeptide, želučani inhibicijski peptid
DPP-4	engl. Dipeptidyl peptidase-4, dipeptidil peptidaza 4
IL-6	engl. Interleukin 6
IL-1	engl. Interleukin 1
AGE	engl. Advanced glycosylation end products, krajnji produkti uznapredovale glikozilacije
LDL	engl. Low-density lipoprotein, lipoprotein male gustoće

HbA1c	glikozilirani hemoglobin
VEGF	engl. Vascular endothelial growth factor, vaskularni edotelni čimbenik rasta
TGF-β	engl. Transforming growth factor beta, transformirajući čimbenik rasta beta
NADPH	engl. Nicotinamide adenine dinucleotide, nikotinamid adenin dinukleotid
GAD65	engl. Glutamic acid decarboxylase 65, dekarboksilaza glutaminske kiseline 65
ICA512	engl. Islet cell autoantigen 512, autoantigen stanica otočića gušterače 512
ZnT8	engl. Zinc transporter 8, transporter cinka 8
TSH	engl. Thyroid stimulating hormone, tiroidni stimulirajući hormone
IGT	engl. Impaired glucose tolerance, oštećena tolerancija glukoze
IFG	engl. Impaired fasting glucose, oštećena tolerancija glukoze natašte
FPG	engl. Fasting plasma glucose, koncentracija glukoze natašte
OGTT	engl. Glucose tolerance test, test tolerancije na glukozu
HDL	engl. High-density lipoprotein, lipoprotein velike gustoće
UKPDS	engl. United Kingdom Prospective Diabetes Study, prospektivno istraživanje šećerne bolesti Ujedinjenog Kraljevstva
ACE-i	engl. Angiotensin-converting enzyme inhibitor, inhibitor angiotenzin konvertirajućeg enzima

FINDRISC	engl. Finnish Diabetes Risk Score, Finski izračun dijabetičkog rizika
HIV	engl. Human immunodeficiency virus, virus humane imunodeficijencije
DPS	engl. Diabetes Prevention Study, istraživanje prevencije dijabetesa
DPP	engl. Diabetes Prevention Program, program prevencije dijabetesa
DPPOS	engl. Diabetes Prevention Program Outcomes Study, istraživanje ishoda programa prevencije dijabetesa
DASH	engl. Dietary Approaches to Stop Hypertension, dijeta za sprječavanje razvoja hipertenzije
ETDRS	engl. Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study, istraživanje ranog liječenja dijabetičke retinopatije
iBRB	engl. Inner blood-retinal barrier, unutrašnja krvnoretinalna membrana
MCP-1	engl. Monocyte chemoattractant protein-1, monocitni kemoatraktivni protein 1
RAS	engl. Renin-angiotensin system, renin-angiotenzinski sustav
MDRD	engl. Modification of Diet in Renal Disease, prilagodba dijete u renalnoj bolesti
EPI-CDK	engl. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, epidemiološka suradnja za kroničnu bubrežnu bolest
ARB	engl. Angiotensin II receptor blockers, blokatori angiotenzin II receptora
ANA	engl. Antinuclear antibodies, antinuklearna antitijela

ENA engl. Extractable nuclear antigens, ekstraktibilni nuklearni antigeni

RF engl. Rheumatoid factor, reumatoidni faktor

Sažetak

Summary

1.Uvod.....	1
1.1.Definicija i značaj šećerne bolesti.....	1
1.2.Klasifikacija	1
1.3.Etiologija.....	2
1.4.Patofiziologija.....	4
1.5.Komplikacije šećerne bolesti	7
1.6.Dijagnostika	9
1.7.Liječenje.....	12
1.8.Prevenција.....	17
2.Dijabetička retinopatija	21
2.1.Epidemiologija	21
2.2.Klasifikacija	22
2.3.Čimbenici rizika.....	23
2.4.Patogeneza	24
2.5.Dijagnostika	25
2.6.Prevenција i liječenje	26
3.Dijabetička nefropatija.....	28
3.1.Epidemiologija.....	28
3.2.Klasifikacija	28
3.3.Čimbenici rizika.....	29
3.4.Patogeneza	31
3.5.Dijagnostika	32
3.6.Liječenje i prevencija.....	34
4.Dijabetička neuropatija	37
4.1.Epidemiologija.....	37
4.2.Klasifikacija	38
4.3.Čimbenici rizika.....	40
4.4.Patogeneza	40
4.5.Dijagnostika	41

4.6.Liječenje i prevencija.....	43
5.Zahvale.....	45
6.Literatura	46
7.Životopis	57

Sažetak

Zbrinjavanje mikrovaskularnih komplikacija u oboljelih od šećerne bolesti tipa 2 u obiteljskoj medicini

Petra Sito

Šećerna bolest predstavlja jedan od vodećih javnozdravstvenih problema na globalnoj razini i čini veliko opterećenje javnom zdravstvu i socioekonomskom razvoju. To je kronična, metabolička bolest obilježena povećanom razinom glukoze u krvi koja ukoliko se ne liječi s vremenom dovodi do ozbiljnih makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija. U kronične mikrovaskularne komplikacije šećerne bolesti ubrajaju se dijabetička retinopatija, nefropatija i neuropatija. Podlogu dijabetičkoj nefropatiji, retinopatiji i jednim dijelom neuropatiji čini dijabetička mikroangiopatija koja nastaje kao posljedica zadebljanja bazalnih membrana, a najviše su pogođene kapilare u koži, skeletnom mišićju, mrežnici i glomerulima bubrega. U pravilu se u pacijenata šećerna bolest tip II razvija znatno prije postavljanja dijagnoze zbog čega je rano otkrivanje i rano započinjanje liječenja vrlo bitno radi smanjivanja vjerojatnosti razvoja kroničnih komplikacija. Liječnici obiteljske medicine imaju glavnu ulogu u provođenju oportunističkog probira namijenjenog asimptomatskim, ali rizičnim pacijentima u svrhu otkrivanja stanja predijabetesa i rane faze dijabetesa. Naime, liječnici u primarnoj zdravstvenoj zaštiti najdostupniji su pacijentima, poznaju pacijente i njihovu obiteljsku anamnezu te posjeduju njihovu cjelokupnu medicinsku dokumentaciju što im omogućava provođenje pravovremene intervencije kod tih pacijenata. Također, liječnici obiteljske medicine imaju bitnu ulogu i u skrbi pacijenata oboljelih od šećerne bolesti i osposobljeni su za planiranje cjelovite skrbi, postavljanje dijagnoze, pružanje podrške pacijentima, određivanje i usmjeravanje terapije, a trebaju provoditi bolesniku usmjerenu, proaktivnu, holističnu, preventivnu i koordiniranu zdravstvenu zaštitu.

Ključne riječi: mikrovaskularne komplikacije, šećerna bolest tip 2, obiteljska medicina

Summary

Management of microvascular complications in people suffering from type 2 diabetes within General Practice

Petra Sito

Diabetes is one of the leading public health problems at the global level and places a great burden on public healthcare and socioeconomic development. It is a chronic, metabolic disease characterized by an increased level of glucose in the blood, which, if not treated, eventually leads to serious macrovascular and microvascular complications. Chronic microvascular complications of diabetes include diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy. Diabetic microangiopathy, which occurs as a result of thickening of the basement membranes, is the basis for diabetic nephropathy, retinopathy, and to a certain extent neuropathy, and the capillaries in the skin, skeletal muscle, retina, and kidney glomeruli are most affected. As a rule, type II diabetes develops in patients much earlier than the diagnosis is made, which is why early detection and early initiation of treatment are very important in order to reduce the likelihood of developing chronic complications. General practitioners play a major role in conducting opportunistic screening for asymptomatic, but at-risk patients to detect prediabetes and early diabetes. This is because doctors in primary health care are the most accessible to patients, they know the patients and their family history, and have access to their entire medical documentation, which enables them to carry out timely intervention with these patients. General practitioners also play an important role in the care of patients suffering from diabetes and are trained to plan comprehensive care, establish a diagnosis, provide support to patients, determine and guide therapy, and should implement patient-oriented, proactive, holistic, preventive, and coordinated healthcare.

Keywords: microvascular complications, diabetes mellitus type 2, family medicine

1. Uvod

1.1. Definicija i značaj šećerne bolesti

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji šećerna bolest (*lat. diabetes mellitus*) je kronična, metabolička bolest obilježena povećanom razinom glukoze u krvi koja s vremenom dovodi do ozbiljnog oštećenja srca, krvožilnog sustava, vida, bubrega i živčanog sustava (1). Šećerna bolest nastaje kad gušterača ne proizvodi dovoljno inzulina, kad stanice u tijelu ne mogu učinkovito iskorištavati inzulin koji se proizvodi u dovoljnoj količini ili kao posljedica oba poremećaja (2,3). Predstavlja jedan od vodećih javnozdravstvenih problema na globalnoj razini i čini veliko opterećenje javnom zdravstvu i socioekonomskom razvoju. Prema istraživanju globalnog opterećenja bolestima koje se provodilo od 1990. do 2017. godine u 195 zemalja, uočeno je da je u većini razvijenih zemalja i zemalja u razvoju prevalencija šećerne bolesti tokom zadnjih nekoliko desetljeća u porastu (4). Međunarodna dijabetička udruga (*engl. International Diabetes Federation, IDF*) objavila je kako je u svijetu u 2021. godini 537 milijuna odraslih osoba u dobi od 20 do 79 godina imalo šećernu bolest, a od toga 3 od 4 oboljele osobe su živjele u zemljama s niskim i srednjim dohotkom. Također, kao posljedica dijabetesa u svijetu u 2021. godini preminulo je 6.7 milijuna ljudi, a trošak zdravstvene zaštite vezan uz šećernu bolest iznosio je preko 7 bilijuna kuna (5). Prema podacima CroDiab registra i Centralnog zdravstvenog informacijskog sustava (CEZIH) u Republici Hrvatskoj u 2021. godini zabilježeno je 327.785 osoba sa šećernom bolesti, a iste godine prijavljeno je još 60.364 osobe koje imaju šećernu bolest što nam ukazuje na veličinu i značaj problema šećerne bolesti u Hrvatskoj (6).

1.2. Klasifikacija

Šećerna bolest može se podijeliti u sljedeće 4 skupine (3,7):

- Šećerna bolest tip 1
- Šećerna bolest tip 2
- Drugi specifični tipovi
- Gestacijska šećerna bolest

Tip 1 šećerne bolesti ovisan je o inzulinu, a poznat je i kao juvenilni tip jer se najčešće razvija u djetinjstvu (3). Čini oko 5-10 % bolesnika sa šećernom bolesti (3,7).

Tip 2 šećerne bolesti neovisan je o inzulinu, a naziva se još i adultni tip jer se u pravilu javlja nakon 30. godine života (3). Šećernu bolest tip 2 ima 90-95% oboljelih od šećerne bolesti (3,7).

U druge specifične tipove ubrajaju se šećerne bolesti uzrokovane monogenkim defektima β -stanica, genskim defektima u inzulinskoj aktivnosti, bolestima egzokrinog dijela gušterače, endokrinopatijama, lijekovima ili kemijskim tvarima, zatim one koje nastaju uslijed infekcije virusima i koje se javljaju uz različite genske sindrome. Šećerna bolest uzrokovana monogenkim defektima β -stanica ili šećerna bolest zrele dobi u mladih (*engl. maturity-onset diabetes of the young*, MODY) javlja se najčešće prije 25. godine života i obilježena je kliničkom slikom šećerne bolesti tip 2. U ovu skupinu ubraja se i rijetka neonatalna šećerna bolest. Šećerna bolest uzrokovana genskim defektima u inzulinskoj aktivnosti može rezultirati bolešću crna akantoza (*lat. acanthosis nigricans*) u kojoj je šećerna bolest udružena s baršunastom hiperpigmentacijom kože (3).

Gestacijska šećerna bolest definira se kao intolerancija glukoze koja se prvi put zabilježi za vrijeme trajanja trudnoće. Prevalencija gestacijskog dijabetesa u posljednjih nekoliko godina znatno se povisila zbog povećanja broja pretilih žena reproduktivne dobi te se smatra da je dobar dio slučajeva gestacijskog dijabetesa zapravo prethodno nedijagnosticirana šećerna bolest tip 2 (7).

1.3. Etiologija

Šećerna bolest tip 1 najčešće nastaje zbog stanično posredovanog autoimunog razaranja β -stanica Langerhansovih otočića (3,8). Pretpostavlja se da virusi, poput virusa mumpsa, rubeole, coxsackie B virusa ili citomegalovirusa, mogu promijeniti antigensku strukturu stanica gušterače ili uzrokovati njihovo oštećenje što dovodi do autoimnoreaktivnosti. Također, utvrđeno je da 95% bijelaca oboljelih od šećerne bolesti tip 1 ima HLA-DR3 i/ili HLA-DR4 alele na kratkom kraku 6. kromosoma (6p21) koji se u općoj populaciji javljaju u oko 40% slučajeva što nam

ukazuje na genetsku podlogu bolesti. U manjeg broja oboljelih od šećerne bolesti tip 1, koji su obično azijskog ili afričkog podrijetla, ne mogu se naći znakovi autoimunosne bolesti i tada govorimo o idiopatskom obliku šećerne bolesti tip 1 (3). Etiologija šećerne bolesti tip 2 je kompleksna i multifaktorijalna, a glavna karakteristika bolesti je poremećeno izlučivanje inzulina koje se javlja u kombinaciji s rezistencijom perifernih tkiva na inzulin (3,8). U šećernoj bolesti tip 2 značajna je obiteljska anamneza koja je pozitivna u oko 30% slučajeva, za razliku od tipa 1 gdje je pozitivna u oko 10% oboljelih (8). Danas je poznato da se šećerna bolest tip 2 u oba monozigotna blizanca razvija u 35-60% slučajeva te da djeca roditelja oboljelih od šećerne bolesti tip 2 imaju dvostruko veći rizik za oboljenje u odnosu na opću populaciju. Također, poznato je više od 10 gena koji su povezani s nastankom šećerne bolesti tip 2 (3). Među glavne čimbenike rizika za nastanak šećerne bolesti tip 2 ubraja se prehrana zapadnjačkog tipa bogata rafiniranim ugljikohidratima i zasićenim mastima u kombinaciji sa sedentarnim načinom života (9). Visceralni tip pretilosti i ektopično skladištenje masti u organizmu su također bitni čimbenici koji mogu doprinijeti nastanku tog tipa šećerne bolesti i to značajnije nego ukupno akumulirano masno tkivo koje se mjeri indeksom tjelesne mase (ITM) (10,11). Epidemiološka istraživanja ukazuju nam da čimbenici kao što su rad u noćnim smjenama, nepovoljan socioekonomski status, pušenje, manjak sna i fizičke aktivnosti te izloženost buci, finoj prašini, emocionalnom stresu i određenim virusima mogu povećati rizik za nastanak šećerne bolesti tip 2 (9,12-20). Od drugih specifičnih tipova šećerne bolesti bitni su oni nastali monogenim defektom β -stanica koji se nasljeđuju autosomno-dominantno i gdje je osnovni poremećaj smanjeno izlučivanje inzulina. Nadalje, kod šećerne bolesti nastale genskim defektom u inzulinskoj aktivnosti najčešće je prisutna mutacija inzulinskog receptora pri čemu dolazi ili do poremećene sinteze receptora ili do poremećenog vezanja ili aktivnosti inzulina. U bolesti egzokrinog dijela gušterače, koje dovode do difuznog oštećenja ili smanjuju broj β -stanica i mogu dovesti do pojave šećerne bolesti, ubrajaju se pankreatitis, trauma, resekcija gušterače, neoplazme, cistična fibroza, hemokromatoza i kamenci. Također, povećano izlučivanje hormona rasta, kortizola ili glukagona u endokrinopatijama antagonizira djelovanje inzulina i može uzrokovati šećernu bolest. Šećerna bolest, također se češće pojavljuje uz genske sindrome poput Down sindroma i Klinefelterova sindroma (3).

1.4. Patofiziologija

Najvažniji izvor energije za metaboličke potrebe organizma su ugljikohidrati koji se u plazmi nalaze u obliku monosaharida, najčešće glukoze, a u tkivima su pohranjeni u obliku energijskih zaliha odnosno glikogena. Glukoza predstavlja glavni izvor energije za mozak, eritrocite, mrežnicu i zametni epitel, a uz njezin pravilan metabolizam održava se i uredan metabolizam masnih kiselina i ketonskih tijela zbog čega nam je bitno održavati koncentraciju glukoze u plazmi unutar relativno uskih vrijednosti. Ravnoteža među procesima koji kontroliraju ulazak i izlazak glukoze iz krvotoka omogućuje održavanje glukoze u optimalnim granicama. Proces koji povećavaju razinu glukoze u krvi su crijevna apsorpcija, glikogenoliza i glukoneogeneza, a stanična oksidacija, glikogeneza i lipogeneza su procesi koji smanjuju njezinu koncentraciju (21). Regulacija tih procesa odvija se putem najjačeg anaboličkog hormona u organizmu odnosno inzulina, i hormona koji djeluju kao njegovi antagonisti (3,21). Glavni poticaj lučenja regulacijskih hormona je razina glukoze u krvi. Inzulin zajedno s C-peptidom luče β -stanice Langerhansovih otočića gušterače u stanju hiperglikemije zbog čega nam C-peptid služi kao posredni pokazatelj funkcionalne sposobnosti β -stanica (3). Inzulin ima hipoglikemički i anabolički učinak zbog ubrzanog prijenosa glukoze u stanice tkiva osjetljivih na inzulin, poticanja glikogeneze u jetri i mišićima, lipogeneze u jetri i masnom tkivu i poticanja ulaska aminokiselina u mišićne stanice. Inzulin doprinosi stvaranju energijskih zaliha u organizmu i kočenjem kataboličkih procesa poput lipolize, proteolize i glikogenolize (21). Stanja u kojima se javlja manjak inzulina ili izostanak njegova učinka dovest će do suprotnih metaboličkih učinaka odnosno do smanjenog preuzimanja glukoze u mišić, smanjene glikolize, povećanja oksidacije masnih kiselina i supresije glukoneogeneze u jetri (3,21). Povećana lipoliza i β -oksidacija slobodnih masnih kiselina rezultira nastajanjem viška acetyl-CoA molekula iz kojih nastaje acetoacetna kiselina, a potom i β -hidroksi-maslačna kiselina i aceton. Zbog povećanog stvaranja molekula acetoacetne kiseline, β -hidroksi-maslačne kiseline i acetona, odnosno ketonskih tijela, i njihovog smanjenog iskorištavanja u mišićima zbog nedostatka inzulina može doći do nastanka metaboličke acidoze. Acidoza djeluje na respiratorni centar u mozgu i dovodi do nastanka brzog i dubokog Kussmaulovog disanja. Također, vodikovi ioni u acidozi pojačano ulaze u stanice u zamjenu za kalij zbog čega postoji povećana koncentracija kalija u izvanstaničnoj tekućini, iako je ukupna koncentracija kalija u organizmu smanjena. Uslijed nedostatnog djelovanja inzulina

pojačava se i katabolizam i smanjuje se sinteza bjelančevina što dovodi do slabljenja otpornosti organizma i zaostajanja u rastu kod djece. Ukoliko zbog disregulacije procesa koji kontroliraju koncentraciju glukoze u plazmi ona prijeđe bubrežni prag za reapsorpciju glukoze doći će do pojave glukozurije, osmotske diureze te stanične i izvanstanične dehidracije organizma što objašnjava i nižu ukupnu koncentraciju kalija u organizmu (21). Bubrezi imaju bitnu ulogu u održavanju homeostaze glukoze putem procesa reapsorpcije glukoze preko suprijenosnika natrija i glukoze 1 i 2 (*engl. sodium-glucose co-transporter 1&2*; SGLT-1 i SGLT-2) te putem glukoneogeneze. U oboljelih od šećerne bolesti tip II bubrežni prag za reapsorpciju glukoze viši je od normalnih 10 mmol/L zbog pojačane ekspresije SGLT- receptora na membranama stanica proksimalnog tubula te dovodi do pogoršanja postojeće hiperglikemije (23). Šećerna bolesti tip I pretežno nastaje zbog inzulinskog manjka uslijed smanjenog izlučivanja inzulina ili nastajanja nenormalnih produkata β -stanica, dok u šećernoj bolesti tip II prevladava inzulinska rezistencija (21). Osnovni patološki proces kod smanjenog izlučivanja inzulina u šećernoj bolesti tip I je oštećenje β -stanica Langerhansovih otočića u smislu molekularnih oštećenja mehanizama sinteze, skladištenja ili lučenja inzulina (3,21). Navedena oštećenja nastaju zbog djelovanja genetskih čimbenika, virusa i autoimunskih procesa (3, 22). Autoimunosni proces može se razviti zbog opstanka autoreaktivnog klona u timusu, zbog nepravilne funkcije regulatornih limfocita T ili neosjetljivosti izvršnih limfocita T na regulatorne stanice (21). U autoimunosnoj reakciji najčešće sudjeluju T_H1 limfociti ili citotoksični $CD8+$ limfociti. T_H1 limfociti uništavaju β -stanice posrednim djelovanjem, putem citokina $INF-\gamma$ i TNF -alfa, dok ih citotoksični $CD8+$ limfociti T uništavaju neposredno (3). Nenormalni produkti β -stanica nastaju zbog rijetkih nasljednih mutacija strukturnog gena za inzulin čime se stvoreni inzulin ili ne veže za receptore ili dolazi do izostanka pretvorbe proinzulina u inzulin (21). Inzulinski manjak nastaje i u sekundarnim oblicima šećerne bolesti ako je destruirano više od 90% β -stanica, a može se razviti nakon akutnog teškog pankreatitisa, u sklopu hemokromatoze, cistične fibroze itd (3,21). U šećernoj bolesti tip II prisutna je inzulinska rezistencija koja će dovesti do pojave bolesti ukoliko β -stanice nisu sposobne kompenzirati poremećaj povećanim lučenjem inzulina i time održati normoglikemiju. U početnom razdoblju šećerne bolesti tip II prisutna je hiperglikemija i hiperinzulinemija, a pošto se s vremenom sve više smanjuje osjetljivost tkiva na inzulin i oštećuju se i isprpljuju β -stanice, kasnije dolazi do nastanka hiperglikemije i hipoinzulinemije. U šećernoj bolesti tip II inzulinska rezistencija (neosjetljivost) nastaje kao posljedica djelovanja

inzulinskih antagonista ili oštećenja ciljnih tkiva. U hormonske cirkulirajuće inzulinske antagoniste ubrajaju se glukokortikoidi, kateholamini, hormon rasta i glukagon, a njihova hipersekrecija se može vidjeti u bolestima kao što su akromegalija, Cushingov sindrom, feokromocitom i glukagonom. Hormon rasta smanjuje broj inzulinskih receptora i time onemogućuje ulazak glukoze u stanice. Glukagon pretvara inaktivnu fosforilazu u aktivnu i ubrzava pretvorbu piruvata u glukozu u hepatocitima i time ubrzava glikogenolizu i glukoneogenezu u jetri. Glukagon potiče i lipolizu djelujući na ezim hormon-osjetljivu lipazu. Koncentracija glukagona povećana je u šećernoj bolesti, pogotovo u šećernoj bolesti tip I, gdje doprinosi i nastanku dijabetičke ketoacidoze (21). Razlog povećane koncentracije glukagona u stanjima hiperglikemije i hiperinzulinemije u šećernoj bolesti tip II nije poznat, ali smatra se da je za to odgovorna pojava rezistentnosti alfa-stanica gušterače na supresivni učinak inzulina i glukoze (24). Glukokortikoidi smanjuju broj i učinkovitost prijenosnika za glukozu te povećavaju koncentraciju masnih kiselina i aminokiselina u plazmi uz poticanje lučenja glukagona što rezultira povećanom glukoneogenezom i glikogenolizom. Od kateholamina najpotentnije djelovanje ima adrenalin koji se oslobađa u razdobljima stresa i koji vezanjem za β -receptore potiče glikogenolizu u jetri i mišićima, lipolizu, lučenje glukagona i ulazak glukoze u mišiće. Vezanjem za α -receptore adrenalin smanjuje lučenje inzulina. U nehormonske antagoniste inzulina ubrajaju se protutijela na inzulinske receptore, inzulinska protutijela i povišena koncentracija masnih kiselina u plazmi (21). Bitno je napomenuti da u šećernoj bolesti tip II osim β -stanične i α -stanične disfunkcije, postoji i inkretinska disfunkcija. Inkretini su crijevni hormoni koji se u stanjima sitosti izlučuju i djeluju tako da potiču lučenje inzulina, inhibiraju lučenje glukagona i glukoneogenezu u jetri, usporavaju motilitet želuca i smanjuju apetit. Najpoznatiji inkretini su peptid 1 sličan glukagonu (*eng. glucagon-like peptide-1, GLP-1*) i inzulintropni hormon ovisan o glukozu (*eng. gastric inhibitory peptide, GIP*), a njihovo djelovanje je kratkotrajno jer ih brzo inaktivira enzim dipeptidil-peptidaza 4 (*engl. dypeptidil peptidase-4, DPP-4*) (23). Oštećenja ciljnih tkiva u koja se ubrajaju oštećenja inzulinskih receptora i postreceptorska oštećenja su isto jedan od mehanizama nastanka inzulinske rezistencije u šećernoj bolesti tip II. Inzulinska postreceptorska unutarstanična oštećenja i smanjen broj inzulinskih receptora na površini stanica mogu se vidjeti u stanju pretilosti (21). Danas je poznato da je oko 80% bolesnika sa šećernom bolesti tip II pretilo, a u pretilih s normoglikemijom redovno je prisutna kompenzacijska hiperinzulinemija (3,21). Rizik za razvoj

šećerne bolesti tip II raste s porastom indeksa tjelesne mase i bolest će se razviti ukoliko osoba ima genetsku podlogu (3). Mehanizmi kojima se u pretilosti razvija inzulinska rezistencija uključuju povećanje plazmatske koncentracije neesterificiranih masnih kiselina koje dovode do poremećaja metabolizma glukoze u hepatocitima, zatim pojačano oslobađanje proupalnih adipokina (npr. leptina), smanjeno oslobađanje protuupalnih adiponektina, privlačenje brojnih makrofaga u masno tkivo koji potom luče razne citokine (IL-6, IL-1, TNF- α) i poremećaj diferencijacije masnog tkiva (3,21). Sve navedeno uz posljedično smanjeno protuupalno djelovanje inzulina dovodi do stanja kronične sustavne upale u organizmu (21). Osim pretilosti, i drugi, prethodno navedeni čimbenici rizika razvoja šećerne bolesti tip II podržavaju stanje upale niskog stupnja u organizmu i time mogu doprinijeti razvoju inzulinske rezistencije (25-29).

1.5. Komplikacije šećerne bolesti

U šećernoj bolesti česte su komplikacije koje se dijele na makrovaskularne i mikrovaskularne. U makrovaskularne komplikacije ubrajaju se koronarna, cerebrovaskularna i periferna arterijska bolest i one čine glavni uzrok smrti u pacijenata sa šećernom bolesti. Od koronarne bolesti umire 75% pacijenata sa makrovaskularnim komplikacijama, a zbog cerebrovaskularnog infarkta ili periferne vaskularne bolesti i komplikacija amputacija njih 25%. U mikrovaskularne komplikacije ubrajaju se dijabetička retinopatija, nefropatija i neuropatija (30). Komplikacije u šećernoj bolesti nastaju zbog unutarstanične hiperglikemije u stanicama tkiva neovisnih o inzulinu (živčano tkivo, očna leća, eritrociti), zbog neenzimatske glikozilacije bjelančevina i aktivacije protein kinaze-C (3). Neenzimatska glikozilacija bjelančevina odnosi se na kemijsko vezanje glukoze na unutarstanične i izvanstanične proteine bez utjecaja enzima pri čemu nastanu krajnji produkti uznapredovale glikozilacije (engl. *advanced glycosylation end products*, AGE) (3,21). Vezanjem krajnjih produkata uznapredovale glikozilacije za njihove receptore (RAGE) na upalnim stanicama (makrofagima i limfocitima T), endotelnim stanicama i glatkom mišićju stijenke krvnih žila dolazi do otpuštanja proinflammatoryh citokina i čimbenika rasta iz makrofaga, nastanka slobodnih radikala kisika iz endotela, prokoagulantnog djelovanja endotela i makrofaga, proliferacije glatkog mišićja te odlaganja i međusobnog povezivanja proteina izvanstaničnog matriksa (3). Sklonost infekcijama u oboljelih od šećerne bolesti povećava se glikozilacijom antimikrobnih bjelančevina čime se smanjuje njihova baktericidnost te zbog

slabljenja kemotaksije i fagocitne aktivnosti uslijed hiperglikemije (21). Smanjena elastičnost velikih krvnih žila i veća sklonost nastanku oštećenja endotela uzrokovano je međusobnim povezivanjem molekula kolagena tip I, a pojačana propusnost krvnih žila javlja se zbog povezivanja molekula kolagena tip IV pri čemu se endotelne stanice udaljuju. Dijabetička mikroangiopatija javlja se kao posljedica zadebljanja bazalnih membrana, a najviše su pogođene kapilare u koži, skeletnom mišićju, mrežnici i glomerulima bubrega. Promijenjena i zadebljana bazalna membrana u bubrezima veže albumin i povećano je propusna za proteine plazme. Dijabetička mikroangiopatija čini podlogu dijabetičkoj nefropatiji, retinopatiji i jednim dijelom neuropatiji. Krajnji produkti uznapredovale glikozilacije nisu podložni proteolizi, a u velikim krvnim žilama vežu LDL i ubrzavaju proces ateroskleroze. Također, 75% pacijenata sa šećernom bolesti tip II ima i hipertenziju što dodatno oštećuje endotel stijenke krvnih žila. Disfunkcija endotela i ubrzana ateroskleroza u velikim i srednje velikim krvnim žilama kod oboljelih od šećerne bolesti može rezultirati akutnim koronarnim sindromom, bubrežnom vaskularnom insuficijencijom i moždanim udarom (3). Neenzimatskim kovalentnim vezanjem glukoze na hemoglobin nastaje HbA1C koji je najranije i najbolje proučen primjer glikozilacije bjelanjčevina, a danas služi za utvrđivanje i praćenje stupnja kronične hiperglikemije kod pacijenata (21). Aktivacija protein kinaze C je isto jedan od mehanizama razvoja komplikacija u šećernoj bolesti, a njezino djelovanje potiče diacilglicerol čija se sinteza stimulira zbog unutarstanične hiperglikemije. Komplikacije u tom slučaju nastaju zbog stvaranja proangiogenične molekule VEGF-a koja stimulira neoangiogenezu (npr. u dijabetičkoj retinopatiji), zbog nastanka vazokonstriktorne molekule endotelina-1 i redukcije vazodilatatornog dušikovog monoksida, zbog stvaranja profibrogeničnih molekula kao što je TGF- β , prokoagulantnih molekula i proupalnih citokina. U stanicama tkiva neovisnima o inzulinu unutarstanična hiperglikemija vodi do metaboliziranja viška glukoze u sorbitol za što je potreban NADPH koji se koristi i u redukciji glutaciona. Posljedično, smanjuje se količina reduciranog glutaciona odnosno značajnog antioksidansa i time stanice postaju osjetljivije na oksidativni stres što je ujedno i glavni mehanizam nastanka dijabetičke neuropatije (3). Nakupljanje sorbitola i fruktoze u stanici čine unutarstanični prostor hiperosmolarnim i to rezultira ulaskom vode u stanicu i njezinim bubrenjem (primjerice zamućena i nabubrena očna leća) (3, 21).

1.6. Dijagnostika

Klinički simptomi u šećernoj bolesti tip I i tip II nastaju kao posljedica poremećenog metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina i prezentiraju se najčešće polidipsijom, poliurijom i polifagijom (3). Šećernu bolest može karakterizirati i nerazjašnjeno mršavljenje, sklonost infekcijama (česti su balanitisi i vulvovaginitisi) te smetnje vida zbog poremećaja refrakcije očne leće (31). Šećerna bolest tip I može se klinički očitovati u bilo kojoj dobi, no najčešće se dijagnosticira u mlađih od 30. godine života (32). U otprilike polovine oboljele djece šećerna bolest tip I prvi put se prezentira dijabetičkom ketoacidozom, dok se u dijabetesu tip II ona rijetko pojavljuje i to u stresnim stanjima poput sepse ili pankreatitisa te pri davanju visokih doza steroida (32,33). Dijabetička ketoacidoza očituje se simptomima i znakovima kao što su mučnina, povraćanje, abdominalna bol, Kussmaulovo disanje, promjena mentalnog stanja, u krvi i urinu mogu se vidjeti povišene vrijednosti ketona i glukoze, pH nalaz arterijske krvi niži je od 7,3, a vrijednosti bikarbonata niže su od 15 mmol/L (32). Osim mlađe životne dobi i prisutnoj ketoacidozi pri postavljanju dijagnoze, značajke po kojima ćemo najpouzdanije diferencirati da se radi o šećernoj bolesti tip I su ITM pacijenta manji od 25 kg/m^2 , nerazjašnjeno mršavljenje i glukoza veća od 360 mg/dL (20 mmol/L) pri prezentaciji simptoma (7). Također, većini pacijenata s dijabetesom tip I u plazmi se mogu naći jedno ili više protutijela i to inzulinska protutijela, protutijela na glutamatnu dekarboksilazu 65 (GAD65), tirozinsku fosfatazu IA2 (ICA512) i/ili transportere cinka (ZnT8) (32). Šećerna bolesti tip II razvija se polako i često ostaje nedijagnosticirana godinama jer je u tom tipu količina stvorenog endogenog inzulina dovoljna da spriječi lipolizu i nastanak akutnih stanja, poput dijabetičke ketoacidoze, no nije dovoljna za održavanje normoglikemije zbog čega su ti pacijenti pod velikim rizikom za razvijanjem makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija (34). Štoviše, često se u oboljelih od šećerne bolesti tip II u trenutku postavljanja dijagnoze već može i naći kardiovaskularna bolest pa je bitno u anamnezi pitati pacijenta za moguće simptome komplikacija, pogotovo kardiovaskularnih i neuroloških (najčešće periferna senzorička neuropatija) (23,31). Kod žena bi trebali provjeriti je li imala gestacijski dijabetes u trudnoći i kolika je bila težina djeteta prilikom poroda. U osobnoj anamnezi zanimaju nas i navike pacijenata odnosno pušački status, konzumacija alkohola, način prehrane i fizička aktivnost, a osim osobne bitno je uzeti i obiteljsku anamnezu obzirom da postoji snažna genetska

predispozicija za razvoj šećerne bolesti, pogotovo u tipu II (31,34) U kliničkom pregledu pacijenta sa šećernom bolesti tip II treba odrediti vitalne parametre, u kojima ćemo često uočiti hipertenziju, i stupanj uhranjenosti pacijenta putem mjerenja tjelesne težine, indeksa tjelesne mase i opsega struka i bokova. Pacijenta treba uputiti i na pregled očne pozadine obzirom da 20% pacijenata sa šećernom bolesti tip II ima određeni stupanj retinopatije prilikom postavljanja dijagnoze (35). Kod tih pacijenata radi se i probir na dijabetičko stopalo koji obuhvaća anamnezu prethodnih ulkusa na nogama i simptome komplikacija te fizikalni pregled nogu u kojem saznajemo postoje li promjene na koži potkoljenica i stopala te određujemo indeks gležnja i palpiramo pulsacije dorzalne arterije stopala i stražnje tibijalne arterije (31,35). Također, pacijente s novootkrivenom šećernom bolesti tip II treba uputiti i u laboratorij u kojemu bi tražili vrijednosti HbA1c-a, lipidnog profila natašte, jetrenih enzima, kreatinina, a trebalo bi odrediti i glomerularnu filtraciju, omjer albumina i kreatinina te analizirati urin (31). U žena starijih od 50 godina i osoba s dislipidemijom preporučuje se odrediti i vrijednost tiroidnog stimulirajućeg hormona (*engl. thyroid-stimulating hormone*, TSH) (31). Dijagnozu dijabetesa možemo postaviti na temelju testova koji mjere razinu glukoze u plazmi natašte, ako je izmjerena koncentracija jednaka ili veća od 7 mmol/L ili ako dva sata nakon peroralnog unosa bolusa glukoze od 75 g vrijednost glukoze iznosi 11.1 mmol/L ili više. Također, dijagnoza se može postaviti i u pacijenata sa simptomima hiperglikemije ili hiperglikemične krize kojima je slučajan nalaz glukoze jednak ili veći od 11.1 mmol/L ili kojima vrijednost HbA1c-a iznosi 6,5% ili više. Navedeni testovi koriste se i prilikom probira stanovništva na dijabetes i utvrđivanja predijabetesa, a klinički značajne vrijednosti navedene su u tablici 1 (33). U ordinaciji obiteljske medicine karakteristično je provođenje oportunističkog probira namijenjenog asimptomatskim, ali rizičnim pacijentima u svrhu otkrivanja stanja predijabetesa i rane faze dijabetesa (36). Naime, liječnici obiteljske medicine najdostupniji su pacijentima i jednom u 2,5 godine vide gotovo cjelokupnu populaciju zbog čega su u najpovoljnijem položaju za provođenje probira (30). U njihovom radu pomaže im i poznavanje pacijenata, njihove obiteljske anamneze i posjedovanja cjelokupne medicinske dokumentacije što im omogućuje pravovremenu intervenciju i time mogućnost sprječavanja razvoja komplikacija i promjene prirodnog tijeka razvoja šećerne bolesti (37). Ukoliko pacijent ima rezultate testova blizu graničnih vrijednosti liječnik obiteljske medicine treba uzeti u obzir znakove i simptome kod pacijenta i ponoviti test za 3-6 mjeseci (33). Predijabetes je reverzibilno stanje u kojem je utvrđena oštećena tolerancija

glukoze (*engl. impaired glucose tolerance*, IGT) i/ili oštećena regulacija glukoze natašte (*engl. impaired fasting glucose*, IFG) (38). Oštećena regulacija koncentracije glukoze u krvi natašte javlja se zbog inzulinske rezistencije jetre, dok je oštećena tolerancija glukoze posljedica periferne inzulinske rezistencije skeletnih mišića (34). Za potvrđivanje dijagnoze šećerne bolesti potrebna su dva rezultata testa iz istog ili različitog uzorka koja potvrđuju postojanje šećerne bolesti. Ukoliko su uzorci različiti preporučuju se uzeti jedan za drugim bez odgode bez obzira želi li se izvesti isti ili različiti test. Dijagnoza se može potvrditi i bez ponavljanja testova ako su dva različita testa iznad graničnih vrijednost za potvrdu dijabetesa, a ukoliko jedan test govori da se radi o dijabetesu, a drugi ne, ponavlja se onaj koji je iznad dijagnostičkog praga (7). Kod testa kojim određujemo koncentraciju glukoze u plazmi natašte (*engl. fasting plasma glucose*, FPG) pacijenti ne smiju barem osam sati prije uzimanja uzorka krvi ništa jesti niti piti osim vode (39). Testom tolerancije na oralnu glukozu (*engl. oral glucose tolerance test*, OGTT) uzimamo uzorke krvi prije i 120 minuta nakon što pacijent popije 75 g glukoze otopljene u 300 mL vode, a pacijent je dužan prethodni dan poslije ponoći ništa ne jesti (32). Također, tri dana prije testa tolerancije na oralnu glukozu pacijenti bi trebali konzumirati minimalno 150 g ugljikohidrata kako ne bi došlo do lažno pozitivnih rezultata (7). Djeci se peroralno daje 1,75 g glukoze po kilogramu idealne tjelesne težine (32). Test određivanja koncentracije glukoze natašte je visokospecifičan, ali manje osjetljiv nego test tolerancije na oralnu glukozu što znači da ima nisku lažno pozitivnu stopu, ali višu lažnu negativnu stopu od testa tolerancije na oralnu glukozu (38). U 4-6% ljudi kod kojih je koncentracija glukoze u plazmi uredna ima jedan ili oba N-terminalna valina β -lanca glikozilirana odnosno prisutan je HbA1c. HbA1c pokazatelj je kronične hiperglikemije u zadnjih 8-12 tjedana (32). Prednost određivanja HbA1c spram ostalih dijagnostičkih testova je u tome što nisu potrebne nikakve prethodne pripreme (39).

Tablica 1. Kriteriji za dijagnozu predijabetesa i dijabetesa.

Prilagođeno prema: American Diabetes Association; *Standards of Medical Care in*

Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers (2022). Dostupno na:

<https://diabetesjournals.org/clinical/article/40/1/10/139035/Standards-of-Medical-Care-in-Diabetes-2022>

	Predijabetes	Dijabetes
A1C	5.7-6.4% (39-47 mmol/mol)	≥ 6.5% (48 mmol/mol)
Test određivanja koncentracije glukoze u plazmi natašte	100-125 mg/dL (5.6- 6.9 mmol/L)	≥126 mg/dL (7.0 mmol/L)
Test tolerancije na oralnu glukozu	140-199 mg/dL (7.8-11.0 mmol/L)	≥200 mg/dL (11.1 mmol/L)
Slučajan nalaz glukoze	-	≥200 mg(dL (11.1 mmol/L)

1.7. Liječenje

Liječenje oboljelih od šećerne bolesti zahtijeva individualan pristup i ovisi o tipu šećerne bolesti koju pacijent ima, životnoj dobi pacijenta, očekivanom trajanju života, trajanju bolesti, riziku od hipoglikemije, komorbiditetima pacijenta, razvijenim makrovaskularnim i mikrovaskularnim komplikacijama te pacijentovom psihičkom stanju i socijalnom statusu (23,32). U skrbi pacijenta oboljelog od šećerne bolesti liječnik obiteljske medicine ima bitnu ulogu jer predstavlja glavni dio primarne zdravstvene zaštite u skrbi za kronične bolesnike (40). Osposobljen je za planiranje cjelovite skrbi, postavljanje dijagnoze, pružanje podrške pacijentima, određivanje i usmjeravanje terapije, a treba provoditi bolesniku usmjerenu, proaktivnu, holističnu, preventivnu i koordiniranu zdravstvenu zaštitu (40,41). Kako bi se osigurala optimalna skrb za pacijenta oboljelog od šećerne bolesti potrebna je timska suradnja uz podjelu posla i odgovornosti između liječnika obiteljske medicine, medicinske sestre, patronažne sestre, socijalne službe, drugih davatelja usluga u zajednici kao i udruga bolesnika. Model podijeljene skrbi (*engl. shared care*) označava zajednički rad liječnika obiteljske medicine i specijalista konzultanta u oblikovanju i pružanju planirane skrbi i preduvjet je za postizanje boljih ishoda liječenja (37,40). Temelj liječenja bolesnika s novootkrivenom šećernom bolesti je farmakoterapija i savjetovanje o promjeni životnih navika (42). Bitno je naglasiti da se u kroničnim bolestima naglasak stavlja na dugotrajno planiranje i pacijenta se treba aktivno uključiti u skrb o bolesti, a to se može postići učenjem stila konzultacije kojim se izražava zainteresiranost, koji je suportivan i gdje se koriste tehnike vođenja i rješavanja problema. Vještina komunikacije jedna je od četiri temeljne kompetencije dobre kliničke prakse (uz znanje, sposobnost rješavanja problema i klinički pregled) i obiteljskom liječniku je osobito važna tijekom praćenja kroničnih bolesnika radi postizanja bolje adherencije pacijenata na dugotrajnu terapiju (43). Slaba adherencija pacijenata je glavni razlog neuspješnih kliničkih ishoda. Istraživanje u Zagrebu pokazalo je da je razina adherencije pacijenata prema dugoročnoj terapiji niska zbog čega je komunikacijske vještine potrebno učiti i trajno usavršavati (44). Dokazano je da motivacijski intervju-i u ordinaciji obiteljske medicine imaju značajan učinak na pacijentovo razumijevanje šećerne bolesti i pozitivan utjecaj na odlučivanje o promjeni životnih navika u pacijenata (45,46). Promjena životnih navika u pacijenata oboljelih od šećerne bolesti uključuje uvođenje uravnotežene, dijetalne prehrane i tjelesne aktivnosti, prestanak pušenja, umjereno konzumiranje alkohola i

edukaciju pacijenta i njegove obitelji (31,32,38). U svrhu bolje regulacije glikemije i smanjenja nastanka kardiovaskularnih poremećaja i moždanog udara pacijentima se preporučuje mediteranska prehrana odnosno veća konzumacija orašastih plodova i nezasićenih masti u obliku maslinovog ulja, ulja repice ili ulja iz orašastih plodova i avokada jer se time smanjuju trigliceridi i povisuje HDL-kolesterol (32). Tjelesna aktivnost preporučuje se izvoditi minimalno 30 minuta dnevno svaki dan nakon obroka ili 30 minuta dnevno barem pet puta tjedno, a cilj treba biti postići vrijednost pulsa 50-70% maksimalne srčane frekvencije. Maksimalnu srčanu frekvenciju izračunamo oduzimanjem životne dobi oboljelog od 220 (31). Liječnik obiteljske medicine ima važnu ulogu u educiranju oboljelih od šećerne bolesti i njihovih obitelji o načinima i prednostima održavanja normoglikemije, o samostalnom praćenju koncentracije glukoze u krvi, znakovima i simptomima hipoglikemije te o prilagodbi doze inzulina tijekom treniranja, infekcije i nakon obroka obilnog ugljikohidratima (32). Bitno je naglasiti pacijentima sa šećernom bolesti tip 1 i 2 dugoročne pozitivne utjecaje stroge kontrole glikemije zbog postojanja fenomena metaboličke memorije (47). Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993. godine objavio je rezultate dugotrajnog, randomiziranog kliničkog istraživanja u kojem je sudjelovalo 1441 pacijenata sa šećernom bolesti tip 1. Jedan dio pacijenata liječio se intenzivno i srednja vrijednost HbA1c-a kod tih pacijenata iznosila je 7,2%, a srednja vrijednost glukoze u krvi 8,6 mmol/L za razliku od drugog dijela koji se liječio standardnim načinom i kod kojih je srednja vrijednost HbA1c-a iznosila 9,1% , a glukoze u krvi 12,8 mmol/L. Rezultati istraživanja pokazali su da je tokom razdoblja praćenja od 6 i pol godina skupina intenzivno liječenih pacijenata imala 35 do više od 70 posto manji rizik za razvoj mikrovaskularnih komplikacija i 41% manji rizik za razvoj makrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti (48). Također, Kunamoto istraživanje i United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) potvrdili su da se strogom kontrolom glikemije i ranim intenzivnim liječenjem pacijenata s novootkrivenom šećernom bolesti tip 2 značajno smanjuje incidencija mikrovaskularnih komplikacija i to tijekom kratkoročnog i dugoročnog praćenja. Preporučene ciljne vrijednosti HbA1c-a iznose manje od 7% odnosno 53 mmol/L, a preporučene ciljne koncentracije glukoze u krvi preprandijalno 4.4-7.2 mmol/L uz postprandijalne vršne razine glukoze u krvi manje od 10 mmol/L (49). Farmakološko liječenje šećerne bolesti tip 1 u većine pacijenata sastoji se od injiciranja bazalnog i prandijalnog inzulina više puta dnevno ili korištenja kontinuirane subkutane inzulinske pumpe. Pacijenti obično koriste prandijalni odnosno brzodjelujući,

kratkodjelujući ili inhalatorni inzulin prije jela u svrhu regulacije glikemije postprandijalno i dugodjelujući inzulin prije spavanja radi regulacije glikemije tijekom noći i između obroka, odnosno natašte. Za održavanje normoglikemije pacijenti sa šećernom bolesti tip 1 koriste 50% ukupnog dnevnog inzulina u bazalnog obliku i 50% u prandijalnom obliku. U metabolički stabilnih pacijenata sa šećernom bolesti tip 1 kreće se s 0.5 jedinica inzulina/kg/dan, a kasnije se doza inzulina korigira prema potrebama pacijenta i obično iznosi od 0.4 - 1 jedinice /kg/dan (23). Povećane potrebe za inzulinom postoje u doba adolescencije, pretilih, infekcijama i u zadnjem tromjesečju trudnoće, a smanjene u bolesnika s novodijagnosticiranom šećernom bolesti, u stanju bubrežne insuficijencije ili drugih endokrinih poremećaja (32). Lijekovi za liječenje oboljelih od šećerne bolesti tip 2 dijele se na beta-citotropne lijekove, odnosno na skupinu koja stimulira beta-stanice na lučenje inzulina, na ne-beta-citotropne-lijekove tj. skupinu gdje se hipoglikemijski učinak postiže drugačijim mehanizmima od beta-citotropnih lijekova i na inzulinske pripravke. Stimulacija beta-stanica Langerhansovih otočića beta-citotropnim lijekovima može biti neovisna o glukozi (derivati sulfonilureje i glinidi) i ovisna o koncentraciji glukoze u krvi (agonisti GLP-1-receptora i DPP4-inhibitori) zbog čega se u potonjih ne javljaju hipoglikemije pri niskim koncentracijama glukoze u plazmi (23). Inzulinska terapija uvodi se na početku liječenja ukoliko se pacijenti prezentiraju s visokom glikemijom koja je veća ili jednaka od 300 mg/dL (16.7 mmol/L) ili s visokim HbA1c-om koji iznosi više od 10% te ukoliko pacijent ima simptome hiperglikemije ili znakove pojačanom katabolizma u smislu gubitka na težini (42). Inicijalna terapija u pacijenata s novodijagnosticiranom šećernom bolesti tip 2 uključuje monoterapiju metforminom ukoliko se dobro podnosi i nije kontraindicirana te promjenu životnih navika (23,42). Ukoliko pacijenti loše podnose metformin, a nemaju kontraindikacije za njegovu primjenu predlaže se pokušati s davanjem metformina jednom dnevno u formulaciji s produljenim oslobađanjem (23). Zbog progresivne prirode šećerne bolesti monoterapija metforminom u većine bit će dovoljna za održavanje ciljnih vrijednosti glikemije tek nekoliko godina nakon čega će biti potrebno uvesti kombiniranu terapiju. Također, jednom uvedena terapija metforminom nastavlja se primjenjivati dok god se podnosi i nije kontraindicirana, a drugi oralni i ostali neinzulinski pripravci te inzulin se dodaju na metformin. Dvojnu terapiju odnosno dodavanje još jednog lijeka s komplementarnim mehanizmom djelovanja uvodimo ukoliko se na kontroli utvrdi da nije postignuta zadovoljavajuća vrijednost HbA1c-a, a biramo između sulfonilureje, tiazolidindiona, DPP-4 inhibitora, SGLT-2 inhibitora,

agonista GLP-1 receptora i bazalnog inzulina. Odabir lijeka ovisit će o postojanju značajnih komorbiditeta u pacijenata poput kronične bubrežne bolesti, zatajenja srca, aterosklerotske kardiovaskularne bolesti te postojanju visokog rizika za razvoj aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (42). Aterosklerotska kardiovaskularna bolest uključuje koronarnu bolest srca koja se prezentira infarktomiokarda, pektoralnom anginom i/ili zatajenjem srca, cerebrovaskularnu bolest s prezentacijom u obliku tranzitorne ishemijske atake ili moždanog udara, perifernu arterijsku bolest sa simptomima intermitentnih kludikacija ili kritične ishemije udova i aortnu aterosklerozu te torakalnu ili abdominalnu aneurizmu (50). Pacijentima s dokazanim zatajenjem srca, dokazanom kroničnom bubrežnom bolesti ili aterosklerotskom kardiovaskularnom bolesti odnosno postojanju visokog rizika za njezin razvoj što uključuje pacijente s 55 ili više godina starosti sa stenozom koronarne, karotidne arterije ili arterija donjih ekstremiteta većom od 50% ili s lijevom ventrikularnom hipertrofijom, preporučuje se u terapiju uvesti SGLT2 inhibitor ili agonist GLP-1 receptora koji ima dokazano pozitivni kardiovaskularni učinak. Kod pacijenata bez značajnih komorbiditeta odabir drugog lijeka temelji se na njegovom riziku za razvoj hipoglikemije, utjecaju na tjelesnu težinu, nuspojavama i cijeni lijeka te pacijentovim željama (42). Ako se ni dvojnomo terapijom ne postigne uspješna regulacija glikemije treba prvo prekontrolirati suradljivost pacijenta i uzima li pacijent lijekove ispravno, a zatim se može dodati treći hipoglikemik ili inzulin (23). Intenziviranje terapije u oboljelih koji nemaju postignute ciljne vrijednosti glikemije ne smije se odgađati (42). Također, pacijentima sa šećernom bolesti osim glikemije, potrebno je regulirati i krvni tlak i vrijednosti lipida u krvi kako bi se smanjio rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti (31). Često se u oboljelih od šećerne bolesti može naći hipertenzija odnosno krvni tlak jednak ili veći od 140/90 mmHg, a ciljna vrijednost krvnog tlaka kojoj treba težiti u takvih pacijenta ovisit će o veličini rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Viši kardiovaskularni rizik podrazumijeva postojanje aterosklerotske kardiovaskularne bolesti u oboljelih od šećerne bolesti ili da desetogodišnji rizik za razvoj aterosklerotske kardiovaskularne bolesti, koji se može izračunati online putem <https://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator-Plus/#!/calculate/estimate/>, iznosi jednako ili više od 15%. U slučaju višeg kardiovaskularnog rizika, težit će se održavati tlak ispod 130/80 mmHg, dok se u slučaju nižeg rizika održava ispod 140/90 mmHg (51). U pacijenata kojima vrijednost krvnog tlaka iznosi između 140/90 i 159/99 mmHg uvodi se monoterapija lijekom iz jedne skupine antihipertenziva, a ukoliko krvni tlak iznosi jednako ili više od 160/100 mmHg preporučuje se početi s dvije različite skupine

antihipertenziva u jednoj tableti (52). Prvu liniju liječenja hipertenzije kod pacijenata oboljelih od šećerne bolesti čini jedna od skupina lijekova sa dokazanim pozitivnim kardiovaskularnim učinkom, a tu se ubrajaju ACE-inhibitori, blokatori angiotenzinskih receptora, tiazidski diuretici ili dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala. Kod oboljelih od šećerne bolesti i koronarne arterijske bolesti preporučuje se započeti liječiti hipertenziju s ACE inhibitorom ili blokatorom angiotenzinskih receptora (53). Također, kod svih pacijenata sa šećernom bolešću i aterosklerotskom kardiovaskularnom bolešću ili višim rizikom njezin razvoj preporuča se uvesti i statin visokog intenziteta u terapiju odnosno atorvastatin u dozi 40-80 mg ili rosuvastatin 20-40 mg. Ako pacijent ne podnosi propisanu dozu trebao bi koristiti maksimalnu toleriranu dozu. Pacijentima kojima je desetogodišnji rizik za razvoj aterosklerotske kardiovaskularne bolesti 20% i viši trebalo bi razmotriti dodavanje ezetimiba na maksimalno toleriranu dozu statinu u svrhu snižavanja LDL kolesterola za 50% i više. Također, preporuča se uvesti statin umjerenog intenziteta u terapiju pacijentima starosti 40-75 godina sa šećernom bolesti koji nemaju aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest, a uvođenje statina trebalo bi razmotriti i kod pacijenata starosti 20-39 godina koji uz šećernu bolest imaju i dodatne rizične čimbenike za razvoj aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (51). Kod pacijenata s povišenim kardiovaskularnim rizikom treba razmotriti i uvođenje aspirina u terapiju u dozi između 75 i 162 mg dnevno. Aspirin se propisuje i kod pacijenata sa šećernom bolesti koji su preboljeli aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest, a u slučaju alergije na aspirin preporučuje se koristiti klopidogrel u dozi 75 mg dnevno (51,54). Kombinirana terapija s aspirinom i malim dozama rivaroksabana preporučuje se pacijentima sa stabilnom koronarnom ili perifernom arterijskom bolesti i niskim rizikom od krvarenja u svrhu prevencije ozbiljnih kardiovaskularnih incidenata. Također, pacijenti s preboljelim akutnim koronarnim sindromom trebali bi godinu dana iza toga primati dualnu antiagregacijsku terapiju s niskim dozama aspirina i P2Y12 inhibitorom (51).

1.8. Prevencija

Liječnici obiteljske medicine imaju značajnu ulogu u prevenciji šećerne bolesti i u unaprjeđenju zdravlja zbog direktnog, neometanog pristupa populacije liječniku obiteljske medicine i dokazanog pozitivnog utjecaja intervencija obiteljskog liječnika na zdravstveno ponašanje pojedinaca (37). Naime, liječnik obiteljske medicine provodi trajnu skrb nad bolesnikom što mu omogućuje poznavanje fizičkih, psihičkih, socijalnih i kulturalnih osobina pojedinca i njegove obitelji i rano može prepoznati ugrožene osobe s obzirom na njihove navike i vidljive promjene (37,41). Prevencija šećerne bolesti i ostalih kroničnih bolesti dnevni je zadatak većine obiteljskih liječnika, a poseban je naglasak na primarnoj prevenciji koja uključuje individualno savjetovanje o zdravom načinu života svih osiguranika u skrbi, redovite kontrole osoba s povećanim rizikom za razvoj šećerne bolesti i vršenje probira s ciljem zaustavljanja ili odgađanja nastanka bolesti (31,37). U primarnoj prevenciji ciljnu skupinu čine zdravi ljudi, obično mlađe životne dobi, s rizikom razvijanja šećerne bolesti koja se pronalazi služeći se upitnikom Findrisc (31). Findrisc odnosno Finski izračun dijabetičkog rizika je najčešće korišteni upitnik koji predviđa rizik za razvoj šećerne bolesti tip 2 u razdoblju od deset godina na temelju parametara kao što su dob, indeks tjelesne mase, opseg struka, tjelesna aktivnost, konzumacija voća i povrća, medikamentozno liječenje visokog tlaka, povijest hiperglikemije i obiteljska anamneza šećerne bolesti, a može mu se pristupiti na web stranici: <https://www.mdcalc.com/findrisc-finnish-diabetes-risk-score#next-steps> (55). Sekundarna prevencija podrazumijeva izvođenje pravovremenog probira u ordinaciji obiteljske medicine kod pacijenata s postojećim rizičnim čimbenicima za šećernu bolest s ciljem ranog otkrivanja bolesti i ranog započinjanja liječenja (31). U pravilu se u pacijenata šećerna bolest tip 2 razvija znatno prije postavljanja dijagnoze zbog čega je rano otkrivanje i rano započinjanje liječenja vrlo bitno radi smanjivanja vjerojatnosti razvoja kroničnih komplikacija (34). Skupine s visokim rizikom za razvoj šećerne bolesti tip 2 kod kojih treba provoditi probir su odrasli ljudi s ITM jednakim ili većim od 25 kg/m² koji imaju jedan ili više rizičnih čimbenika poput srodnika u prvome koljena sa šećernom bolesti, rizične rase, anamneze kardiovaskularne bolesti, hipertenzije jednake ili veće od 140/90 ili primanja antihipertenzivne terapije, HDL kolesterola manjeg od 35 mg/dL (0.9 mmol/L) ili triglicerida većih od 250 mg/dL (2.82 mmol/L), zatim manjka fizičke aktivnosti ili drugih kliničkih stanja povezanih s inzulinskom rezistencijom. Također, probir se treba vršiti i kod svih

pacijenata od napunjenih 35 godine i kod HIV pacijenata (33). Probir se kod pojedinaca s povišenim rizikom vrši mjerenjem glikoliziranog hemoglobina HbA1c ili koncentracije glukoze u plazmi natašte. Test opterećenja oralnom glukozom nije praktičan i ne koristi se često u kliničkoj praksi izuzev u trudnoći. Vrijednosti koncentracije glukoze u plazmi dobivene testom oralnog opterećenja glukozom između 7.8 i 11.0 mmol/L ukazuju na oštećenu toleranciju glukoze (56). Ukoliko u visokorizičnih pojedinaca koncentracija glukoze u plazmi natašte iznosi ispod 100 mg/dL odnosno 5.6 mmol/L ili je vrijednost HbA1c-a niža od 5.7% preporučuje se ponavljati testiranje svake 2-3 godine (7, 56). U slučaju da mjerenjem koncentracija glukoze natašte bude između 100 i 125 mg/dL ili vrijednost glikoziliranog hemoglobina između 5.7 i 6.4%, odnosno potvrdi se stanje oštećene regulacije glukoze natašte i stanje predijabetesa, potrebno je uvesti promjene životnih navika koje uključuju promjenu prehrane, uvođenje fizičke aktivnosti i prestanak pušenja (56). Svi pacijenti s dokazanom oštećenom regulacijom glukoze natašte, oštećenom tolerancijom glukoze ili s HbA1c-om između 5.7 i 6.4 % trebali bi se barem jedanput godišnje ponovno testirati (57). Oboljelima od aterosklerotične kardiovaskularne bolesti s normalnim vrijednostima glukoze natašte treba se, bez obzira na vrijednosti glukoze natašte, napraviti test oralnog opterećenja glukozom kojim možemo dokazati postojanje normalnog metabolizma glukoze, predijabetesa ili dijabetesa. Tercijarna prevencija uključuje sprječavanje i rano dokazivanje kroničnih komplikacija šećerne bolesti (31). Dakle, ciljevi prevencije šećerne bolesti obuhvaćaju sprječavanje ili odgađanje razvoja šećerne bolesti, očuvanje funkcije beta-stanica, sprječavanje ili odgađanje mikrovaskularnih ili kardiovaskularnih komplikacija i snižavanje troškova skrbi šećerne bolesti (56). Nekoliko velikih randomiziranih i kontroliranih istraživanja kao što su *Finnish Diabetes Prevention Study* (DPS), *Diabetes Prevention Program* (DPP) i *Da Qing Diabetes Prevention Study* (Da Qing study) dokazala su da promjena životnih navika uz individualizirani plan prehrane sa smanjenim kalorijskim unosom može učinkovito prevenirati ili odgoditi razvoj šećerne bolesti tip 2 u pacijenata i poboljšati ostale metaboličke parametre poput krvnog tlaka, vrijednosti lipida i upalnih markera. DPP istraživanje pokazalo je da se intenzivnom intervencijom i promjenom životnih navika rizik incidencije šećerne bolesti tip 2 u 3 godine praćenja može smanjiti za 58%, odnosno za 39% kroz 30 godina praćenja u Da Qing istraživanju, 43% kroz 7 godina praćenja u DPS istraživanju i 34% kroz 10 godina praćenja u istraživanju ishoda programa prevencije dijabetesa (engl. *Diabetes Prevention Program Outcomes Study*, DPPOS) (57). Prevencija metforminom u

najvećem istraživanju DPP smanjila je u visokorizičnih pacijenata rizik za razvoj šećerne bolesti tip 2 za 31% (56). Dakle, u skladu s rezultatima istraživanja svim pacijentima s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilosti koji imaju visoki rizik za razvoj šećerne bolesti tip 2 preporuča se intenzivna promjena životnih navika s ciljem smanjenja tjelesne težine za minimalno 7% i održavanje tjelesne težine na toj vrijednosti uz barem 150 minuta tjedno fizičke aktivnosti umjerenog intenziteta poput brzog hodanja. Ciljno smanjenje tjelesne težine od 7% određeno je jer ga je kod pacijenata moguće izvesti i održavati, a smanjenje tjelesne težine ujedno je potvrđeno i kao čimbenik koji najviše utječe na smanjenje incidencije šećerne bolesti u visokorizičnih pacijenata (57). Također, dokazano je da ne postoji idealan unos kalorija u obliku proteina, ugljikohidrata ili lipida iskazano postocima već se unos makronutrijenata individualizira ovisno o pacijentovim navikama, željama i zadanim metaboličkim ciljevima (58). Opservacijska istraživanja pokazala su da su vegeterijanska prehrana, prehrana na biljnoj bazi i DASH (engl. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) dijeta povezani sa smanjenim rizikom od razvoja šećerne bolesti tip 2 odnosno preporučuje se konzumirati cjelovite žitarice, mahunarke, orašasti plodovi, voće i povrće te izbjegavati rafiniranu i procesiranu hranu (59). U pacijenata koji se u stanju predijabetesa ne mogu pridržavati uputa o promjeni životnih navika ili one ne dovedu do željenih vrijednosti glikemije preporuča se uvesti metformin za prevenciju šećerne bolesti. Metformin se posebno preporučuje u pacijenata s predijabetesom starosti između 25 i 59 godina kojima je indeks tjelesne mase jednak ili veći od 35kg/m^2 , vrijednost glukoze u plazmi natašte veća od 110 mg/dL ili im je vrijednost HbA1c-a jednaka ili veća od 6.0% (57). U DPP istraživanju prevencija metforminom i prevencija promjenom životnih navika podjednako je smanjila incidenciju šećerne bolesti tip 2 u žena s anamnezom gestacijske šećerne bolesti i u takvih žena treba preporučiti uvođenje metformina u terapiju (60). Kod primjene metformina treba barem jednom godišnje prekontrolirati HbA1c ili koncentraciju glukoze u plazmi natašte, a kod dugotrajne uporabe treba i periodično odrediti razine vitamina B12 u serumu jer može doći do njegove deficijencije (56,57). Također, stanje predijabetesa povezano je i s drugim promjenjivim čimbenicima rizika koji dovode do povišenog kardiovaskularnog rizika poput krvnog tlaka i dislipidemije zbog čega se preporučuje njihovo kontroliranje i pravovremeno liječenje (57).

2. Dijabetička retinopatija

2.1. Epidemiologija

Dijabetička retinopatija česta je mikrovaskularna komplikacija šećerne bolesti i vodeći je uzrok nastanka sljepoće u ljudi starosti 20-74 godine (61,62). Metaanalizom kojom je obuhvaćeno 35 istraživanja provedenih diljem svijeta od 1980. do 2008. godine utvrđena je globalna prevalencija dijabetičke retinopatije i proliferativne dijabetičke retinopatije među oboljelima od šećerne bolesti od 35,4%, odnosno 7,5%. Istraživanjem se ujedno dokazalo da je prevalencija dijabetičke retinopatije viša u oboljelih od šećerne bolesti tip I nego u oboljelih od šećerne bolesti tip II (62). Također, sustavnim pregledom literature iz razdoblja od 2000. do 2017. godine u pacijenata sa šećernom bolesti tip II vidljivo je smanjenje incidencije dijabetičke retinopatije koja ugrožava vid (engl. *sight-threatening diabetic retinopathy*, STDR) odnosno teške neproliferativne ili proliferativne dijabetičke retinopatije te retinopatije s dijabetičkim makularnim edemom, a to se ponajprije pripisuje boljem zbrinjavanju pacijenata sa šećernom bolesti (63).

2.2. Klasifikacija

Dijabetička retinopatija klinički se dijeli na neproliferativnu (engl. *non-proliferative diabetic retinopathy*, NPDR) i proliferativnu (engl. *proliferative diabetic retinopathy*, PDR) dijabetičku retinopatiju (64). Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) podijelio je dijabetičku retinopatiju na sljedeće stadije:

- Stanje bez vidljive retinopatije
- Vrlo blaga neproliferativna dijabetička retinopatija
- Blaga neproliferativna dijabetička retinopatija
- Umjereni neproliferativna dijabetička retinopatija s mikroaneurizmama i blagim intraretinalnim mikrovaskularnim abnormalnostima ili umjerenim retinalnim krvarenjima

- Umjerena neproliferativna dijabetička retinopatija sa opsežnijim intraretinalnim mikro-vaskularnim abnormalnostima, težim retinalnim krvarenjima ili venskim dilatacijama u samo jednom kvadrantu
- Teška neproliferativna dijabetička retinopatija
- Blaga proliferativna dijabetička retinopatija
- Umjerena proliferativna dijabetička retinopatija
- Visokorizična proliferativna dijabetička retinopatija
- Uznapredovala proliferativna dijabetička retinopatija

U vrlo blagoj dijabetičkoj retinopatiji prisutne su samo mikroaneurizme, dok se u blagoj uz njih mogu vidjeti još i tvrdi ili meki („cotton wool“) eksudati i/ili retinalna krvarenja.

Kod teške neproliferativne dijabetičke retinopatije vidljiva su teška retinalna krvarenja u četiri kvadranta, venske dilatacije u barem dva kvadranta ili umjereno teške intraretinalne mikrovaskularne abnormalnosti u barem jednom kvadrantu.

Blaga proliferativna dijabetička retinopatija karakterizirana je neovaskularizacijom izvan područja optičkog diska u jednom ili više kvadranta gdje je zahvaćena površina manja od polovice površine optičkog diska.

Umjerena proliferativna dijabetička retinopatija prisutna je ako postoji neovaskularizacija izvan područja optičkog diska u jednom ili više kvadranta i ako je zahvaćena površina veća od polovice površine optičkog diska ili ako neovaskularizacija u području optičkog diska zahvaća manje od četvrtine do trećine njegove površine.

U visokorizičnoj proliferativnoj dijabetičkoj retinopatiji neovaskularizacija u području optičkog diska zahvaća više od četvrtine do trećine njegove površine i/ili je prisutno vitrealno krvarenje.

Uznapredovalu proliferativnu dijabetičku retinopatiju obilježava djelomično zamagljen fundus (65).

2.3. Čimbenici rizika

Istraživanje provedeno u centrima primarne zdravstvene zaštite u trogodišnjem razdoblju dokazalo je da su trajanje šećerne bolesti, razina HbA1c-a, neregulirana šećerna bolest, hipertenzija, dislipidemija, nefropatija, inzulinska terapija i dob značajni čimbenici rizika za nastanak dijabetičke retinopatije. Rezultati su pokazali i da nije bilo bitne povezanosti između dijabetičke retinopatije i nekih otprije poznatih čimbenika rizika poput spola, tipa šećerne bolesti, pretilosti i pušenja. Također, po nekim istraživanjima trajanje šećerne bolesti utvrđeno je kao najznačajniji nepromjenjivi čimbenik rizika povezan s nastankom dijabetičke retinopatije, dok se starija dob povezuje s nižom incidencijom dijabetičke retinopatije, ali većim rizikom za razvoj retinopatije koja ugrožava vid (66). Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) utvrdio je da snižena razina hematokrita predstavlja nezavisni čimbenik rizika za razvoj proliferativne dijabetičke retinopatije i gubitak vida, a istraživanja u koja su bili uključeni blizanci i različite etničke skupine potvrdila su i utjecaj genetike na razvoj retinopatije u oboljelih od šećerne bolesti. Rizičnim čimbenicima smatraju se i trudnoća i pubertet zbog promjene hormonalnog statusa odnosno promjene protoka krvi kroz retinalne krvne žile, mijenjanja razine pojedinih čimbenika rasta i prilagodbe imunološkog sustava majke samoj trudnoći (67).

2.4. Patogeneza

Glavnu ulogu u razvoju dijabetičke retinopatije ima glijalna, neuralna i mikrovaskularna disfunkcija (68). Retinalne krvne žile u ranoj fazi retinopatije reagiraju na hiperglikemiju dilatacijom i mijenjanjem veličine krvnog protoka zbog djelovanja mehanizama autoregulacije u svrhu povećanja metaboličke funkcije mrežnice (69). Naime, intraretinalna vaskulatura nema autonomnu inervaciju i reguliranje krvnog protoka odvija se preko autoregulacijskog mehanizma neurovaskularne jedinice (engl. *neurovascular unit*, NVU) odnosno njezinim reagiranjem na kompleksne cirkulacijske i neuralne podražaje. Neurovaskularnu jedinicu čine različite vrste neuralnih stanica (npr. ganglijske, amakrine, horizontalne i bipolarne stanice), glija stanice (Mullerove stanice i astrociti), imunološke (mikroglija, perivaskularni makrofazi) i vaskularne stanice (endotelne stanice i periciti). Uska interakcija među navedenim stanicama održava

integritet unutrašnje krvno-retinalne membrane (engl. *inner blood-retinal barrier*, iBRB), a njezin poremećaj predstavlja primarni događaj u patogenezi dijabetičke retinopatije. Oštećenje krvno-retinalne membrane nastaje kao posljedica djelovanja vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), proinflammatoryh citokina (IL-1beta, TNF-alfa, IL-6, MCP-1) i komponenata komplementa koji se luče iz retinalnog pigmentnog epitela, glije i imunoloških stanica (68). Također, u oboljelih od dijabetičke retinopatije nađen je povećan broj leukocita koji pojačano adheriraju na endotelne stanice retinalnih kapilara i time remete čvrste i nepropusne veze između endotelnih stanica odnosno dovode do propuštanja krvnih žila i nastanka edema, a time i potencijalno dijabetičkog makularnog edema (engl. *diabetic macular edema*, DME) (64,69). Isto tako, u oboljelih od dijabetičke retinopatije nađena je povišena razina solubilnih leukocitnih adhezijskih molekula i povećana ekspresija adhezijskih molekula na površini cirkulirajućih stanica i endotelnih stanica krvnih žila mrežnice i žilnice. Poremećaj retinalnog protoka i povećana adhezija leukocita na endotelne stanice retinalnih kapilara dovodi do okluzije kapilara (leukostaze) i stvaranja neperfundiranih područja mrežnice čime započinje proces stvaranja klinički vidljivih promjena na mrežnici. Dijabetičku retinopatiju obilježavaju još i promjene poput gubitka pericita, zadebljanja bazalne membrane kapilara, formiranja mikroaneurizmi, pojave krvarenja, neovaskularizacije i fibrozne proliferacije mrežnice (64). Istraživanja su pokazala da se gubitak strukturnih stanica pericita zbiva prije oštećenja endotelnih stanica te da poremećaj rezultira formiranjem mikroaneurizmi odnosno najranijeg kliničkog znaka dijabetičke retinopatije. Oštećenje endotelnih stanica zbiva se zbog izloženosti stanica dijabetičkom miljeu, a nastanak posljedične vazodegeneracije ili vazoregresije je središnji događaj u patogenezi kojim se pokreću progresivne ishemičke promjene. Retinalna ishemija odnosno hipoksija rezultira povećanom proizvodnjom vaskularnog endotelnog čimbenika rasta aktivacijom hipoksijom inducirano^g čimbenika-1 (engl. *hypoxia-inducible factor-1*, HIF-1) čime se potiče neovaskularizacija i nastanak proliferativne dijabetičke retinopatije (69). Tijekom proliferativne dijabetičke retinopatije može doći do urastanja novostvorenih krvnih žila krhkih stijenki u staklovinu i njihovog pucanja što dovodi do preretinalnog i/ili vitrealnog krvarenja koje može ozbiljno ugroziti vid. Također, zbog postupne kontrakcije novonastalog fibroznog tkiva može doći do distorzije mrežnice, kidanja retinalnih krvnih žila s obilnim krvarenjima ili trakcijske ablacije mrežnice. Treba imati na umu da

neovaskularizacijom šarenice i kontrakcijom fibrovaskularnog tkiva u području komornog kuta može doći do nastanka sekundarnog neovaskularnog glaucoma (64).

2.5. Dijagnostika

Kod dijabetičke retinopatije liječnici obiteljske medicine trebaju znati da u ranim stadijima nije praćena kliničkim simptomima te da pacijenta sa šećernom bolesti trebaju redovito slati na preglede u oftalmološku ambulantu kako bi se moglo pravovremeno intervenirati i spriječiti progrediranje bolesti (70). U općoj oftalmološkoj ambulanti kao metoda probira koristi se digitalni retinalni screening ili biomikroskopija slit lampom (71). Simptomi na koje se pacijenti s dijabetičkom retinopatijom mogu žaliti su mutan i iskrivljen vid, prisutnost tzv. “lebdećih mutnina” i bljeskova pred očima, lošiji vid u mraku te povremeni ili trajni gubitak vida (70). Dijagnostika dijabetičke retinopatije uključuje mjerenje vidne oštine, očnog tlaka, pregled prednjeg segmenta oka na biomikroskopu i pregled fundusa odnosno očne pozadine u midrijazi, a rane znakovi bolesti označavat će eksudacija iz krvnih žila, edem mrežnice, blijedi tvrdi depoziti na mrežnici, oštećenje živčanog tkiva i bilo koji znakovi promjena na krvnim žilama. Također, uz navedene pretrage oftalmolog će najčešće primijeniti i optičku koherentnu tomografiju (engl. *optical coherence tomography*, OCT) kako bi uvidio postoje li strukturne promjene makule te fluoresceinsku angiografiju radi pregleda funkcionalnog stanja krvnih žila mrežnice i uočavanja prisutnosti eksudacija (71). U ordinaciji liječnika obiteljske medicine može se napraviti probir dijabetičke retinopatije putem testa oštine vida, direktne i indirektne oftalmoskopije i Amslerovog testa. Amslerovim testom ispituje se prvo desno pa lijevo oko dok je drugo pokriveno prilikom gledanja u nacrtanu mrežicu u kojoj je centar označen tamnom točkom. Ako prilikom gledanja u tamnu točku na udaljenosti od 30-40 cm pacijent vidi iskrivljenja ili nedostatak pojedinih dijelova mrežice, postoji oštećenje makule i tom pacijentu preporučuje se za tjedan do dva ponoviti isti test kako bi ga u slučaju pogoršanja uputili na oftalmološki pregled. U slučaju da je stanje jednako ili bolje, naručujemo ga na redovnu kontrolu (70).

2.6. Prevencija i liječenje

Dijabetičku retinopatiju važno je pravilno i pravovremeno liječiti jer u suprotnom dolazi do progresivnog oštećenja vida i nastanka sljepoće (72). Većina pacijenta s dijabetičkom retinopatijom neće imati simptoma do razvoja makularnog edema ili proliferativne dijabetičke retinopatije koji predstavljaju glavne uzroke gubitka vida u ovih bolesnika (61,67). Temelj liječenja pacijenata s makularnim edemom i ranim stadijem proliferativne retinopatije je laserska fotokoagulacija retine, dok se u slučajevima uznapredovale bolesti s dugotrajnim vitrealnim krvarenjem i/ili traksijskim odignućem mrežnice primjenjuje operativni zahvat pars plana vitrektomija (67). Također, od 2010. godine nekoliko velikih randomiziranih istraživanja je dokazalo učinkovitost tri anti-VEGF lijeka (ranibizumab, bevacizumab i aflibercept) u smanjenju dijabetičkog makularnog edema i poboljšanju vida. Treba naglasiti da navedena terapija ima veći utjecaj na preveniranje daljnjeg oštećenja vida nego na vraćanje izgubljene vidne funkcije zbog čega program za probir i rano otkrivanje dijabetičke retinopatije ima važnu ulogu u očuvanju vida oboljelih (61). Probir se prvenstveno odvija u ordinacijama obiteljske medicine pošto liječnik primarne zdravstvene zaštite predstavlja osobu prvog kontakta u zdravstvenom sustavu te brine o cjelokupnom zdravlju pacijenata (70). Bitno je znati da dijabetička retinopatija ima sporu progresiju i može čak regredirati ako se otkrije u ranim i blagim oblicima (61) te se otkrivanjem bolesti i liječenjem u tom stadiju može prevenirati gubitak vida kod pacijenata u više od 90% slučajeva (73). Isto tako, više od 50% pacijenata s teškom neproliferativnom dijabetičkom retinopatijom razvije proliferativnu dijabetičku retinopatiju u godini dana ukoliko se redovito ne prate kod obiteljskog liječnika i nisu optimalno zbrinuti. Osnovu prevencije dijabetičke retinopatije i njenih komplikacija čini održavanje normoglikemije i razine glikoziliranog hemoglobina između 6 i 7% (73). Uz regulaciju glikemije, bitno je kontrolirati i krvni tlak, razinu lipida u serumu te liječiti anemiju i proteinuriju (67). The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) objavio je da smanjenje HbA1c-a za 1% smanjuje rizik nastanka dijabetičke retinopatije za 31%, a smanjenje sistoličkog tlaka za 10 mmHg smanjuje intervenciju fotokoagulacijom u pacijenata ili vitrealno krvarenje za 11% (73). Također, prisutnost retinopatije nije kontraindikacija za primjenu aspirina jer je dokazano da se ne povećava rizik od retinalnog krvarenja (74). Smjernice po kojima se trebaju voditi liječnici obiteljske medicine u zbrinjavanju pacijenta sa šećernom bolesti kako bi se prevenirao nastanak

retinopatije uključuju upućivanje pacijenta na oftalmološki pregled u trenutku postavljanja dijagnoze šećerne bolesti tip 2 te potom kontroliranje pacijenta jednom godišnje ili svakih 6 mjeseci ovisno o stanju retine. U trudnica su potrebni češće pregledi (70,74).

3. Dijabetička nefropatija

3.1. Epidemiologija

Dijabetička nefropatija je ozbiljna komplikacija šećerne bolesti koja se pojavljuje u 20-40% oboljelih od šećerne bolesti, a karakterizira ju progresivno povećanje proteinurije, smanjenje glomerularne filtracije, hipertenzija te visoki rizik i smrtnost od kardiovaskularnih bolesti (75,77). Šećerna bolest vodeći je uzrok kronične bubrežne bolesti i terminalnog bubrežnog zatajenja u svijetu (76). Postoje značajne rasne/etničke i internacionalne razlike u epidemiologiji dijabetičke bubrežne bolesti koje se mogu pripisati razlikama u ekonomskoj održivosti i državnoj politici tih zemalja (75). Globalna incidencija liječenih bubrežnih zatajenja nastalih zbog šećerne bolesti varira od 10% u Rumunjskoj pa do 70% u zemljama poput Singapura i Malezije (78). Progresivna bubrežna bolest češće se pojavljuje u oboljelih od šećerne bolesti tip I, no ukupna prevalencija daleko je veća u onih koji boluju od šećerne bolesti tip II zbog puno veće prevalencije tog tipa šećerne bolesti (75). Progresivna proteinurija i neprimjetno započinjanje kronične bubrežne bolesti koja tokom nekoliko godina može dovesti do završne faze bubrežne bolesti čine provođenje probira na dijabetičku nefropatiju i njezino pravovremeno otkrivanje iznimno važnim (79).

3.2. Klasifikacija

Prirodni tijek dijabetičke nefropatije dijeli se u sljedećih 5 stadija (77):

- hiperfunkcija bubrega
- klinička latencija
- mikroalbuminurija
- jasna dijabetička nefropatija
- kronično zatajenje bubrega

Navedeni tijek dijabetičke nefropatije može se ponajprije vidjeti u tipu I šećerne bolesti i u manjoj mjeri u pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tip II. Naime, kod pacijenata sa šećernom bolesti tip II bolest se obično kasno dijagnosticira pa se u mnogih bolesnika već prilikom dijagnoze može dokazati prisutnost mikroalbuminurije odnosno klinički vidljive nefropatije (77).

Najraniji stadij je hipertrofijska hiperfiltracija u kojem se veličina bubrega povećava za 20%, a protok plazme kroz bubrege za 10 do 15% (80). Albuminurija je odsutna, a krvni tlak je normalan (77).

Stadij kliničke latencije je razdoblje s normalnim vrijednostima glomerularne filtracije koji započinje otprilike 2 godine nakon početka bolesti, a mnogi bolesnici ostaju u ovom stadiju doživotno (80).

Nakon stadija kliničke latencije slijedi stadij mikroalbuminurije ili početne nefropatije u kojem prvi put klinički možemo zabilježiti oštećenje glomerula i gdje vrijednosti albumina u urinu iznose 20-200 µg/min (30-300 mg/dan) (77,80).

Stadij jasne dijabetičke nefropatije u pacijenata obilježava brzo i individualno smanjenje glomerularne filtracije, a gubitak se može kretati između 2 i 20 ml/min godišnje. U tom stadiju prisutna je izraženija albuminurija i povišeni krvni tlak (77).

Bez prikladnog liječenja u 20-40% bolesnika sa šećernom bolesti tip II i albuminurijom razvit će se dijabetička nefropatija koja će kroz narednih 20 godina progredirati do završnog stadija kronične bubrežne bolesti odnosno kroničnog bubrežnog zatajenja. Bitno je za napomenuti da većina starijih bolesnika sa šećernom bolesti tip II umire prije razvoja završne faze kronične bubrežne bolesti zbog razvoja makrovaskularnih komplikacija u ranim stadijima dijabetičke nefropatije (79).

3.3. Čimbenici rizika

Čimbenike rizika za nastanak dijabetičke nefropatije možemo podijeliti na promjenjive i nepromjenjive (80). U nepromjenjive čimbenike rizika ubrajaju se genetski čimbenici, muški spol, dob, trajanje šećerne bolesti i rasa, dok se u čimbenike na koje možemo i moramo utjecati ubrajaju hiperglikemija, hipertenzija, dislipidemija, pušenje i pretilost (75,80). Vjerojatnost da će

pacijent razviti dijabetičku nefropatiju bitno je veća ako su roditelji oboljelog imali dijabetičku nefropatiju. Istraživanjem u populaciji Pima indijanaca kroz dvije uzastopne generacije zahvaćene šećernom bolesti tip II dokazano je da pacijent sa šećernom bolesti tip II ima vjerojatnost od 14% za razvijanje dijabetičke nefropatije ako niti jedan roditelj sa šećernom bolesti tip II nije imao tu komplikaciju, 23% ukoliko je jedan od roditelja imao proteinuriju i 46% ako su oba oboljela roditelja imala proteinuriju. Viša životna dob i duže trajanje šećerne bolesti isto predstavljaju rizik za nastajanje dijabetičke nefropatije, albuminurije i zatajenja bubrega (77). Također, zabilježena je veća incidencija dijabetičke nefropatije u afroameričkim, američko meksičkim i indoazijskim etničkim skupinama i crnoj rasi te posebice u skupini Pima indijanaca u sjeverozapadnom dijelu Sjedinjenim Američkih Država što se ponajprije pripisuje određenim socioekonomskim čimbenicima u tim područjima, poput načina prehrane, loše kontrole glikemije, krvnog tlaka i tjelesne težine, pošto su navedene skupine genetski različite (80). Što se tiče promjenjivih čimbenika rizika nekoliko velikih randomiziranih istraživanja dokazalo je korist od stroge kontrole glikemije u sprječavanju nastanka i progresije kronične bubrežne bolesti. Jedno od njih je i ADVANCE (*engl. Action in Diabetes and Vascular Disease - Controlled Evaluation*) istraživanje koje je pokazalo da sniženje HbA1c-a sa 7,1% na 6,5% smanjuje neželjene renalne događaje u bolesnika s tipom II šećerne bolesti, odnosno nastanak ili pogoršanje nefropatije, makroalbuminurije i novonastale mikroalbuminurije (76). Nadalje, rezultati velikih kliničkih istraživanja pokazali su uzročno-posljedičnu povezanost između povišenog arterijskog tlaka i dijabetičke nefropatije (80). Također, dokazano je i da su preniske vrijednosti krvnog tlaka povezane s povećanjem neželjenih kardiovaskularnih događaja te se ne preporučuje postizati vrijednosti ispod 120/70 mmHg. Manji rizik za progrediranje dijabetičke nefropatije postiže se i smanjivanjem razine LDL kolesterola, a dokazano je i da terapija statinima znatno poboljšava i usporava pad vrijednosti glomerularne filtracije u oboljelih od šećerne bolesti tip II (76). Nadalje, sustavnim pregledom literature i meta analizom 20 kohorti u kojima je indeks tjelesne mase predstavljao čimbenik rizika uvidjelo se da se rizik za razvoj dijabetičke nefropatije povećava za 16% ako se indeks tjelesne mase poveća za 5 kg/m² (81). Pušenje kod pacijenata sa šećernom bolesti očituje se češćom, ranijom i obilnijom mikroalbuminurijom i dvostruko bržim gubitkom glomerularne filtracije u odnosu na oboljele koji nisu pušači. Također, prekomjerni unos bjelancevina kod oboljelih od šećerne bolesti dovodi do povećanja protoka plazme i glomerularne filtracije (77). Istraživanje je pokazalo i povezanost

između primjene oralnih kontraceptiva i razvoja dijabetičke nefropatije, a poznato je i da razvijena retinopatija u pacijenata uvijek prethodi pojavi klinički uočljive nefropatije, što ne vrijedi u obrnutom slučaju (80). Nadalje, dokazano je da smanjena koncentracija vitamina D u osoba s kroničnom bubrežnom bolešću pridonosi povećanoj vaskularnoj kalcifikaciji i pogoršanju nefropatije (76).

3.4. Patogeneza

Patogeneza dijabetičke nefropatije je složena i zbiva se kao posljedica međudjelovanja hemodinamskih i metaboličkih čimbenika (80). U početku dijabetičke nefropatije hiperperfuzija bubrega i hiperfiltracija posljedica su povišenog hidrostatskog tlaka u kapilarama glomerula zbog vazodilatacije aferentne i vazokonstrukcije eferentne arteriole. Navedeni poremećaj autoregulacije protoka krvi kroz bubrege dovodi do intraglomerularne hipertenzije, a u njegovoj podlozi može se naći povećano lučenje vazodilatativnih prostaglandina zbog aktiviranja protein kinaze C. Manjak proteina nefrina, koji kontrolira propustljivost glomerularne membrane i proliferaciju podocita, rezultira povećanom propustljivošću membrane (79). Spolni hormoni također mogu imati utjecaj na hiperfiltraciju na način da se u žena uslijed hiperglikemije smanjuje protok krvi kroz bubrege i žilni otpor, a kod muškaraca se navedene promjene ne uočavaju (80). Proteinurija može dovesti do upalnih promjena stanica proksimalnog tubula i može potaknuti ekspresiju angiotenzinogena, endotelina i citokina koji u intersticiju imaju mogućnost aktivirati peritubularne fibroblaste i potaknuti nastanak fibroze intersticija (79). Zbog lokalne sinteze angiotenzinogena u proksimalnim stanicama tubula i njegove pretvorbe u angiotenzin II, raste njegova koncentracija u tubularnoj tekućini i u intersticiju (viša je od one u sistemskej cirkulaciji). Posljedično tome dolazi do ekspresije receptora za angiotenzin II (podtip 1) zbog čega u dijabetičara (u stanju hiperglikemije) usprkos niskoj koncentraciji renina u plazmi, blokada sustava renin angiotenzin (RAS) uzrokuje značajni porast protoka plazme kroz bubrege (77). U dijabetičkoj nefropatiji dolazi i do povećane reapsorpcije natrija u proksimalnim tubulima i dotoka smanjene koncentracije natrija u distalne tubule te aktiviranja tubuloglomerularnog mehanizma u makuli densi odnosno dolazi do povećanja glomerularne filtracije, retencije natrija, zadržavanja tekućine, hipervolemije i porasta krvnog tlaka (79,80). Anemija u pacijenata s dijabetičkom nefropatijom često se nalazi i posljedica je promjena u

međustaničnom tkivu bubrega i tubulima (79). Disfunkcija tubularnih mehanizama onemogućava prepoznavanje potrebe za dodatnom sintezom eritropoetina, a čimbenici koji dodatno doprinose razvoju anemije su sistemska upala, poremećaji u građi i funkciji eritrocita, funkcionalni manjak željeza i rezistencija koštane srži na eritropoetin (77). Također, hiperglikemija ima i dokazan utjecaj na umnažanje mezangija i njegovo oštećivanje proliferacijom matriksa i glikozilacijom proteina u njegovoj strukturi. Povišeni arterijski tlak u dijabetičkoj nefropatiji kod pacijenata oboljelih od šećerne bolesti tip II uzrokovan je hiperinzulinemijom, posebice kod pretilih, odnosno pojačanjem simpatičke aktivnosti i zadržavanjem natrija i vode, prekomjernim volumenom izvanstanične tekućine i povećanom arterijskom krutošću (80).

3.5. Dijagnostika

Dijabetička nefropatija je klinički sindrom obilježen perzistentnom albuminurijom, progresivnim smanjenjem glomerularne filtracije i hipertenzijom (82). Pacijenti koji boluju od dijabetičke nefropatije u početku oštećenja bubrega nemaju simptoma, no kasnije se mogu prezentirati s arterijskom hipertenzijom, pojavom edema na potkoljenicama, prisutnosti grčeva u nogama, učestalijim mokrenjem (pogotovo noću), mučninom, povraćanjem, anemijom, bljedilom, gubitkom apetita, suhom kožom uz prisutan svrbež i gubitkom koncentracije. Dijagnostika dijabetičke nefropatije uključuje određivanje albuminurije odnosno proteinurije, mjerenje glomerularne filtracije, krvnog tlaka i izvođenje biopsije bubrega ako je indicirana. U ordinaciji liječnika obiteljske medicine bubrežna funkcija može se procijeniti putem analize urina na proteine pomoću test trakica, određivanja koncentracije kreatinina u serumu, određivanja omjera albumina i kreatinina, izračunavanja glomerularne filtracije te određivanja hemoglobina kod oboljelih sa smanjenom glomerularnom filtracijom (70). Rezultati albuminurije mogu se izraziti kao koncentracija albumina (mg/L) u 24-satnom urinu ili kao omjer albumina i kreatinina (mg/g ili mg/mmol/L) (79). U većine pacijenata, prvi znak dijabetičke nefropatije je mikroalbuminurija odnosno prisutnost koncentracije albumina u jednokratnom tzv. spot uzorku urina od 30 do 300 mg/g kreatinina (83). Ako je albuminurija veća od 300 mg u prikupljenom 24-satnom urinu radi se o makroalbuminuriji i u urinu je potom moguće odrediti i druge bjelančevine plazme. Za postavljanje dijagnoze jednako je važno odrediti albuminuriju i glomerularnu filtraciju jer u određenog broja oboljelih od šećerne bolesti postoji visok stupanj nefropatije u odsustvu

albuminurije. Također, svaki patološki nalaz albuminurije treba biti potvrđen u 2 od 3 prikupljena uzorka tijekom razdoblja od 3 do 6 mjeseci prije nego pacijentu pripišemo dijagnozu dijabetičke nefropatije kako bi izbjegli lažno pozitivne rezultate. Prolaznu albuminuriju mogu uzrokovati febrilna stanja, dijeta s visokim udjelom soli, izraziti tjelesni napor u prethodna 24 sata, infekcije mokraćnog sustava, dehidracija, hematurija, visoka hiperglikemija, visoka hipertenzija i kongestivno zatajivanje srca. Glomerularna filtracija određuje se na temelju vrijednosti standardiziranog serumskog kreatinina koji se uvrsti u jednu od jednadžbi dostupnih kalkulatora na internet (76). Postoji MDRD (engl. *Modification in Diet in Renal Disease*) jednadžba koja u obzir uzima dob, spol i rasu bolesnika i CDK-EPI (engl. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) jednadžba. CDK-EPI jednadžba smatra se točnijom i više se koristi (74,76). Također, u dijagnostici dijabetičke nefropatije bitno je izmjeriti i krvni tlak (79). Prilikom određivanja krvnog tlaka u oboljelih od šećerne bolesti liječnik obiteljske medicine treba uzeti u obzir izvođenje mjerenja s odgovarajućom širinom orukvice za mjerenje tlaka, čestu prisutnost ortostatske hipotenzije u oboljelih od šećerne bolesti, mogućnost postojanja kalcificiranih radijalnih i brahijalnih arterija odnosno lažne hipertenzije, prisutnost prekonoćne hipertenzije i hipertenzije bijele kute (77). Također, u dijagnostici dijabetičke nefropatije bitno je isključiti primarne bolesti glomerula koje mogu ubrzati razvoj završne faze kronične bubrežne bolesti (79). Pokazatelji koji upućuju na prisutnost nedijabetičke bubrežne bolesti su nepostojanje dijabetičke retinopatije, nagli nastanak i brzi pad glomerularne filtracije, brzo pogoršanje proteinurije ili nefrotički sindrom, aktivni sediment urina, prisutnost simptoma ili znakova neke druge sistemne bolesti i znatan pad glomerularne filtracije (>10%) u razdoblju od 2-3 mjeseca nakon uvođenja ACE inhibitora ili blokatora angiotenzinskih receptora, a u odsutnosti dehidracije, bilateralne renalne stenoze ili srčanog zatajivanja (76). Također, kad se potvrdi dijagnoza dijabetičke nefropatije, potrebno je napraviti evaluaciju dijabetičke retinopatije te autonomne i periferne neuropatije jer su povezane s većom stopom mortaliteta i morbiditeta. Ujedno, pacijente s dijabetičkom nefropatijom, bez obzira na postojanje srčanih tegoba, treba obraditi na prisutnost koronarne arterijske bolesti zbog povećanog rizika za pojavu kardiovaskularnog incidenta (79).

3.6. Liječenje i prevencija

Obiteljski liječnik smatra se odgovornim za prevenciju razvoja dijabetičke nefropatije te ima važnu ulogu u otkrivanju, praćenju i liječenju pacijenata s dijabetičkom nefropatijom (70). Zdravstveni sustav u Hrvatskoj do nedavno je poticao liječnike obiteljske medicine na upućivanje pacijenata sa šećernom bolesti dijabetozima, a danas ih se sve više potiče na propisivanje i vođenje većine terapije u oboljelih od šećerne bolesti (84). Liječenje dijabetičke nefropatije usmjereno je na preveniranje ili usporavanje progresije u završnu fazu kronične bubrežne bolesti, zaštitu kardiovaskularnog sustava i podizanje kvalitete života bolesnika. Preporuča se kontrolirati glikemiju i krvni tlak, ograničiti unos bjelancevina i soli, liječiti anemiju i dislipidemiju te poticati pacijenta na promjenu štetnih životnih navika (79). Liječnik obiteljske medicine treba težiti kontroli svih navedenih čimbenika rizika pravilnim i individualiziranim izborom antidijabetika, antihipertenziva i hipolipemika u skladu sa stupnjem bubrežnog oštećenja, osobinama samog pacijenata i učincima na komorbiditet (76). Probir na nefropatiju treba se napraviti pri postavljanju dijagnoze šećerne bolesti tip II te potom jednom godišnje (76) analiziranjem prvog jutarnjeg (spot) urina na albumine test trakom te određivanjem koncentracije serumskog kreatinina i glomerularne filtracije (70). Ukoliko pacijenti s dijabetičkom nefropatijom imaju albuminuriju jednaku ili veću od 300 mg/g kreatinina i/ili glomerularnu filtraciju od 30 do 60 mL/min/1.73 m², trebali bi biti praćeni dvaput godišnje (74). Također, na početku liječenja bitno je procijeniti bubrežnu funkciju putem glomerularne filtracije jer o njoj ovisi izbor antidijabetičkih lijekova. Poznato je da su pacijenti sa smanjenom bubrežnom funkcijom podložniji hipoglikemiji zbog sniženog klirensa inzulina i peroralnih antidijabetika koji se eliminiraju bubrežima, snižene degradacije inzulina u perifernim tkivima te smanjene glukoneogeneze. Od antidijabetičke terapije može se upotrebljavati metformin u blagoj i umjerenoj kroničnoj bubrežnoj bolesti, a pri sniženju glomerularne filtracije ispod 45 mL/min/1.73m² trebala bi se izbjegavati njegova upotreba. Od preparata sulfonilureje najsigurnije opcije su glikvidon zbog njegove specifične farmakoterapije, odnosno 5% se izlučuje bubrežima, a 95% jetrom, i glimepirid u reduciranoj dozi. Sulfonilureje prve generacije kod pacijenata s dijabetičkom nefropatijom se izbjegavaju. Meglitinidi se mogu dati pacijentima s dijabetičkom nefropatijom te kod nateglinida nije potrebna prilagodba doze ni kod teške bubrežne insuficijencije, dok se kod repaglinida preporučuje reducirati inicijalnu dozu kod teške

bubrežne insuficijencije. Inhibitori alfa-reduktaze ne preporučuju se propisivati u pacijenata s teškom bubrežnom insuficijencijom. Za tiazolidindione odnosno pioglitazon i rosiglitazon nije potrebna prilagodba doza kod bubrežnog oštećenja, štoviše, dokazano je da ta skupina lijekova znatno smanjuje albuminuriju i proteinuriju, no treba biti oprezan kod kongestivnog srčanog zatajivanja jer potiču zadržavanje tekućine u organizmu (76). Neki GLP-1 agonisti zahtijevaju prilagodbu doze kod smanjene glomerularne filtracije, no većina (liraglutid, dulaglutid, semaglutid) ih to ne zahtijeva (74). Od inhibitora dipeptidil-peptidaze 4 jedino linagliptin ne zahtijeva prilagodbu doze kod bubrežnog oštećenja. Također, doza inzulina ne ovisi o stupnju bubrežne insuficijencije, ali je potrebna dobra titracija lijeka kako bi se postigla ciljna vrijednost glikemije bez induciranja hipoglikemije (76). SGLT2 inhibitori preporučuju se dati svim pacijentima sa šećernom bolesti tip II i dijabetičkom nefropatijom kod kojih je glomerularna filtracija jednaka ili veća od $25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, a albuminurija iznosi 300 ili više mg/g kreatinina kako bi se smanjila progresija kronične bubrežne bolesti i incidencija neželjenih kardiovaskularnih događaja. Također, u pacijenata s dijabetičkom nefropatijom koji imaju povišen rizik za razvoj kardiovaskularnih događaja, povećan rizik za progresiju bubrežne bolesti ili iz nekog razloga ne mogu koristiti terapiju sa SGLT2 inhibitorom, preporučuje se uvesti nesteroidni antagonist mineralokortikoidnih receptora odnosno finerenon. Pri uzimanju finerenona potrebno je kontrolirati kalij u serumu zbog mogućeg razvoja hiperkalijemije (74). Prvi lijek izbora u liječenju hipertenzije kod oboljelih od šećerne bolesti, bez obzira na postojanje bubrežne bolesti, su blokatori renin-angiotenzinskog sustava (ACE-i ili ARB). Blokatori renin-angiotenzinskog sustava imaju dodatni renoprotektivni učinak na usporenje progresije bubrežne bolesti neovisno o samom sniženju krvnog tlaka, pogotovo u uznapredovaloj proteinuričnoj bubrežnoj bolesti. Istraživanja su pokazala da sniženje tlaka na vrijednosti niže od 130/80 mmHg u pacijenata s dijabetičkom nefropatijom usporava progresiju nefropatije, ali i da prenizak dijastolički tlak može smanjiti perfuziju miokarda (76). U osoba starijih od 80 godina ciljna vrijednost krvnog tlaka trebala bi biti 140-150 mmHg (79). U liječenju dislipidemije statini su prvi lijek izbora za bolesnike s kroničnom bubrežnom bolešću ukoliko se promjenama životnih navika ne postignu ciljne vrijednosti lipida (76). Ciljne vrijednosti LDL kolesterola iznose manje od 1,8 mmol/L, HDL kolesterola kod muškaraca više od 1,0 mmol/L, a kod žena više od 1,3 mmol/L te triglicerida manje od 1,7 mmol/L (70,76). Također, kod pacijenata sa smanjenom glomerularnom filtracijom potrebno je svakih 6 mjeseci odrediti razinu hemoglobina

i ako ona iznosi manje od 110 g/L u premenopauzalnih žena odnosno manje od 120 g/L u svih ostalih, trebalo bi uključiti preparate željeza. Ako nakon 3 mjeseca na terapiji željezom ne dođe do poboljšanja, pacijenta treba uputiti nefrologu (70). Pacijenta ćemo uputiti nefrologu i kad glomerularna filtracija padne do otprilike 30 mL/min/1.73 m² ili kad glomerularna filtracija pada brzinom većom od 5 mL/min/1.73 m² godišnje i kod bilo koje glomerularne filtracije kod koje su prisutne komplikacije koje se ne mogu zbrinuti u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (85). Bitno je još napomenuti da se pacijentima s dijabetičkom nefropatijom i albuminurijom treba preporučiti dijeta s 0.8 g bjelančevina po kilogramu dnevno te ograničen unos soli. Neke novije studije upućuju na mogući povoljan učinak vitamina D u smanjenju albuminurije (76).

4. Dijabetička neuropatija

4.1. Epidemiologija

Dijabetička periferna neuropatija podrazumijeva prisutnost simptoma i znakova poremećaja perifernog živčanog sustava uz eliminaciju drugih uzroka periferne neuropatije i čini najčešći oblik neuropatije na svijetu (86). Prema INTERPRET-DD (engl. *International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression*) istraživanju provedenom u 14 država ukupna prevalencija dijabetičke periferne neuropatije (engl. *diabetic peripheral neuropathy*, DPN) među oboljelima od šećerne bolesti tip II iznosi 26,71%. Prevalencija dijabetičke periferne neuropatije znatno varira u različitim državama, od 0,58% u Keniji do 79,55% u Ukrajini, što se može pripisati različitim demografskim i kulturalnim osobinama istraživanih populacija te načinu zbrinjavanja komplikacija u različitim zdravstvenim sustavima (87). Dokazano je da oko 50% pacijenata sa šećernom bolesti razvije perifernu neuropatiju unutar 25 godina od postavljanja dijagnoze te da je prevalencija dijabetičke periferne neuropatije nešto viša u oboljelih od šećerne bolesti tip II i kod ženskog spola (86). U vrijeme postavljanja dijagnoze šećerne bolesti 1,4% - 11,6% pacijenata već ima dijabetičku neuropatiju (88). Najčešći oblik dijabetičke neuropatije je distalna simetrična polineuropatija koja se javlja u oko 50% pacijenata s neuropatijom, a može predstavljati značajan izvor patnje i ekonomsko opterećenje za pacijenta (89). Optimalno zbrinjavanje dijabetičke neuropatije vrlo je bitno kako bi se spriječio razvoj komplikacija poput dijabetičkog stopala koje ujedno predstavlja i vodeći razlog hospitalizacije pacijenata sa šećernom bolesti tip II. Među pacijentima sa šećernom bolesti životni rizik za razvoj dijabetičkog ulkusa stopala iznosi 25%, a većina koja ih razvije navedenu komplikaciju trebat će amputaciju unutar 4 godine. Stopa mortaliteta u petogodišnjem razdoblju poslije amputacije iznosi 39-68%. Prema epidemiološkim podacima, sama neuropatija odgovorna je za oko 50%, a zajedničko djelovanje angiopatije i neuropatije za oko 35% slučajeva dijabetičkog stopala (90).

4.2. Klasifikacija

Ne postoji univerzalno prihvaćena klasifikacija dijabetičke neuropatije, no najkorisnijom u kliničkoj praksi smatra se klasifikacija temeljena na kliničkoj prezentaciji. Na nepovoljno djelovanje hiperglikemije kod pacijenata sa šećernom bolesti osjetljivi su senzorni, autonomni i motorni neuroni perifernog živčanog sustava. Prema klasifikaciji temeljenoj na kliničkoj prezentaciji dijabetička neuropatija dijeli se na generaliziranu, fokalnu i multifokalnu neuropatiju.

Generalizirana neuropatija uključuje distalnu simetričnu polineuropatiju, autonomnu i akutnu senzornu neuropatiju.

Među fokalne neuropatije ubrajaju se izolirane kranijalne neuropatije, izolirane neuropatije perifernog živca, kompresijske neuropatije, druge mononeuropatije i multipleks mononeuropatije.

U multifokalne neuropatije uvrštavaju se dijabetičke radikulopleksoneuropatije odnosno lumbosakralne i cervikalne radikulopleksoneuropatije i torakalne radikuloneuropatije. (classification)

Distalna simetrična polineuropatija je kronična, progresivna bolest koja čini oko 75% dijabetičkih neuropatija.

Autonomna neuropatija može se razviti bilo kad za vrijeme trajanja šećerne bolesti, a najčešće se razvija kod pacijenata kojima je bolest trajala 20 godina. Kod autonomne neuropatije zahvaćeni su simpatički, parasimpatički i enterički živci, a dijeli se na kardiovaskularnu, gastrointestinalnu, genitourinarnu i sudomotornu dijabetičku neuropatiju. Kardiovaskularna autonomna neuropatija povezana je s povećanom incidencijom malignih aritmija i iznenadnih smrti te predstavlja bitan uzrok morbiditeta i mortaliteta u oboljelih od šećerne bolesti.

Akutna senzorna neuropatija rijetko se javlja i uključuje neuropatiju izazvanu liječenjem i dijabetičku neuropatsku kaheksiju. Neuropatija izazvana liječenjem odnosno jatrogeno izazvana neuropatija obično se javlja unutar pad dana ili tjedana nakon brzog ispravljanja glikemije. Sniženje HbA1c-a za 2% kroz tri mjeseca povezano je s nastankom akutnih senzornih simptoma, a sniženje HbA1c-a za 5% povećava rizik za nastanak liječenjem izazvane neuropatije za 90%.

Kranijalne mononeuropatije vrlo su rijetke i pojavljuju se u starijih pacijenata s dugotrajnom šećernom bolesti (91). Obično zahvaćaju okulomotorni živac, kad se prezentiraju s paralizom živca i poštedom zjenice, facijalni i trohlearni živac (92).

Mononeuropatije mogu uključivati medijalni, ulnarni, radijalni i zajednički peronealni živac (91). Obično se pojavljuju u razdobljima određenih promjena u šećernoj bolesti, npr. kad se nakon epizode hipo ili hiperglikemije uvede ili promijeni inzulinska terapija ili kad dođe do brzog gubljenja na tjelesnoj težini (92). Također, postoje izvješća o kliničkim slučajevima bilateralne frenične neuropatije koja je u pacijenata dovela do paralize dijafragme i simptoma kao što su ortopneja i respiratorno zatajenje.

Pretpostavlja se da trećina pacijenata sa šećernom bolesti ima kompresijsku neuropatiju. Najčešće kompresijske neuropatije koje se pojavljuju u oboljelih su sindrom karpalnog tunela, koji se javlja u 30% oboljelih od dijabetičke polineuropatije, i ulnarna neuropatija s incidencijom od 2,1% (91).

Radikulopatije kod pacijenata sa šećernom bolesti mogu se pojaviti same ili istovremeno. Bolne unilateralne ili multiple asimetrične neuropatije češće se pojavljuju u starijih pacijenata s relativno blagom ili čak neprepoznom šećernom bolesti (92). Najčešća među njima je dijabetička lumbosakralna radikulopleksoneuropatija koja zahvaća oko 1% pacijenata srednje dobi sa šećernom bolesti tip II.

Klinički je bitno razlikovati simetričnu i asimetričnu neuropatiju jer zahtijevaju različiti dijagnostički i terapijski pristup. Također, treba imati na umu da u pacijenta oboljelog od šećerne bolesti može biti prisutno više različitih neuropatija te da šećerna bolest ne mora biti uzrok razvoja neuropatije u svakog pacijenta sa šećernom bolesti (91).

4.3. Čimbenici rizika

Nepromjenjivi čimbenici rizika za nastanak dijabetičke neuropatije su starija životna dob, duže trajanje šećerne bolesti i visina. a promjenjivi uključuju lošu kontrolu glikemije, pretilost, abdominalnu adipoznost, dislipidemiju, hipertenziju, pušenje i unos velikih količina alkohola (91). Dokazano je da pacijenti sa šećernom bolesti tip II i depresivnim simptomima imaju dvostruko veći rizik za nastanak dijabetičke periferne neuropatije neovisno o čimbenicima kao što trajanje šećerne bolesti, vrijednost HbA1c-a, hipertenzija, indeks tjelesne mase i kardiovaskularna bolest (87). Prisutnost kardiovaskularne bolesti također je povezano sa skoro dvostruko većim rizikom za razvojem dijabetičke periferne neuropatije što se povezuje s nastankom subkliničke ateroskleroze i/ili mikrovaskularne bolesti u tih pacijenata koje su u podlozi obiju bolesti (86). Kod pacijenata s dijabetičkom perifernom neuropatijom i šećernom bolesti tip II češće su prisutne i druge dijabetičke komplikacije poput nefropatije, retinopatije, srčanih bolesti i periferne arterijske bolesti (93).

4.4. Patogeneza

Šećerna bolest inducira metaboličke i hemodinamske defekte (mikroangiopatiju), koji su u početku reverzibilni, a dužim trajanjem bolesti postaju ireverzibilni izazivanjem oštećenja proteina živaca i okluzije vasa nervorum. Na razvoj neurogenog oštećenja mogu djelovati i imunološki mehanizmi (88). Smatra se da je dijabetička periferna neuropatija uzrokovana disfunkcijom živaca i staničnom smrću koja je posljedica oksidativnog stresa i upale. Naime, hiperglikemija, dislipidemija i inzulinska rezistencija doprinose disregulaciji metaboličkih puteva koji uzrokuju neravnotežu u mitohondrijskom redoks stanju, što rezultira prekomjernim stvaranjem mitohondrijskih i citosolnih reaktivnih vrsta kisika. Reaktivne vrste kisika uzrokuju gubitak zaliha energije aksona i dovode do oštećenja aksona. Najranije promjene u dijabetičkoj perifernoj neuropatiji zbivaju se na razini nemijeliniziranih C vlakana što kod pacijenata rezultira pojavom boli, alodinije i hiperestezije. Nakon toga dolazi do blage segmentalne aksonalne demijelinizacije praćenom aksonalnom degeneracijom mijeliniziranih vlakana pošto demijelinizacija nadvladava remijelinizaciju (86). Razvoju dijabetičkog stopala pridonosi senzorna, motorna i autonomna komponenta dijabetičke polineuropatije. Senzorna komponenta

uključuje slabljenje osjeta dodira, boli, temperature i vibracije stopala čime slabi njegova obrambena funkcija te intenzivniji toplinski, kemijski ili mehanički podražaji mogu oštetiti mekotkivne strukture prije nego budu prepoznati kao podražaj. Autonomna komponenta nastaje zbog oštećenja tankih nemijeliniziranih C vlakana što se na početku prezentira pojačanim znojenjem, a kasnije postupnim prestankom znojenja s posljedičnim nastankom suhe kože sklonoj nastanku ragada. Istovremeno dolazi i do vazodilatacije arteriola na periferiji i otvaranja arteriovenskih šantova s posljedičnom slabijom oksigenacijom i prehranom tkiva. Motorna komponenta uključuje hipotrofiju malih mišića stopala čime slabi motorna snaga, dolazi do promjene statike stopala i neravnomjerne raspodjele opterećenja tabana (88).

4.5. Dijagnostika

Dijagnoza najučestalijeg oblika neuropatije odnosno distalne simetrične polineuropatije prvenstveno je klinička i uključuje temeljito uzimanje anamneze i fizikalnog pregleda s naglaskom na kardiovaskularne i neurološke testove te detaljni pregled stopala. Dijagnosticiranje distalne simetrične polineuropatije u ranoj fazi može predstavljati izazov pošto 50% pacijenata može biti asimptomatsko, ali od velikog je značenja radi sprječavanja ireverzibilnih oštećenja (89). Rani pokazatelj dijabetičke neuropatije kod pacijenata predstavlja malo smanjenje trajanja osjeta vibracijskog podražaja koje se utvrđuje vibracijskom viljuškom od 128 Hz i može se izvoditi u ordinaciji obiteljskog liječnika (89,94). Klinička prezentacija dijabetičke simetrične polineuropatije ovisi o tome jesu li pretežno zahvaćena osjetna, motorna vlakna ili podjednako obje vrste vlakana (dijabetička osjetnomotorna polineuropatija). Ipak, u početku bolest se obično prezentira kao simetrična, osjetna polineuropatija s progresivnim retrogradnim odumiranjem živčanih vlakana, a neurološki ispadi prvo se jave u prstima stopala. Osjetni simptomi mogu varirati od blagih i neprimjetnih do vrlo žestokih, a progresijom bolesti ispadi se šire ascendentno na donjim ekstremitetima u obliku čarapa i mogu zahvatiti i gornje ekstremitete kada se zapaža širenje u obliku rukavica (95). Oštećenja osjetnih puteva mogu biti nadražajna ili “pozitivna” (hiperesteziya, hiperalgezija, alodiniya) i paralitička ili “negativna” (anestezija, hipoesteziya, analgezija, hipoalgezija, hipotermija, palohipesteziya). Pacijenti se najčešće žale na senzacije hladnoće, utrnulosti, obamrlosti, mravinjanja, žarenja, bockanja, grčeva, probadajućih, sijejavajućih i palećih bolova, a njihov intenzitet najjači je u mirovanju, posebice noću. U dijabetičkoj

simetričnoj polineuropatiji postupno slabe miotatski refleksi i to se u prvom redu odnosi na refleks tricepsa sure, a potom i quadricepsa femorisa (88). U kasnijoj fazi polineuropatije moguće je propadanje i motoričkih živčanih vlakana što rezultira hipotrofijom mišića s posljedičnom slabošću malih mišića stopala, a potom potkoljenica i šaka (95). Distalna simetrična polineuropatija prezentira se neuropatskom boli u 10-30% pacijenata, a pacijent pri tome opisuje bolove u potkoljenicama i stopalima poput žarenja, pečenja, sijevajuće boli, oštre ubodne boli i bolnih grčeva dok je u kliničkom statusu prisutna hiperalgezija i alodinija (86,88). U standardni neurološki pregled u dijagnostici dijabetičke periferne neuropatije ubraja se test osjetljivosti monofilamenta od 10 g, test vibracije vibracijskom viljuškom od 128 Hz, test ubodom za procjenu boli i ispitivanje refleksa, pogotovo refleksa tricepsa sure i refleksa quadricepsa femorisa (88,96). Liječnicima obiteljske medicine preporučuje se koristiti test osjetljivost monofilamenta od 10 g i test osjetljivosti na vibraciju dorzuma palca stopala u procjeni neurološkog stanja pacijenata sa šećernom bolesti (94). Test osjetljivost monofilamenta od 10 g predstavlja test percepcije pritiska te najtočniju i najizvediviju metodu u dijagnosticiranju periferne neuropatije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (94,96). Također, za potvrdu dijagnoze kod nekih pacijenata s tipičnim simptomima mogu se koristiti i testovi ispitivanja provodljivosti živca koji su pouzdani, no međunarodne znanstvene udruge ih ne preporučuju kao rutinsku metodu za dijagnostiku, već test osjeta vibracije i monofilamenta. Sudo-scan i elektrokemijska kondukcija kože mogu se koristiti za ranu dijagnozu autonomne neuropatije kod pacijenata koji imaju atipične ili maskirane simptome. Također, kod svih pacijenata sa šećernom bolesti koji se trebaju podvrgnuti kirurškom zahvatu i općoj anesteziji bitno je provjeriti postoji li kardiovaskularna autonomna neuropatija. Kardiovaskularna autonomna neuropatija može se otkriti mjerenjem varijabilnosti u otkucajima srca, ambulantnim praćenjem krvnog tlaka, u svrhu otkrivanja posturalne hipotenzije ili non-dipper krvnog tlaka koji odražava parasimpatička oštećenja, i kontinuiranim EKG praćenjem za otkrivanje produljenog QT interval (96). Dijabetička neuropatija je dijagnoza isključenja, a u diferencijalnoj dijagnozi je cijeli niz toksičnih (alkohol i drugo), upalnih (kronična upalna demijelinizirajuća polineuropatija, upalne bolesti vezivnoga tkiva – lupus eritematodes), metaboličkih (deficijencija vitamina B12 i folata, bolesti štitne žlijezde, akutna intermitentna porfirija i uremija), infektivnih (lepra, sifilis, lajmska bolest), nasljednih, paraneoplastičnih i drugih stanja. Preporučuju se napraviti pretrage poput sedimentacije eritrocita, kompletne krvne slike, ureje, elektrolita, testova

funkcije jetre, elektroforezu, odrediti vitamin B12, folate, antinuklearna protutijela (ANA), protutijela protiv ekstraktibilnih nuklearnih antigena (ENA), reumatoidni faktor (RF) i hormone štitnjače (95). Također, kod oboljelih od dijabetičke neuropatije treba imati na umu da učestalost i intenzitet bolova remete san, smanjuju radnu energiju, narušavaju cjelokupnu kvalitetu života i dovode do reaktivne tjeskobe i depresije. Time se zatvara krug kronične neuropatske boli, poremećaja spavanja, tjeskobe i depresije, u kojem jedno potencira drugo (88).

4.6. Liječenje i prevencija

Dijabetička polineuropatija visoko je prevalentna bolest koja pogađa velik broj ljudi sa šećernom bolesti i njezino prikladno liječenje rezultira većom kvalitetom života pacijenata te smanjuje troškove zdravstvene skrbi (97). Iako dijabetička neuropatija nije izlječiva bolest, njezina progresija može se usporiti dobrom kontrolom glikemije, a dugoročni učinci mogu se ublažiti učinkovitim liječenjem simptoma, ponajprije boli (98). Također, sve je više dokaza da je dijabetička periferna neuropatija nedovoljno dijagnosticirana i liječena bolest zbog čega je važno da liječnici obiteljske medicine naprave probir na dijabetičku neuropatiju u trenutku postavljanja dijagnoze šećerne bolesti tip II i potom barem jednom godišnje (74,98). Probir uključuje uzimanje detaljne anamneze i procjenu osjeta temperature ili uboda igle i osjeta vibracije pomoću vibracijske viljuške od 128 Hz. Svi pacijenti trebaju jednom godišnje napraviti test osjetljivosti na monofilament od 10 g kako bi se utvrdio rizik nastanka ulceracija stopala i rizik amputacije. Također, kod pacijenata s mikrovaskularnim komplikacijama pružatelj primarne zdravstvene zaštite trebao bi procijeniti i postoje li znakovi i simptomi autonomne neuropatije (74). Tri glavne sastavnice liječenja periferne neuropatije su dobra regulacija glikemije, prikladna njega stopala i kontrola boli (86). Najveći izazov u liječenju simptoma dijabetičke polineuropatije je nedostatnost dokaza o tome koja vrsta terapije će imati najbolji učinak u kojeg pacijenta (97). Komorbiditeti koji se mogu pojaviti u šećernoj bolesti i dijabetičkoj polineuropatiji poput depresije, hipertenzije, dislipidemije i makrovaskularnih komplikacija smanjuju odgovor pacijenta na propisanu farmakoterapiju zbog čega je liječnicima preporučeno raditi probir na njih i redovito ih pratiti. Za liječenje boli koriste se 3 skupine lijekova odnosno antiepileptici, antidepresivi i nespecifični analgetici. Antiepileptici uključuju gabapentin i pregabalin i čine prvu liniju terapije neuropatske boli. Antidepresivi, točnije duloksetin i

amitriptilin, poglavito se koriste za liječenje anksioznosti i depresije koji se javljaju zajedno s neuropatskom boli, a pri tome se više preporučuje duloksetin zbog antikolinergičkih nuspojava amitriptilina. Opioidi i topikalni preparati kapsaicin i lidokain su nespecifični analgetici koji se preporučuju koristiti kao druga linija terapije. Korisno kod tih pacijenata je putem vizualno analogne ljestvice boli i upitnika o kvaliteti života evaluirati stanje pacijenta po terapiji. Terapija se smatra uspješnom ako je poboljšanje na vizualnoj-analognj ljestvici boli barem 30%. Nadalje, najvažnije što liječnici trebaju činiti kako bi prevenirali razvoj dijabetičkog stopala, odnosno smanjili incidenciju ulceracija i amputacija stopala, jest pregledati bosa stopala pacijenta pri svakom posjetu ambulanti (96). Pri pregledu može se vidjeti suha, ispucala koža s hiperkeratozom ili Charcotovo stopalo karakterizirano reaktivnom hiperemijom te značajnim oticanjem i destrukcijom koštanih struktura s posljedičnim sraštanjem metatarzalnih kostiju. Liječenje dijabetičkog stopala sastoji se u smanjenju pritiska na stopala, antibiotskog liječenja klinički relevantnih infekcija, čišćenja i debridmana rane te revaskularizacije gdje je nužna (90). Liječnik obiteljske medicine treba imati na umu da je edukacija pacijenta ključni čimbenik za uspješno smanjenje komplikacija i smrtnosti što znači da je edukaciju osim pri postavljanju dijagnoze potrebno provoditi i tijekom praćenja pacijenta (95,96).

5. Zahvale

Zahvaljujem se mentorici, dr.sc. Kseniji Kranjčević na ukazanom povjerenju, poticajnom vodstvu i korisnim smjernicama tijekom izrade ovog rada.

Zahvaljujem i svim dragim ljudima, pogotovo mojoj obitelji, koji su mi pružali podršku tijekom cijelog školovanja.

6. Literatura

1. World Health Organization. Diabetes. Dostupno na: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1. Pristupljeno 28. svibnja.2022.
2. World Health Organization. Fact sheet: Diabetes. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Pristupljeno 28. svibnja.2022.
3. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M (2018). Patologija. U: Kovač D., Aralica G. Čupić F.D. Bolesti gušterače, 5. Izdanje: Zagreb, Medicinska Naklada; 2018. Str. 511-525
4. Lin, X., Xu, Y., Pan, X. *et al.* Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep* **10**, 14790 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71908-9>
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Dostupno na: <https://diabetesatlas.org/> . Pristupljeno 29. svibnja 2022.
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dijabetes: CroDiab registar; Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provodenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/2/> . pristupljeno: 29. svibnja.2022.
7. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. *Diabetes Care* 1 January 2022; 45 (Supplement_1): S17–S38. <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>
8. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B (2008). Interna medicina. Zagreb, Naklada Ljevak
9. Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med.* 2017;15(1):131. Published 2017 Jul 19. doi: [10.1186/s12916-017-0901-x](https://doi.org/10.1186/s12916-017-0901-x)

10. Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, Powell-Wiley TM, Vega GL, Farzaneh-Far R et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA*. 2012 Sep 19;308(11):1150-9. doi: 10.1001/2012.jama.11132. PMID: 22990274; PMCID: PMC3556508.
11. Ma RC, Chan JC. Type 2 diabetes in East Asians: similarities and differences with populations in Europe and the United States. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1281(1):64-91. doi:10.1111/nyas.12098
12. Sommer I, Griebler U, Mahlknecht P, Thaler K, Bouskill K, Gartlehner G. al. Socioeconomic inequalities in non-communicable diseases and their risk factors: an overview of systematic reviews. *BMC Public Health*. 2015;15:914. Published 2015 Sep 18. doi:10.1186/s12889-015-2227-y
13. Zhang L, Curhan GC, Hu FB, Rimm EB, Forman JP. Association between passive and active smoking and incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 2011;34(4):892-897. doi:10.2337/dc10-2087
14. Li Y, Gao X, Winkelman JW, Cespedes EM, Jackson CL, Walters AS et al.. Association between sleeping difficulty and type 2 diabetes in women. *Diabetologia*. 2016;59(4):719-727. doi:10.1007/s00125-015-3860-9
15. Smith AD, Crippa A, Woodcock J, Brage S. Physical activity and incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia*. 2016;59(12):2527-2545. doi:10.1007/s00125-016-4079-0
16. Sørensen M, Andersen ZJ, Nordsborg RB, Becker T, Tjønneland A, Overvad K et al . Long-term exposure to road traffic noise and incident diabetes: a cohort study. *Environ Health Perspect*. 2013;121(2):217-222. doi:10.1289/ehp.1205503
17. Weinmayr G, Hennig F, Fuks K, Nonnemacher M, Jakobs H, Möhlenkamp S et al. Heinz Nixdorf Recall Investigator Group. Long-term exposure to fine particulate matter and incidence of type 2 diabetes mellitus in a cohort study: effects of total and traffic-specific air pollution. *Environ Health*. 2015 Jun 19;14:53. doi: 10.1186/s12940-015-0031-x. Erratum in: *Environ Health*. 2016;15(1):45. PMID: 26087770; PMCID: PMC4479324.

18. Eze IC, Schaffner E, Foraster M, Imboden M, von Eckardstein A, Gerbase MW et al. Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Metabolic Syndrome in Adults. *PLoS One*. 2015 Jun 23;10(6):e0130337. doi: 10.1371/journal.pone.0130337. PMID: 26103580; PMCID: PMC4478007.
19. Khambaty T, Callahan CM, Perkins AJ, Stewart JC. Depression and Anxiety Screens as Simultaneous Predictors of 10-Year Incidence of Diabetes Mellitus in Older Adults in Primary Care. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65(2):294-300. doi:10.1111/jgs.14454
20. Rodriguez AR, Plascencia-Villa G, Witt CM, Yu JJ, José-Yacamán M, Chambers JP et al. Chlamydia pneumoniae promotes dysfunction of pancreatic beta cells. *Cellular Immunology*. 2015 Jun 1;295(2):83-91. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2015.03.010>
21. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z i sur. (2011). *Patofiziologija*, 7. Izdanje. Zagreb, Medicinska naklada
22. Banday, Mujeeb Z., Aga S. Sameer, and Saniya Nissar. "Pathophysiology of diabetes: An overview." *Avicenna Journal of Medicine* 10.04 (2020): 174-188.
23. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B i sur. HRVATSKE SMJERNICE ZA FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2. *Liječnički vjesnik*. 2016;138(1-2). Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/172812>. Pristupljeno 01.lipnja.2022.
24. Haedersdal, S., Lund, A., Knop, F. K., & Vilsboll, T. (2018, January 5). The Role of Glucagon in the Pathophysiology and Treatment of Type 2 Diabetes. Retrieved July, 2022, from [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(17\)30874-1/fulltext#%20](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(17)30874-1/fulltext#%20)
25. Chen JC, Schwartz J. Metabolic syndrome and inflammatory responses to long-term particulate air pollutants. *Environ Health Perspect*. 2008;116(5):612-617. doi:10.1289/ehp.10565
26. Kolb, H., Mandrup-Poulsen, T. The global diabetes epidemic as a consequence of lifestyle-induced low-grade inflammation. *Diabetologia* **53**, 10–20 (2010). <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1573-7>

27. Sørensen M, Andersen ZJ, Nordsborg RB, Becker T, Tjønneland A, Overvad K et al. Long-term exposure to road traffic noise and incident diabetes: a cohort study. *Environ Health Perspect.* 2013 Feb;121(2):217-22. doi: 10.1289/ehp.1205503. Epub 2012 Dec 10. PMID: 23229017; PMCID: PMC3569689.
28. Gabel L, Ridgers ND, Della Gatta PA, Arundell L, Cerin E, Robinson S et al. Associations of sedentary time patterns and TV viewing time with inflammatory and endothelial function biomarkers in children. *Pediatr Obes.* 2016 Jun;11(3):194-201. doi: 10.1111/ijpo.12045. Epub 2015 Jun 19. PMID: 26097139; PMCID: PMC5054926.
29. Henson J, Yates T, Edwardson CL, Khunti K, Talbot D, Gray Lj et al. Sedentary time and markers of chronic low-grade inflammation in a high risk population. *PLoS One.* 2013 Oct 29;8(10):e78350. doi: 10.1371/journal.pone.0078350. PMID: 24205208; PMCID: PMC3812126.
30. Diminić Lisica I. (2021). Zbrinjavanje osoba sa šećernom bolesti u ordinaciji obiteljske medicine. *Časopis Dijabetes-slatki život.* Broj 3/2021 (str. 6.-7.). preuzeto s https://issuu.com/dijabetes/docs/casopis_dijabetes_slatki_zivot_3-2021/s/12749964
31. Katić M, Švab I i sur. (2013.). *Obiteljska medicina.* Zagreb, Alfa
32. Katzung BG. (2020). *Temeljna i klinička farmakologija,* 14. Izdanje. Zagreb, Medicinska naklada
33. American Diabetes Association; *Standards of Medical Care in Diabetes—2022* Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes* 1 January 2022; 40 (1): 10 - 38. <https://doi.org/10.2337/cd22-as01>
34. Kumar R, Nandhini LP, Kamalanathan S, Sahoo J, Vivekanadan M. Evidence for current diagnostic criteria of diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2016 Sep 15;7(17):396-405. doi: 10.4239/wjd.v7.i17.396. PMID: 27660696; PMCID: PMC5027003.
35. Khardori R. *Type 2 Diabetes Mellitus Clinical Presentation* (2022.). Medscape
36. Bralić Lang V.(2021). *Predijabetes.* Preuzeto s <https://www.dijabetes.hr/wp-content/uploads/2021/08/Predijabetes.pdf>

37. Katić M. Proaktivni pristup prevenciji šećerne bolesti i praćenj u bolesnika sa šećernom bolesti . Drugi kongres Društva nastavnika opće/obiteljske medicine (DNOOM) 2011; Zagreb, Hrvatska. Zagreb: Društvo nastavnika opće/obiteljske medicine; 2011, str. 37-49.
38. 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.
39. American Diabetes Association: Diagnosis. Dostupno na : <https://www.diabetes.org/diabetes/a1c/diagnosis>. Pristupljeno: 15.06.2022.
40. Kašuba Lazić Đ. Model programirane skrbi kroničnog bolesnika - bitna odrednica holističke, bolesniku usmjerene kvalitetne zdravstvene zaštite. Šesti kongres Društva nastavnika opće/obiteljske medicine (DNOOM) 2015; Zagreb, Hrvatska. Zagreb: Društvo nastavnika opće/obiteljske medicine; 2015, str. 27-42.
41. Lovasić, S. (2000). Kronične nezarazne bolesti u ordinaciji liječnika opće/obiteljske medicine. *Medicus*, 9 (1_Kronične bolesti), 105-112. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/19192>
42. American Diabetes Association; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. *Diabetes Care* 1 January 2021; 44 (Supplement_1): S111–S124. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>
43. Prlić L. Komunikacija s kroničnim bolesnikom i „teške“ komunikacije u obiteljskoj medicini. Šesti kongres Društva nastavnika opće/obiteljske medicine (DNOOM) 2015; Zagreb, Hrvatska. Zagreb: Društvo nastavnika opće/obiteljske medicine; 2015, str. 77-91.
44. Čulig, J. (2018). Adherencija pacijenata prema propisanoj medikaciji. *Journal of Applied Health Sciences = Časopis za primijenjene zdravstvene znanosti*, 4 (1), 7-14. DOI: <https://doi.org/10.24141/1/4/1/1>
45. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Borch-Johnsen K, Christensen B. General practitioners trained in motivational interviewing can positively affect the attitude to behaviour change in people with type 2 diabetes. One year follow-up of an RCT, ADDITION Denmark. *Scand J Prim*

Health Care. 2009;27(3):172-9. doi: 10.1080/02813430903072876. PMID: 19565411; PMCID: PMC3413190

46. Effects of motivational interviewing intervention on self-management, psychological and glycemic outcomes in type 2 diabetes: A randomized controlled trial: ScienceDirect. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002074891100455X?via%3Dihub>

47. Testa R, Bonfigli AR, Prattichizzo F, La Sala L, De Nigris V, Ceriello A. The "Metabolic Memory" Theory and the Early Treatment of Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications. *Nutrients*. 2017;9(5):437. Published 2017 Apr 28. doi:10.3390/nu9050437

48. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401

49. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 6. Glycemic Targets: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. *Diabetes Care* 1 January 2022; 45 (Supplement_1): S83–S96. <https://doi.org/10.2337/dc22-S006>

50. Wilson P WF. (2021). Atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment for primary prevention in adults: Our approach. UpToDate. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/atherosclerotic-cardiovascular-disease-risk-assessment-for-primary-prevention-in-adults-our-approach>. Pristupljeno: 04.lipnja.2022.

51. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. *Diabetes Care* 1 January 2022; 45 (Supplement_1): S144–S174. <https://doi.org/10.2337/dc22-S010>

52. Webster R, Salam A, de Silva HA. Fixed Low-Dose Triple Combination Antihypertensive Medication vs Usual Care for Blood Pressure Control in Patients With Mild to Moderate Hypertension in Sri Lanka: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(6):566–579. doi:10.1001/jama.2018.10359.

53. Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, Beatty AL, Deedwania PC, Inzucchi SE et al. American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health and Council on Clinical Cardiology. Clinical Management of Stable Coronary Artery Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 May 12;141(19):e779-e806. doi: 10.1161/CIR.0000000000000766. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32279539.
54. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1849-60. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1. PMID: 19482214; PMCID: PMC2715005.
55. Valentić M, Poljičanin T. FINDRISC – upitnik za procjenu rizika od razvoja šećerne bolesti tipa 2. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo* Vol 12, Broj 46, 7. travnja 2016.
56. Robertson R P. (2021). Prevention of type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-type-2-diabetes-mellitus> Pristupljeno: 10. lipnja. 2022.
57. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes and Associated Comorbidities: *Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. *Diabetes Care* 1 January 2022; 45 (Supplement_1): S39–S45. <https://doi.org/10.2337/dc22-S003>
58. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care* 1 May 2019; 42 (5): 731–754. <https://doi.org/10.2337/dci19-0014>.
59. Chiu T.H.T., Pan, WH., Lin, MN, Lon-Lin C. Vegetarian diet, change in dietary patterns, and diabetes risk: a prospective study. *Nutr & Diabetes* 8, 12 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41387-018-0022-4>.
60. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, Dabelea D, Bennett PH, Pi-Sunyer X, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gesta-

tional diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec;93(12):4774-9. doi: 10.1210/jc.2008-0772. Epub 2008 Sep 30. PMID: 18826999; PMCID: PMC2626441.

61. Lin KY, Hsih WH, Lin YB, Wen CY, Chang TJ. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig.* 2021 Aug;12(8):1322-1325. doi: 10.1111/jdi.13480. Epub 2021 Jan 14. PMID: 33316144; PMCID: PMC8354492.

62. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond).* 2015 Sep 30;2:17. doi: 10.1186/s40662-015-0026-2. PMID: 26605370; PMCID: PMC4657234.

63. Groeneveld Y, Tavenier D, Blom JW, Polak BCP. Incidence of sight-threatening diabetic retinopathy in people with Type 2 diabetes mellitus and numbers needed to screen: a systematic review. *Diabet Med.* 2019 Oct;36(10):1199-1208. doi: 10.1111/dme.13908. Epub 2019 Mar 12. PMID: 30677170; PMCID: PMC6767411.

64. Kaštelan, S., Tomić, M., Rogulja-Pepeonik, Ž. i Mrazovac, V. (2009). Dijabetička retinopatija – patogeneza i klinička slika. *Medicina Fluminensis*, 45 (2), 136-141. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/38808>

65. Almeida, D. R. i Chin, E. K. (2022, April 19). Assessing and grading diabetic retinopathy: Updates for ophthalmology residents. Pristupljeno: 20.06.2022. Preuzeto s <https://eyesoneyecare.com/resources/assessing-and-grading-diabetic-retinopathy-updates-for-ophthalmology-residents/>

66. Magliah SF, Bardisi W, Al Attah M, Khorsheed MM. The prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in selected primary care centers during the 3-year screening intervals. *J Family Med Prim Care.* 2018 Sep-Oct;7(5):975-981. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_85_18. PMID: 30598943; PMCID: PMC6259536.

67. Kaštelan, S., Tomić, M., Mrazovac, V., Pavan, J., Salopek-Rabatić, J. i Lukenda, A. (2010). Dijabetička retinopatija – čimbenici rizika i liječenje. *Medicina Fluminensis*, 46 (1), 48-54. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/48837>

68. Simó R, Stitt AW, Gardner TW. Neurodegeneration in diabetic retinopathy: does it really matter? *Diabetologia*. 2018 Sep;61(9):1902-1912. doi: 10.1007/s00125-018-4692-1. Epub 2018 Jul 20. PMID: 30030554; PMCID: PMC6096638.
69. Wang W, Lo ACY. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 20;19(6):1816. doi: 10.3390/ijms19061816. PMID: 29925789; PMCID: PMC6032159.
70. Kranjčević K. Mikrovaskularne komplikacije šećerne bolesti: Dijabetička retinopatija i nefropatija. Drugi kongres Društva nastavnika opće/obiteljske medicine (DNOOM) 2011; Zagreb, Hrvatska. Zagreb: Društvo nastavnika opće/obiteljske medicine; 2011, str. 161-176.
71. Drobec, F. (2022, June 10). Dijabetička retinopatija - uzroci, simptomi i liječenje. Pristupljeno: 23.06.2022. Preuzeto s: <https://www.dioptrija.hr/bolesti-oka/dijabeticka-retinopatija>
72. Kanagasingam Y, Xiao D, Vignarajan J, Preetham A, Tay-Kearney ML, Mehrotra A. Evaluation of Artificial Intelligence-Based Grading of Diabetic Retinopathy in Primary Care. *JAMA Netw Open*. 2018 Sep 7;1(5):e182665. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.2665. PMID: 30646178; PMCID: PMC6324474.
73. Bhavsar, A. R. (2022, June 29). Diabetic retinopathy treatment & management: Approach considerations, Glucose Control, aspirin therapy. Pristupljeno: 24.06.2022. Preuzeto s <https://emedicine.medscape.com/article/1225122-treatment#d15>
74. American Diabetes Association; *Standards of Medical Care in Diabetes—2022* Abridged for Primary Care Providers: Retinopathy, Neuropathy and Foot Care. *Clin Diabetes* 1 January 2022; 40 (1): 10–38. <https://doi.org/10.2337/cd22-as01>
75. Gheith O, Farouk N, Nampoory N, Halim MA, Al-Otaibi T. Diabetic kidney disease: world wide difference of prevalence and risk factors. *J Nephroarmacol*. 2015 Oct 9;5(1):49-56. PMID: 28197499; PMCID: PMC5297507.
76. Josipović, J., Katičić, D., i Pavlović, D. (2013). Dijabetička Nefropatija: Dijagnostika, prevencija i Liječenje - *Kardio.hr*. Preuzeto s http://www.kardio.hr/wp-content/uploads/2014/02/Medix_107-108_200-206.pdf.

77. Kes P., Bašić-Jukić N. (2009). Dijabetička nefropatija. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/file/102737>.
78. Phillips J, Chen JHC, Ooi E, Prunster J and Lim WH (2021) Global Epidemiology, Health Outcomes, and Treatment Options for Patients With Type 2 Diabetes and Kidney Failure. *Front. Clin. Diabetes Healthc.* 2:731574. doi: 10.3389/fcdhc.2021.731574.
79. Kos, I. i Prkačin, I. (2014). DIJABETIČKA NEFROPATIJA KAO UZROK KRONIČNE BUBREŽNE BOLESTI. *Acta medica Croatica*, 68 (4-5), 375-380. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/142199>.
80. Vujičić B., Turk T., Crnčević - Orlić Ž., Đorđević G. i Rački S. (2010). Dijabetička nefropatija. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/file/94520>.
81. Yang J, Jiang S. Development and Validation of a Model That Predicts the Risk of Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Cross-Sectional Study. *Int J Gen Med.* 2022 May 20;15:5089-5101. doi: 10.2147/IJGM.S363474. PMID: 35645579; PMCID: PMC9130557.
82. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int.* 2021 Jul 8;2021:1497449. doi: 10.1155/2021/1497449. PMID: 34307650; PMCID: PMC8285185.
83. Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic Nephropathy: New Risk Factors and Improvements in Diagnosis. *Rev Diabet Stud.* 2015 Spring-Summer;12(1-2):110-8. doi: 10.1900/RDS.2015.12.110. Epub 2015 Aug 10. PMID: 26676664; PMCID: PMC5397986.
84. Bralić Lang V, Bergman Marković B, Kranjčević K. Family physician clinical inertia in glycemic control among patients with type 2 diabetes. *Med Sci Monit.* 2015 Feb 5;21:403-11. doi: 10.12659/MSM.892248. PMID: 25652941; PMCID: PMC4329939.
85. Fong JMN, Tsang LPM, Kwek JL, Guo W. Diabetic kidney disease in primary care. *Singapore Med J.* 2020 Aug;61(8):399-405. doi: 10.11622/smedj.2020127. PMID: 32875340; PMCID: PMC7926583.

86. Hicks CW, Selvin E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019 Aug 27;19(10):86. doi: 10.1007/s11892-019-1212-8. PMID: 31456118; PMCID: PMC6755905.
87. Lu Y, Xing P, Cai X, Luo D, Li R, Lloyd C et al. (2020). Prevalence and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients from 14 countries: Estimates of the interpret-DD study. *Preuzeto s* <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2020.534372/full>.
88. Barada A., Rebrina V. S. (2009). Neurološke komplikacije u šećernoj bolesti. *Preuzeto s* <https://hrcak.srce.hr/file/102766>.
89. Kaku M, Vinik A, Simpson DM. Pathways in the diagnosis and management of diabetic polyneuropathy. *Curr Diab Rep.* 2015 Jun;15(6):609. doi: 10.1007/s11892-015-0609-2. PMID: 25899758; PMCID: PMC4440893.
90. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences.* 2016; 17(6):917. <https://doi.org/10.3390/ijms17060917>
91. Yavuz D. (2022). Classification, risk factors, and clinical presentation diabetic neuropathy. *Preuzeto s* <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128206690000141>.
92. Deli G, Bosnyak E, Pusch G, Komoly S, Feher G. (2014). Diabetic neuropathies: Diagnosis and management. *Preuzeto s* <https://www.karger.com/Article/FullText/358728#>.
93. Pfannkuche A, Alhajjar A, Ming A, Walter I, Piehler C, Mertens P. (2020). Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy in a diabetics cohort: Register initiative "diabetes and nerves". *Preuzeto s* <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666396120300078>.
94. Sobhy T. The Need for Improved Management of Painful Diabetic Neuropathy in Primary Care. *Pain Res Manag.* 2016;2016:1974863. doi: 10.1155/2016/1974863. Epub 2016 Mar 2. PMID: 27445600; PMCID: PMC4904618.

95. Materljan E. Dijabetička neuropatija i neuropatska bol. Drugi kongres Društva nastavnika opće/obiteljske medicine (DNOOM) 2011; Zagreb, Hrvatska. Zagreb: Društvo nastavnika opće/obiteljske medicine; 2011, str. 177-196.
96. Amara F, Hafez S, Orabi A, El Etriby A, Abdel Rahim AA, Zakaria E et al. Review of Diabetic Polyneuropathy: Pathogenesis, Diagnosis and Management According to the Consensus of Egyptian Experts. *Curr Diabetes Rev.* 2019;15(4):340-345. doi: 10.2174/1573399815666190226150402. PMID: 30813879; PMCID: PMC7061978.
97. Adams AS, Callaghan B, Grant RW. Overcoming barriers to diabetic polyneuropathy management in primary care. *Healthc (Amst).* 2017 Dec;5(4):171-173. doi: 10.1016/j.hjdsi.2016.10.003. Epub 2016 Dec 7. PMID: 27939169; PMCID: PMC7265436.
98. Adams AS, Schmittziel JA, Altschuler A, Bayliss EA, Neugebauer R, Ma L et al. Automated symptom and treatment side effect monitoring for improved quality of life among adults with diabetic peripheral neuropathy in primary care: a pragmatic, cluster, randomized, controlled trial. *Diabet Med.* 2019 Jan;36(1):52-61. doi: 10.1111/dme.13840. Epub 2018 Nov 7. PMID: 30343489; PMCID: PMC7236318.

7. Životopis

Rođena sam 30.07.1996. godine u Zagrebu gdje sam pohađala Osnovnu školu Ivana Mažuranića, XV. gimnaziju i upisala Medicinski fakultet. Aktivno se služim engleskim jezikom. U travnju 2022. godine sudjelovala sam na 11. Studentskom kongresu neuroznanosti – NeuRi 2022 te sam sudjelovala na ENT radionici na studentskom kongresu CROSS17 (Croatian Student Summit 17).