

# Bulimični obrasci hranjenja kod dijabetičara

---

Grubiješić, Nika

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:105:923988>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-27**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Nika Grubiješić**

# **Bulimični obrasci hranjenja kod dijabetičara**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma „Mladen Sekso“ Kliničkoga bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ pod vodstvom doc. dr. sc. Velimira Altabasa i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## Popis i objašnjenja kratica

**AABs:** Auto-antibodies; autoprotutijela

**ADA:** American Diabetes Association; Američko dijabetičko društvo

**AN:** Anorexia Nervosa; anoreksija nervoza

**BED:** Binge Eating Disorder; poremećaj kompulzivnog prejedanja

**BN:** Bulimia Nervosa; bulimija nervoza

**CEZIH:** Centralni zdravstveni informacijski sustav Republike Hrvatske

**CroDiab:** Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću

**CTLA4:** Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4; citotoksični T-limfocit asocirani antigen 4

**DEPS-R:** Diabetes eating problem survey-revised; revidirana anketa o poremećajima prehrane vezanima uz dijabetes

**DKA:** Dijabetička ketoacidoza

**DM:** Diabetes mellitus

**DSM:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; Dijagnostički i statistički priručnik za mentalne poremećaje

**ER:** Endoplazmatski reticulum

**FPG:** Fasting Plasma Glucose; glukoza u plazmi natašte

**FTO:** Fat mass and obesity associated; s masom masti i pretilošću povezano

**GABA:** Gamma-aminobutyric acid; gama-aminomaslačna kiselina

**GIP:** Gastric inhibitory peptide; inzulintropni hormon ovisan o glukozi

**GLP1:** Glucagon-like peptide -1; glukagonu sličan peptid 1

**HbA1c:** Glikirani hemoglobin

**HDL:** High-density lipoprotein; lipoprotein velike gustoće

**ICD:** International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems;

Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema

**IGF1:** Insulin-like growth factor 1; inzulinu sličan faktor rasta 1

**IL:** Interleukini

**IR:** Inzulinska rezistencija

**ITM:** Indeks tjelesne mase

**KBT:** Kognitivno-bihevioralna terapija

**KIR:** Killer cell immunoglobulin-like receptors

**LADA:** Latent autoimmune diabetes in adults; latentni autoimunosti dijabetes odrasle dobi

**MK:** Masne kiseline

**OG:** Osoba godina

**OGTT:** Oral glucose tolerance tests; test opterećenja glukozom

**SGLT-1, SGLT-2:** Sodium-glucose co-transporter 1 and 2; suprijenosnik natrija i glukoze 1 i

2

**SMK:** Slobodne masne kiseline

**SNP:** Single nucleotide polymorphism; polimorfizam jednog nukleotida

**SSRI:** Selective serotonin reuptake inhibitors; selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

**SZO:** Svjetska zdravstvena organizacija

**ŠBT1:** Šećerna bolest tip 1

**ŠBT2:** Šećerna bolest tip 2

**TCF7L2:** Transcription Factor 7 Like 2; transkripcijski faktor 7 kao 2

**TREG:** T regulatory cells; regulatorne stanice T

# SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| 1.SAŽETAK                                       |    |
| 2.SUMMARY                                       |    |
| 3.UVOD.....                                     | 1  |
| 4.ŠEĆERNA BOLEST .....                          | 3  |
| 4.1 EPIDEMIOLOGIJA U REPUBLICI HRVATSKOJ .....  | 3  |
| 4.2 ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA .....          | 4  |
| 4.2.1 ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA ŠBT1 .....   | 4  |
| 4.2.2 ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA ŠBT2 .....   | 5  |
| 5. BULIMIJA NERVOZA.....                        | 15 |
| 5.1 LIJEČENJE BULIMIJE NERVOZE.....             | 17 |
| 6. ŠEĆERNA BOLEST TIP 2 I BULIMIJA NERVOZA..... | 20 |
| 7.ŠEĆERNA BOLEST TIP 1 I BULIMIJA NERVOZA.....  | 23 |
| 7.1 DIABULIMIJA.....                            | 25 |
| 8. MULTIDISCIPLINARNO LIJEČENJE.....            | 27 |
| 9. ZAKLJUČAK .....                              | 29 |
| 10. ZAHVALE.....                                | 30 |
| 11. LITERATURA .....                            | 31 |
| 12. ŽIVOTOPIS .....                             | 35 |

# 1.SAŽETAK

## **Bulimični obrasci hranjenja kod dijabetičara**

Nika Grubiješić

Šećerna bolest definira se kao skupina kroničnih poremećaja metabolizma ugljikohidrata, masti i bjelančevina, čija je osnovna karakteristika pojava hiperglikemije, a nastaje uslijed apsolutnog ili relativnog nedostatka hormona inzulina. Šećernu bolest se može podijeliti u 4 velike skupine: šećerna bolest tipa 1, šećerna bolest tipa 2, gestacijska šećerna bolest te drugi specifični tipovi šećerne bolesti nastale kao posljedice drugih patoloških procesa. Neki poremećaji hranjenja mogu biti povezani s nastankom i bržom progresijom šećerne bolesti. Bulimija nervosa je poremećaj obilježen ponavljajućim epizodama prejedanja. Poremećaj ima sličnosti s poremećajem kompulzivnog prejedanja (BED), ali se razlikuje po tome što su u BN-u epizode prejedanja praćene povraćanjem, uporabom laksativa, emetika ili diuretika. Bulimični obrazac hranjenja dokazano utječe na lošiju kontrolu glikemije. Također treba napomenuti raniju pojavnost komplikacija kod dijabetičara s poremećenim obrascima hranjenja, koji imaju tri puta veću šansu razvoja dijabetičke retinopatije. Do razvoja komplikacije dovodi i prisutnost poremećaja nazvanog dijabulimija, to jest preskakanje ili korištenje manjih doza inzulina kao metodu pražnjenja što dovodi do još izraženije neadekvatne kontrole glikemije. Saznanja o povezanosti bulimije nervose i nastanka te progresije šećerne bolesti od iznimne su važnosti za planiranje terapije koja, osim farmakološke regulacije glukoze u plazmi, mora uključivati i praćenje obrazaca hranjenja pacijenata te po potrebi psihijatrijsku pomoć.

**Ključne riječi:** šećerna bolest tip 1, šećerna bolest tipa 2, bulimija nervosa



## **2.SUMMARY**

### **Bulimic patterns of eating in diabetic patients**

Nika Grubiješić

Diabetes mellitus is defined as a group of chronic disorders involving the metabolism of carbohydrates, fats, and proteins, characterized by the fundamental feature of hyperglycaemia, resulting from an absolute or relative deficiency of the hormone insulin. Diabetes mellitus can be classified into four major groups: type 1 diabetes, type 2 diabetes, gestational diabetes, and other specific types of diabetes that arise as a consequence of other pathological processes. Common comorbidities associated with diabetes, among others, include eating disorders, such as bulimia nervosa. Bulimia nervosa is a disorder characterized by recurrent episodes of overeating. The disorder shares similarities with binge eating disorder (BED), but it differs in the fact that bulimia nervosa episodes of overeating are followed by behaviours such as vomiting, laxative use, emetic use, or diuretic use. The bulimic eating pattern has been shown to adversely affect glycaemic control. It is also worth noting that individuals with disordered eating patterns who have diabetes are at three times greater risk of developing diabetic retinopathy. The development of complications is also influenced by the presence of a disorder known as diabulimia, which refers to the practice of skipping or using smaller doses of insulin as a method of purging, leading to even more pronounced inadequate glycemic control. Understanding the association between bulimia nervosa and the onset and progression of diabetes is of utmost importance in planning therapy, which, in addition to pharmacological regulation of plasma glucose, must involve monitoring patients' eating patterns and, if necessary, providing psychiatric assistance.

**Keywords:** Type 1 diabetes mellitus, Type 2 diabetes mellitus, Bulimia nervosa

### 3.UVOD

Šećerna bolest se definira kao skupina kroničnih poremećaja metabolizma ugljikohidrata, masti i bjelančevina, čija je osnovna karakteristika pojava hiperglikemije. Incidencija bolesti je u porastu pogotovo u razvijenim zemljama te je trenutno u cijelome svijetu više od 350 milijuna oboljelih ljudi. Šećernu bolest se može podijeliti u 4 velike skupine: šećerna bolest tipa 1, šećerna bolest tipa 2, gestacijska šećerna bolest te druge specifične tipove šećerne bolesti nastale kao posljedice drugih patoloških procesa kao na primjer endokrinopatija uslijed kojih se luče hormoni antagonističkog djelovanja na inzulin.(1) Kriteriji za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti su razina glukoze u plazmi 2 sata nakon ingestije 75 grama glukoze ili bilo koja slučajno izmjerena vrijednosti glukoze u plazmi u odsustvu akutne bolesti iznad 11.1 mmol/l (200 mg/dl), razina glukoze u plazmi natašte iznad 7.0 mmol/l (126 mg/dl), razina glikiranog hemoglobina iznad 48 mmol/mol. Kod asimptomatskih pacijenata potrebna su 2 pozitivna dijagnostička testa te bi drugi trebao biti isti kao prvi kako bi se izbjegle zabune.(2)

Globalno su rastući zdravstveni problem i poremećaji hranjenja, čija je prevalencija znatno u porastu već neko vrijeme, a posebno nakon COVID19 pandemije.(3) U poremećaje hranjenja prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) ubrajamo bulimiju nervozu (BN), anoreksiju nervozu (AN) i poremećaj kompulzivnog prejedanja (4). Bulimija nervoza prati trend ostalih poremećaja hranjenja, čija učestalost raste u razvijenim zemljama, ponajviše među adolescentima. Opisuje se kao sindrom prežderavanja/praznjenja koji se sastoji od epizoda abnormalnog prežderavanja nakon čega slijedi indukcija povraćanja ili zlouporaba laksativa u cilju praznjenja organizma.(5)

Posebna vrsta poremećaja hranjenja karakterističnog za pojedince oboljele od šećerne bolesti tipa 1 je diabulimija u kojem pacijenti namjerno uzimaju nedovoljne količine inzulina ili preskaču doze istoga s ciljem gubitka na težini. (6)

Poremećaj hranjenja bulimija nervoza, kao komorbiditet metaboličkoj bolesti kao što je šećerna bolest, predstavlja ujedno i javnozdravstveni problem i problem u kliničkoj praksi te ga se ne smije zanemariti i potrebno je uložiti trud u istraživanje poveznice između dva navedena stanja. Prepoznavanje poremećaja hranjenja kod pojedinaca s dijagnozom šećerne bolesti važno je za uspješnije liječenje te kontrolu bolesti jer se pokazalo da se sinergističkim pristupom postižu bolji rezultati koji direktno utječu na bolju kvalitetu života pacijenata.(3) Ne smije se zaboraviti spoznaja da su šećerna bolest i poremećaji hranjenja bolesti koje su uzajamno povezane u svojoj pojavnosti te je prevalencija jedne usko povezana s prevalencijom druge, što potencijalno upućuje na zajednički patofiziološki mehanizam nastanka i dijeljenje istih faktora rizika. Utjecajem na njih možemo izvršiti intervenciju na oba stanja.(7)

Cilj je ovog rada pregledom literature uvidjeti povezanost između bulimičnog obrasca hranjenja i šećerne bolesti tipa 1 i tipa 2, odnosno utvrditi predstavlja li dijagnoza poremećaja hranjenja u anamnezi pacijenta rizik za razvoj poremećaja metabolizma glukoze te kako ona utječe na težinu kliničke slike šećerne bolesti. Osnovu ovoga rada čine dosadašnja saznanja o utjecaju bulimičnog obrasca hranjenja na nastanak i razvoj šećerne bolesti tipa 1 i 2 te utjecaj šećerne bolesti tipa 1 i 2 na razvitak poremećaja hranjenja.

## 4.ŠEĆERNA BOLEST

### 4.1 EPIDEMIOLOGIJA U REPUBLICI HRVATSKOJ

Prema podacima iz Nacionalnog registra osoba sa šećernom bolešću (CroDiab-a) za 2022. godinu i Centralnog zdravstvenog informacijskog sustava (CEZIH-a), u Republici Hrvatskoj registrirano je 388.213 osoba s dijagnozom šećerne bolesti. Od navedenih 388.213 oboljelih 58.050 je novoprijavljeneih slučajeva, što je manja brojka u odnosu na prijašnje godine (2019: 96.349, 2020: 81.114, 2021: 60.364). Navedeni pad ne mora nužno značiti i manju pojavnost bolesti, već može biti posljedica lošije provođenog skrininga za vrijeme epidemije COVID-om 19. Vjerojatno gotovo 50 % bolesnika nije otkriveno te se procjenjuje da je broj osoba s dijabetesom u Hrvatskoj veći od 534.000. U Republici Hrvatskoj u dobnoj skupini od 20 godina do 79 godina prevalencija šećerne bolesti iznosi 6,97 %. Uz visoku prevalenciju šećerne bolesti, javlja se trend porasta šećerne bolesti tipa 2, koji se tipično javlja kod odraslih, ali sve češće i kod djece i adolescenata. Samo 53 % pacijenata s dijagnosticiranom šećernom bolesti postiže zadovoljavajuće ciljeve liječenja ( $HbA1c \leq 7\%$ ), što predstavlja velik rizik za daljnji razvoj kroničnih komplikacija bolesti. Brojčane vrijednosti praćenih podataka koji predstavljaju faktore rizika za razvoj makrovaskularnih komplikacija kod osoba s dijabetesom bile su prema CroDiab registru su: ITM  $30,22 \pm 5,42\text{kg/m}^2$ , sistolički krvni tlak:  $133 \pm 13,35$  mmHg, dijastolički krvni tlak:  $79 \pm 7,5$  mmHg, ukupni kolesterol:  $4,97 \pm 1,63$  mmol/l, HDL – kolesterol:  $1,31 \pm 0,35$  mmol/l, LDL – kolesterol:  $2,82 \pm 1,63$  mmol/l, trigliceridi:  $2,26 \pm 2,71$  mmol/l, a 16,04 % bolesnika bili su pušači.(8)

## 4.2 ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA

### 4.2.1 ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA ŠBT1

Šećerna bolest tipa 1 podtip je šećerne bolesti obilježen manjkom inzulina nastalog uslijed autoimunosne, T-memorijskim stanicama posredovane, destrukcije  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića.(9) Dinamika destrukcije nije linearna, već slijedi kinetički relapsirajuće-remisijski model prisutan i kod ostalih bolesti autoimunosne etiologije. Autoreaktivne T-stanice nastaju kao posljedica neadekvatne negativne selekcije autoreaktivnih T-stanic u timusu, koja se odvija u ranoj ontogenezi te nastaju Treg-ovi. Mallone i suradnici predlažu teoriju “benigne autoimunosni na stanice Langerhansovih otočića” kako bi objasnili prisutnost T-autoreaktivnih stanica i kod pojedinaca bez dijagnoze ŠBT1. U krvi su prisutna protutijela na specifične protein  $\beta$  stanica (AABs) koja se mogu podijeliti na šest kategorija: AABs na citoplazmu  $\beta$  stanica Langerhansovih otočića, AABs na inzulin, AABs na glutamat dekarboksilazu, AABs na otočni antigen tipa 2, AABs na protein tirozinazu i AABs na cink transporter. Protutijela nisu prisutna u predstadiju 1 bolesti, no pojavljuju se u predstadiju 2 te njihov broj raste s progresijom bolesti i u direktnoj je korelaciji s rizikom razvoja ŠBT1.(10) Oštećenje i insuficijencija  $\beta$ -stanica posljedica je interakcije genetskih, epigenetskih i okolišnih čimbenika. Genetski faktori za razvoj ŠBT1 su: haplotipovi visokog rizika DR4-DQ8 i DR3-DRQ2, SNP-ovi vezani uz upalne mehanizme, imunitet i apoptozu, gen CTLA4 zadužen za down regulaciju citotoksičnih T- stanica, KIR geni koji kodiraju receptore na površini natural killer stanica ,imunomodulatorni citokinini IL-4 i IL-13, pojedinica  $\alpha$ -receptora za IL-2 koji je uključen u regulaciju Tregova. Treba napomenuti da 90 % pojedinaca sa ŠBT1 nema srodnika u prvom koljenu s istom dijagnozom te da je konkordancija pojavnosti kod homozigotnih blizanaca samo 27 %, što upućuje na važnost okolišnih faktora u patogenezi bolesti.(10) Patrick G Gavin i suradnici u preglednom radu navode kao bitan novootkriven okolišni faktor mikrobiom

probavnog sustava koji u slučaju disbalansa uzrokovanog promjenama u prehrani ili infekcijama stvara predispoziciju za razvoj autoimunskih i upalnih poremećaja kod genetski podložnih pojedinaca.(11) Ostali potencijalni okolišni čimbenici su: izostanak dojenja, manjak vitamina D, manjak omega 3 MK u prehrani, zaraza enterovirusom, pogotovo coxackievirusom tipa B, rubeolom, citomegalovirusom,retrovirusom i Epstein-Barr virusom.(10)

#### **4.2.2 ETIOLOGIJA I PATOFIZIOLOGIJA ŠBT2**

Šećerna bolest tip 2 (ŠBT2) podtip je šećerne bolesti obilježen inzulinskom rezistencijom s posljedičnim smanjenim utokom glukoze u stanice perifernih tkiva, neprimjerenim oslobađanjem glukoze iz jetre te oštećenom sekretornom funkcijom  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića gušterače. Organi uključeni u razvoj ŠBT2 su gušterača, jetra, skeletni mišići, bubrezi, mozak, tanko crijevo i masno tkivo. Nemogućnost na inzulin osjetljivih tkiva da adekvatno reagiraju na inzulinski podražaj na samom početku bolesti rezultira pojačanim lučenjem inzulina s ciljem održavanja euglikemičnog stanja. Međutim, kod podložnih pojedinaca,  $\beta$ -stanice gušterače nisu u stanju ispuniti povećane potrebe za inzulinom, što dovodi do razvoja hiperglikemije uslijed relativnog nedostatka inzulina. Uz to, treba napomenuti da izostaje odgovarajuća supresija lučenja glukagona.(9) Važnu ulogu u patofiziologiji ŠBT2 ima i disfunkcija  $\alpha$ -stanica i hormona inkretina, koji sudjeluje u fiziološkoj regulaciji homeostaze glukoze. Poticaj za izlučivanje inkretina, kao što su GLP-1 i GIP, prisutnost je hrane u probavnom traktu te djelovanjem inkretina dolazi do izlučivanja inzulina i inhibicije lučenja glukagona i glukoneogeneze u jetri. Navedeni hormoni smanjuju apetit i usporavaju pražnjenje želuca. Bubrezi sudjeluju u regulaciji razine glukoze procesom glukoneogeneze te iskorištavanjem i reapsorpcijom glukoze pomoću suprijenosnika natrija i glukoze (SGLT-1 I SGLT-2). Reapsorpcija glukoze u bubregu povećava se dok se ne premaši bubrežni prag za

glukozu (10 mmol/L) te tada dolazi do glikozurije. Spomenuti prag povišen je kod osoba koje boluju od ŠBT2 zbog povećane ekspresije SGLT-proteina na membranama bubrežnih tubula.(12)

Inzulinska rezistencija i oštećenje  $\beta$ -stanica Langerhansovih otočića nastaje zbog interakcije genetskih, metaboličkih i okolišnih čimbenika.

Značaj genetskih faktora za razvoj ŠBT2 naglašen je kada se uočila visoka konkordantnost pojave ŠBT2 među monozigotnim blizancima, što je dokumentirano u nekim istraživanjima s impresivnom stopom od čak 100 %. Cjelogenomska istraživanja identificirala su preko 70 gena zaduženih za razvoj ŠBT2, a većina navedenih gena zadužena je za funkciju  $\beta$ -stanica ili regulaciju staničnog ciklusa. Varijacije TCF7L2 gena dokazano imaju velik utjecaj na razvoj bolesti te 10 % populacije koji ima 2 kopije visokorizične varijante navedenog gena ima dva puta veću šansu za razvoj bolesti.(13) Primjer varijacije gena visokog rizika koji jako utječe na klinički ishod je TBC1D4 homozigotna varijanta koja dovodi do inzulinske rezistencije u mišićima te ti pojedinci imaju 10 puta veću šansu razvoja ŠBT2. (14)

Kao bitan okolišni čimbenik navodi se pretilost ( $ITM \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) te je utjecaj adipocita na razvoj ŠBT2 eksperimentalno dokazan. Intraabdominalno centralno masno tkivo predstavlja metabolički aktivno tkivo koje izlučuje značajne količine slobodnih masnih kiselina (SMK). SMK dovode do razvoja inzulinske rezistencije putem kompeticije s glukozom kao primarnim supstratom za oksidaciju u perifernim tkivima, uključujući mišiće. Masno tkivo je hormonalno aktivno tkivo koje luči peptide adipokine, koji svoje djelovanje ostvaruju vežući se za receptore preko kojih utječu na osjetljivost tkiva na inzulin. Uslijed dreniranja venske krvi iz masnog tkiva centralnog dijela tijela preko portalne vene u jetru ostvaruje se izrazit učinak na glukoneogeneze i lipidni metabolizam u hepatocitima. (15)

Fizička aktivnost također je bitan faktor u patogenezi ŠBT2, a neaktivnost je povezana s down regulacijom inzulinske osjetljivih kinaza te promovira akumulaciju SMK u skeletnim mišićima. Pojedinci koji žive sedentarnim životom zato su podložniji razvitku ŠBT2 od onih koji žive aktivnim životom. Fizička aktivnost povećava unos glukoze neovisan o inzulinu u mišiće za čak 40 %, smanjujući pritisak na  $\beta$ -stanice da proizvode inzulin. Fizičkom aktivnošću također se putem kontrakcije skletenih mišića povećava protok krvi kroz mišiće, što poboljšava preuzimanje glukoze iz plazme.(16)

Ostali su faktori rizika neadekvatna dijeta, starija životna dob i etnička pripadnost.

Obrasci hranjenja kao što su prejedanje, koje je prisutno i u poremećaju bulimije nervoze, te visok ITM povećavaju i do 10 puta razvoj ŠBT2. Visokokalorična zapadnjačka dijeta koja sadrži puno masti i ugljikohidrata dovodi do povećanja broja kisikovih radikala, što je također faktor rizika.

Prevalencija ŠBT2 raste s dobi, što se može vidjeti u istraživanju u UK, gdje je u dobnoj skupini od 65 godina 10 % ljudi imalo ŠBT2 te je 70 % svih slučajeva bolesti bilo u dobnoj skupini iznad 50 godina. (2)

Japanci, Hispanoamerikanci i domoroci američkih plemena zbog svoje etničke pripadnosti također sa sobom nose veći rizik za razvoja ŠBT2. Prevalencija kod populacije američkih domorodaca je 33 % uslijed interakcije brojnih faktora rizika kao što su viši ITM, niži socio-ekonomski status, smanjena fizička aktivnost, veća učestalost pušenja, veća inzulinska rezistencija i udio centralnog te visceralnog masnog tkiva.(17)



## **4.3 KLINIČKA SLIKA**

### **4.3.1 KLINIČKA ŠBT1**

Bolest se klinički očituje naglo kada je više od 90 %  $\beta$ -stanica uništeno, trijasom simptoma: poliurijom, polifagijom i polidipsijom. Najčešće se očituje kod djece i mladih do 20 godina. Kod jedne trećine je primarna manifestacija bolesti životno ugrožavajuća komplikacija kao što je teška dijabetička ketoacidoza, koja se prezentira diurezom, dehidracijom te ketonemijom i ketonurijom.(1)

### **4.3.2 KLINIČKA SLIKA ŠBT2**

Kod pacijenata s ŠBT2 nastanak relativnog manjka inzulina se događa sporo tijekom duljeg vremenskog perioda. Najčešće se manifestira kod bolesnika starijih od 40 godina koji su pretili.(1) Čak i izrazito male doze inzulina mogu inhibirati lipolizu i održati unos glukoze u mišiće. Iz navedenog razloga lipoliza i proteoliza nisu u potpunosti dezinhbirane te su gubitak na težini i dijabetička ketoacidoza rijetke pojave. Hiperglikemija se razvija sporom dinamikom tijekom nekoliko godina pa mnogo slučajeva ostaje nedijagnosticirano.(18) Prilikom postavljanja dijagnoze mnogi pacijenti su asimptomatski ili u anamnezi navode duge periode umora, sa ili bez osmotskih simptoma kao što su poliurija i polidipsija. Uslijed pogoršanja homeostaze glukoze pacijenti će žudjeti za većim količinama šećera te će konzumirati velike količine slatkih pića kako bi utažili žeđ.(19) Iako je DKA rijetka manifestacija ŠBT2 se u općoj populaciji vrlo često javlja u populaciji Afroamerikanaca, a naveden fenomen naziva se “ketozi sklon dijabetes” ili “Flatbushov sindrom”. Interkurentne bolesti, na primjer infekcije, povećavaju produkciju hormona stresa kao što su kortizol, hormon rasta i kateholamini, koji su antagonisti inzulinskog djelovanja, te precipitiraju akutne egzacerbacije inzulinske rezistencije i inzulinskog deficita, dovodeći do teške hiperglikemije i dehidracije. Stanja kao

što su hipertenzija, dislipidemija, nealkoholna masna jetra te sindrom policističnih jajnika kod žena zajedno sa ŠBT2 često se pojavljuju zajedno.(2)

## **4.4 KOMPLIKACIJE**

### **4.4.1 KOMPLIKACIJE ŠBT1**

Hipoglikemija i dijabetička ketoacidoza akutne su životno ugrožavajuće komplikacije kod osoba koje boluju od ŠBT1. Stanja izrazite hipoglikemije u kojima je za zbrinjavanje potrebna pomoć druge osobe javljaju se s učestalosti od 16-20 po 100 OG, a stanja hipoglikemije koje dovode do napadaja javljaju se s učestalosti od 2-8 po 100 OG. Važno je napomenuti da je jedan od simptoma hipoglikemije pojačana glad koja može rezultirati većim kalorijskim unosom, ali koja nema izravne veze s poremećajima hranjenja. Komplikacija koja se javlja zbog rekurentnih stanja hipoglikemije je razvitak nesvjesnosti na hipoglikemiju uslijed smanjivanja praga koncentracije glukoze, koja dovodi do pokretanja mehanizama s ciljem povratka u euglikemično stanje.(20) Stanja hipoglikemije povezana su s nepovoljnim učincima na kognitivnu funkciju te 4-10 % smrti povezanih s ŠBT1.

Dijabetička ketoacidoza javlja se s učestalosti od 1-10 po 100 OG u pedijatrijskoj populaciji s dijagnostičkim ŠBT1 te obuhvaća 13-19 % smrti povezanih s ŠBT1.(21) Najčešće su mikrovaskularne komplikacije retinopatija, neuropatija i nefropatija, no mogu biti zahvaćene kognitivne funkcije, srce i drugi organi. Incidencija navedenih komplikacija najviše ovisi o kontroli hiperglikemije. Makrovaskularne komplikacije su ateroskleroza i tromboza krvnih žila srca, perifernih arterija i mozga. Od ostalih komplikacija valja napomenuti akutne i kronične neurokognitivne promjene kao što su smanjenje kognitivne funkcije s nepovoljnim učinkom na psihomotornu brzinu, kognitivnu fleksibilnost, pažnju i vizualnu percepciju. Bitna neorganska komplikacija koja također može imati nepovoljan učinak na kontrolu glikemije pad

je u kvaliteti života uslijed dijagnoze ŠBT1 koja zahvaća kako bolesnog pojedinca tako i njegovu najbližu okolinu. Kod svih bolesnika s tipom 1 šećerne bolesti treba se izvršiti probir na dijabetične komplikacije 5 godina nakon postavljanja dijagnoze.(22)

#### **4.4.2 KOMPLIKACIJE ŠBT2**

Komplikacije ŠBT2 mogu se podijeliti na akutne i kronične te su posljedica poremećaja homeostaze glukoze koja dovodi do stanja hiperglikemije.

Za razliku od ŠBT1, gdje je DKA češća akutna komplikacija, kod ŠBT2 se češće javlja hiperosmolalna koma bez ketoacidoze jer, kako je već spomenuto, u ŠBT2 postoji dovoljno endogenog inzulina da spriječi lipolizu, ali nedovoljno da omogući iskorištavanje glukoze u stanicama. Narušena osmotska ravnoteža može proći asimptomatski, ali može dovesti i do oštećenja funkcije središnjeg živčanog sustava te razvoja komatoznog stanja. U slučaju daljnjeg pada razina inzulina može se razviti i dijabetička ketoacidoza.(23)

Sljedeća akutna komplikacija koju je važno spomenuti je hipoglikemija, odnosno smanjena koncentracija glukoze u plazmi. U kontekstu šećerne bolesti najvažniji je uzrok hipoglikemije onaj ijetrogene etiologije izazavane primjenom inzulina ili oralnih hipoglikemizantnih lijekova. Klinička slika ovisi o koncentraciji glukoze i o brzini njezina nastanka. Opći simptomi počinju se javljati pri razinama glukoze oko 3,3 mmol/L (60 mg/dl), dok je prag moždanih simptoma oko 2,8 mmol/L (50 mg/dl). Autonomni odgovor na hipoglikemiju dovodi do znojenja, mučnine, razdražljivosti, drhtanja, palpitacija, osjećaj gladi i parestezija. Kao i kod ŠBT1, osjećaj gladi tijekom hipoglikemije može dovesti do povećanog unosa kalorija, no navedeno ne ulazi u definiciju patoloških obrazaca hranjenja. Moždani simptomi nedostatka glukoze prezentiraju se glavoboljom, dvoslikama, smetenošću, otežanim govorom, konvulzijama i komom.(9)

Hiperglikemija kod slabo regulirane šećerne bolesti uzrokuje pojačanu glikaciju bjelančevina i degenerativne promjene te pokreće sintezu sorbitola. Oba sporedna biokemijska puta sudjeluju u patogenezi kroničnih kliničkih poremećaja u šećernoj bolesti. Za komplikacije šećerne bolesti zadužena su 3 mehanizma: neenzimska glikolizacija proteina, aktivacija protein kinaze-C i unutarstanična hiperglikemija s poremećenim metabolizmom poliola. Dugoročne komplikacije koje su posljedica navedenih mehanizama uključuju dijabetičku bolest velikih krvnih žila u vidu ubrzane ateroskleroze koja rezultira infarktom miokarda i gangrenom potkoljenice i stopala, dijabetičku nefropatiju koja zahvaća glomerule, to jest bazalnu membranu, mezangij, krvne žile bubrega, papile, dijabetičku retinopatiju, središnju i perifernu dijabetičku neuropatiju.(1) Na svim bolesnicima s tipom 2 šećerne bolesti treba se izvršiti probir na dijabetične komplikacije odmah kod postavljanja dijagnoze.(24)

## 4.5 DIJAGNOZA

Dijagnoza šećerne bolesti postavlja se testovima mjerenja glukoze u plazmi natašte (FPG), mjerenja glukoze u testu opterećenja glukozom (OGTT), prigodnog mjerenja glukoze u plazmi te mjerenja koncentracije glikiranog hemoglobina u plazmi (HbA<sub>1c</sub>).

FPG se mjeri u venskoj plazmi nakon 8-12 sati gladovanja. Koncentracija glukoze manja je u venskoj krvi nego u arterijskoj. Koncentracija glukoze iz pune krvi manja je nego iz plazme jer eritrociti sadrže relativno malo glukoze. Za dijagnostičke testove najpouzdanije su vrijednosti koncentracija iz venske plazme.

OGTT je test za kojeg je potrebna priprema pacijenta u obliku gladovanja večer prije provođenja testa u trajanju od najmanje 8 sati, neograničena konzumacija ugljikohidrata 3 dana prije pretrage, odmor u trajanju od 30 minuta te sjedenje tijekom trajanja čitavog testa bez pušenja. Test započinje jutarnjim vađenjem ispitanikove krvi s ciljem određivanja FPG. Zatim se ispitaniku da oralna otopina 75 grama glukoze te se vađenje krvi ponovi nakon 2 sata. Ovaj test služi za razlikovanje među osobama s normalnom tolerancijom glukoze, predijabetesom i manifestnim dijabetesom. OGTT je osjetljiviji za otkrivanje šećerne bolesti i oštećene tolerancije glukoze, ali je skuplji, složeniji i manje reproducibilan nego FPG pa se rutinski rijetko primjenjuje, osim u obradi gestacijskog DM ili u istraživačke svrhe.

Prigodna vrijednost glukoze >11,1 mmol/L (200 mg/dl) smatra se dijagnostičkom, ali na vrijednosti utječu nedavni obroci i prisustvo akutnih bolesti pa je nalaz dobro provjeriti.(25)

HbA<sub>1c</sub> pruža točnu i objektivnu procjenu metaboličke kontrole šećerne bolesti. Pretraga se radi svaka 3 mjeseca, koliki je približni prosječan životni vijek eritrocita. Medicinska stanja koja mogu utjecati na točnost rezultata pretrage uključuju anemije, trudnoće, uremiju te

hemoglobinopatije. Valja napomenuti da je kod pacijenata sa ŠBT1 manje osjetljiva pretraga za postavljanja same dijagnoze zbog brze progresije razvoja disglukemije. (2)

Tablica 1: Dijagnostički kriteriji za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti, odrednice predijabetesa te normalne razine navedenih parametara, prema podacima Američkog udruženja za dijabetes (ADA)(26)

| DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI ŠEĆERNE BOLESTI I OŠTEĆENE GLUKOREGULACIJE |                          |                                 |                           |
|--|--------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| PRETRAGA   | NORMALNA                 | PREDIJABETES                    | DIJABETES                 |
| FPG  | <5,6 mmol/L (<100 mg/dl) | 5,6-6,9 mmol/L (100-125 mg/dl)  | ≥ 7,0 mmol/L (≥126 mg/dl) |
| OGTT, glukoza u plazmi nakon 2 sata                                | <7,7 mmol/L (<140 mg/dl) | 7,7-11,0 mmol/L (140-199 mg/dl) | ≥11,1 mmol/L (≥200 mg/dl) |
| Prigodno mjerenje glukoze u plazmi                                 |                          |                                 | ≥11,1 mmol/L (≥200 mg/dl) |
| HbA1c  | < 5,7% (< 39 mmol/ L)    | 5,7-6,4% (39-47 mmol/mol)       | ≥ 6,5 % (≥ 48 mmol/mol)   |

Za postavljanje dijagnoze šećerne bolesti mora biti zadovoljen barem jedan od četiriju kriterija iz tablice 1. U odsutnosti simptoma abnormalni glikemični status mora biti prisutan u najmanje dva mjerenja.

Osobama s visokim rizikom za razvoj ŠB, kao što su braća, sestre i djeca osoba s ŠBT1, mogu se odrediti titri ranije spomenutih autoprotutijela, koja prethode kliničkim znacima bolesti. S obzirom na to da za takve osobe ne postoje empirijski utemeljene preventivne metode, ove probirne pretrage sužene su na područje istraživačkih projekata.(22)

## 5. Bulimija nervoza

BN je poremećaj obilježen ponavljajućim epizodama prejedanja. Poremećaj ima sličnosti s poremećajem kompulzivnog prejedanja (BED), ali se razlikuje po tome što su u BN-u epizode prejedanja praćene povraćanjem, uporabom laksativa, emetika ili diuretika.(27) Najčešće prisutni komorbiditeti kod pojedinaca koji boluju od bulimije nervoze oni su psihijatrijskog karaktera, pretilost, dijabetes i metabolički sindrom. Prema saznanjima Yu Z. i suradnika, faktori rizika za razvoj poremećaja hranjenja uključuju nisko samopouzdanje, depresivni poremećaj, osjećaj gubitka kontrole, osjećaj bezvrijednosti, zbunjenost u vezi vlastitog identiteta, nemogućnost nošenja s emocijama i perfekcionizam. Od bioloških faktora valja spomenuti utjecaj gena, hormona, neurotransmitera, kao što su serotonin, norepinefrin, kortizol, neuropeptid Y, kolekistokinin, GABA- $\beta$  i mikrobiom probavnog sustava. (3)

Prema podacima iz sistematskog preglednog rada Galmiche M. i suradnika prevalencija poremećaja hranjenja je u porastu s 3,5 % u razdoblju od 2000. do 2006. godine na 7,8 % za razdoblje od 2013. do 2018. godine. Cjeloživotna prevalencija za BN varirala je od 0,3 % do 4,6 % kod žena i od 0,1 % do 1,3 % kod muškaraca.(28) 85 % oboljelih od BN bulimični obrazac hranjenja je razvilo prije 24. godine života.(29) Srednja dob početka bolesti za bulimiju nervozu je 18 godina, pri čemu je kod žena zabilježena dva do tri puta veća prevalencija.(30)

Velik skok u pojavnosti poremećaja hranjenja općenito, pa tako i bulimije nervoze, zabilježen je za vrijeme pandemije COVID-19. J. Devoe i suradnici navode da je stopa prijema u bolnice zbog stanja vezanih uz poremećaje hranjenja porasla u periodu od 2018. do 2021. godine s 10 % na 20 %. Navedeni fenomen posljedica je socijalne izolacije, promjena u do tada ustaljenoj dnevnoj rutini, smanjenom broju odlazaka psihijatru, anksioznosti, stresu i emocionalnom prejedanju.(31)



Dijagnoza bulimije nervoze postavlja se na temelju smjernica napisanih u petom izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika mentalnih poremećaja (DSM-V) i prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti i srodnih zdravstvenih stanja (MKB-11/ICD-11). Razlika je u dvije spomenute klasifikacije u vremenu trajanja poremećaja koje te klasifikacije zahtjevaju za uspostavu dijagnoze. DSM-V smjernice su striktnije i zahtijevaju trajanje od tri mjeseca barem jednom tjedno, dok ICD-11 smjernice prihvaćaju i trajanje od jednog mjeseca barem jednom tjedno.(4,32)

Prema petom izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika mentalnih poremećaja (DSM-V) kriteriji za dijagnozu BN uključuju:

1. Ponavljajuće epizode prejedanja, odnosno unos hrane veći od prosjeka u razdoblju od 2 sata ili kraće, praćen osjećajem gubitka kontrole
2. Ponavljajuće epizode neprimjerenog kompenzatornog ponašanja u cilju sprječavanja dobitka na težini, kao što su povraćanje, upotreba laksativa, izgladnjivanje, pretjerano vježbanje
3. Epizode se javljaju u prosjeku jednom tjedno barem tri mjeseca
4. Oblik tijela i tjelesna težina utječu na vlastitu samoprocjenu
5. Navedena ponašanja se ne događaju isključivo s epizodama anoreksije nervoze(32)

Opći znakovi i simptomi bulimije nervoze su vrtoglavica, palpitacija, suha koža. Mogu biti prisutni simptomi vezani uz gastrointestinalni sustav, kao što su faringealna iritacija, hematohezijska, teškoće gutanja, nadutost, flatulencija, konstipacija, opstipacija i gastroezofagealni refluks. Simptomi vezani uz reproduktivni sustav su amenoreja i metroragija. Prilikom fizikalnog pregleda mogu se naći bilateralno uvećane parotide, oštećenje zubiju, Russellov znak, kutane manifestacije, bradikardija, tahikardija, hipotermija, hipotenzija i edemi.(27)

Bulimični obrasci hranjenja mogu dovesti do brojnih komplikacija, a samo su neki od njih pretilost, ŠBT1, ŠBT2, hipertenzija, visoke razine kolesterola, srčane bolesti, bolesti žučnog mjehura.

Iako je rana detekcija s ciljem prevencije razvoja težih i rezistentijih bulimičnih obrazaca hranjena najpoželjnija, teško ju je ostvariti jer samo 50 % ljudi koji razvije ED dolazi potražiti pomoć.(3)

## **5.1 Liječenje bulimije nervoze**

Liječenje bulimije nervoze sastoji se od interdisciplinarnog pristupa koji kombinira upotrebu psihoterapije, farmakoterapije i promjene životnih navika s cilje postizanja najboljih rezultata.

Vrste psihoterapije koje se koriste su kognitivno-bihevioralna psihoterapija, interpersonalna psihoterapija koja uključuje članove obitelji. Kognitivno-bihevioralna psihoterapija funkcionira na način da se identificiraju nezdrava, negativna mišljenja i ponašanja, u ovom slučaju u vezi izgleda vlastita tijela i težine, te da se ona zamjene s zdravim i pozitivnim obrascima. Ponašanja na koja se stavlja naglasak prilikom provođenja KBT-a su: prehrabene navike kao što su prejedanje i kompenzatorno pražnjenje, preokupacije mislima o hrani i konzumaciji iste, ponavljajuće provjeravanje tjelesnog oblika i težine. Postoji i novi unaprijeđeni oblik KBT-a koji je razvijen specifično za liječenje poremećaja hranjenja te se temelji na konkretnim teorijskim modelima psihološkog i bihevioralnog mehanizma koji predstavlja osnovu poremećaja i održava ga.(33) Interpersonalna psihoterapija, koja se bavi problemima u bliskim odnosima pacijenata te pomaže u radu na komunikaciji i vještinama rješavanja istih, se pokazala uspješna u liječenju bulimije nervoze, no za postizanje učinka je potrebno 8 do 12 mjeseci duže nego kod primjene KBT-a. Psihoterapija koja uključuje u proces obitelj pacijenta pogodna je za liječenje bulimije nervoze kod adolescenata jer pomaže i

roditeljima da shvate stanje u kojem se njihovo dijete nalazi te ih educira kako najbolje pomoći.(34)

Od farmakoloških opcija za liječenje simptoma bulimije nervoze odobren je jedino fluoksetin (Prozac) koji pripada grupi lijekova selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) koji su se pokazali korisnima i u liječenju pacijenata koji nisu imali depresivne epizode. Fluoksetin svoj učinak ostvaruje reguliranjem razine serotonina u mozgu, što može poboljšati raspoloženje, smanjiti epizode prejedanja te smanjiti potrebu za induciranjem povraćanja. Najbolje rezultate u liječenju bulimičnih obrazaca hranjenja pokazale su vrlo visoke doze fluoksetina (60 mg/dan).(35) Primjena navedene doze lijeka smanjuje broj epizoda prejedanja za 67%, a broj epizoda povraćanja za 56%.(36) Romano S. i suradnici su proveli istraživanje u kojem se uspoređivalo djelovanje fluoksetina u odnosu na placebo pri dugoročnoj primjeni u liječenju bulimije nervoze, u trajanju od 52 tjedna. Dokazano je da su osobe koje su primale placebo doživjele relaps u 37% slučajeva, dok su osobe na terapiji fluoksetinom isti imale u samo 19% slučajeva .(37)

Njegova primjena povezana je uz mali broj nuspojava, kao što su insomnija i anksioznost, što ga čini sigurnim za upotrebu. (35)

U svrhu pomoći pacijentima da uspostave zdrave prehrambene navike uspješnom se pokazala implementacija prehrambene edukacije, to jest nutricionističkog savjetovanja koja se provodi u suradnji s pacijentom gdje se osmišlja zdravi plan prehrane s kojim se nastoje izbjeći faze prejedanja i kompenzatornog pražnjenja te uspostaviti adekvatnu prehranu. Redoviti obroci i izbjegavanje striktnih restrikcija u dijeti pojedinca su neophodni za uspješno liječenje bulimije nervoze.

Iako se kombinirana terapija pokazala uspješnom, relapsi u situacijama stresa su česta pojava te se u tim slučajevima treba posavjetovati sa svojim primarnim liječnikom ili psihijatrom.

Inkorporacija pozitivnih mehanizama nošenja sa poremećajima u prehrani, rad na pozitivnom odnosu prema hrani i zdravo nošenje sa životnim stresorima može spriječiti relapse.(34)

## 6. Šećerna bolest tipa 2 i bulimija nervoza

Provođenje dijabetičke dijeta, odnosno nutritivna terapija je jedna od temeljnih mjera liječenja ŠBT2. (12) Međutim, relativno se malo pažnje pridaje poremećenim obrascima hranjenja kod ovih pacijenata.

Kohortno istraživanje koje su proveli Raevuori A. i suradnici navodi da je cjeloživotna prevalencija ŠBT2 kod ispitanika liječenih od BN, BED i AN 5,2 %, dok je u skupini ispitanika bez navedenih poremećaja hranjenja 1,7 %. Na kraju istraživanja 4,4 % ispitanika s bulimičnim obrascima hranjenja je razvilo ŠBT2. Promatrani su pacijenti s dijagnosticiranim ED-om prije i nakon početka liječenja istog te je dokazano da je rizik razvoja ŠBT2 prije početka liječenja bio pet puta veći nego u kontrolnoj skupini, dok je na kraju studije, nakon provođenja liječenja, rizik bio dva puta veći.(38) Navedeno shvaćanje da postojanje poremećaja hranjenja u anamnezi predstavlja faktor rizika za razvoj ŠBT2 potvrđuje i rezultat istraživanja koje su proveli De Young P. i suradnici, koji su najjaču povezanost dokazali između bulimičnog obrasca hranjenja i poremećaja prejedanja.(39) Uzajamnost utjecaja ŠBT2 i ED na međusobnu pojavnost potvrđuje rezultat istraživanja koje su proveli Kenardy J. i suradnici, koji navode da 10-40 % pacijenata sa ŠBT2 razvije ED za vrijeme svoga života.(40)Velika većina pacijenata s bulimičnim obrascima hranjenja bili su normalne tjelesne težine, s indeksom tjelesne mase između 18,5 i 24,9.(38)

Kao direktnu posljedicu bulimičnog obrasca ponašanja, odnosno prejedanja, pražnjenja, izgladnjivanja i fluktuacije tjelesne težine, uz poremećaje hranjenja vežemo i somatske komorbiditete kao što je razvoj ŠBT2. Mehanizam razvoja istog pripisujemo utjecaju gena, okoliša, kalorijskog unosa, autoimunosne dijateze i upalnih događanja.(38)

Genetički faktori igraju ulogu u razvitku kako ED-a tako i ŠBT2. Navodi se da nasljedni, u ranoj dobi nastali poremećaji u metabolizmu glukoze, dovode do razvoja poremećaja hranjenja u predisponiranih pojedinaca, što nas upućuje na to da je navedeno posljedica metaboličkog programiranja na koje ne utječu samo geni, već i okoliš putem prenatalne malnutricije, ali i prekomjerne nutriticije. Istaknuto saznanje povezuje patofiziološki mehanizam nastanka ED-A i ŠBT2 pojašnjavajući da je ishodište oba u disregulaciji metabolizma glukoze.(41)

Široko je prihvaćena i autoimunostna hipoteza, gdje se kao primjer navodi LADA (latent autoimmune diabetes in adults) u kojem su pronađena autoprotutijela koja se razlikuju od onih nađenih kod pojedinaca s ŠBT1, ali također s vremenom dovode do uništenja  $\beta$ -Langerhansovih stanica te posljedično potrebe za bržim prelaskom s oralnih antidijabetika na inzulinsku terapiju .(42)

Uzajamna povezanost među ŠBT2, bulimičnih obrazaca hranjenja i psihijatrijskih komorbiditeta kao što je depresija dokazana je u istraživanju koje su proveli de Jonge p. i suradnici. U svojem istraživanju kao sveobuhvatni mehanizam nastanka za navedena stanja predlažu niske razine HDL-kolesterola i smanjenu funkcionalnost neurotransmitera serotonina.(39)

Kod pacijenata sa BN zabilježena je i povećana prevalencija pojavnosti gestacijskog dijabetesa i sindroma policističnih jajnika što dodatno potvrđuje vulnerabilnost navedene skupine pacijenata da razviju ŠBT2.(43)(44)

Usljed primjene bulimičnog obrasca hranjenja dolazi do brzih promjena razina glukoze, upalnog stresa te poremećene funkcije medijatora s ishodištem u probavnom sustavu, što sve dovodi do daljnjeg poremećaja u metabolizmu glukoze te na kraju izaziva šećernu bolest tipa 2 kod predisponiranih pojedinaca.(38) Također treba napomenuti mogućnost razvoja

komplikacija i loše kontrole glikemije uslijed namjernog neuzimanja oralnih antidijabetika kod pacijenata koji boluju od ŠBT2 i BN s ciljem gubitka na težini.(45)

## 7.Šećerna bolest tipa 1 i bulimija nervoza

Premda poremećaji hranjenja nisu direktno uključeni u patogenezu ŠBT1, oscilacije u unosu hrane mogu doprinijeti lošijoj kontroli bolesti, te povećanom riziku od razvoja komplikacija bolesti. Stoga se čini važno imati adekvatan uvid u obrasce hranjenja pacijenata s ŠBT1. Naime, presječnim istraživanjem koje su proveli Jones J. i suradnici, otkrivena je prevalencija poremećaja hranjenja od 10 % među oboljelima od ŠBT1 u usporedbi s kontrolnom skupinom nedijabetičara gdje je prevalencija iznosila 4 %.(46 ). Prevalencija ED-a ovisi i o dizajnu istraživanja te je zabilježen širok raspon prevalencije ED-a u populaciji dijabetičara od 10,1 % kod skupina gdje je korištena neprilagođena skala za dijagnozu ED-a, do 6,4 %, pri čemu je za pacijente s dijabetesom korištena adaptirana skala ED-a. Naveden podatak upućuje na važnost korištenja adekvatnih upitnika kod provođenja ispitivanja kako se ne bi preveličao postotak pojedinaca s poremećajem hranjenja.(47) Kohortno istraživanje koje su proveli Tate A. i suradnici govori nam da je prosječna dob pacijenta sa ED-ŠBT1 dijagnozom 26,2 godine, a indeks tjelesne mase 23,1 kg/m<sup>2</sup>, ali i ukazuje na mogućnost razvoja ED-a u populaciji neadolescenata i pretilih osoba.(7)

Retrospektivnim case-control istraživanjem koje su proveli Powers M. i suradnici otkriveno je da pacijenti s dijagnosticiranom ŠBT1 imaju veću učestalost poremećaja hranjenja u odnosu na kontrolnu skupinu ( $p < 0,05$ ). Prosječno vrijeme koje je prošlo između dijagnoze ŠBT1 i razvitka poremećaja hranjenja bilo je 10,2 godine. Potencijalna rizična ponašanja među pojedincima sklonim ED-u koja su direktna posljedica postojanja dijagnoze ŠBT1, i koja posljedično dovode do ponašanja kao što su prejedanje, povraćanje, neuzimanje inzulina, uključuju prekomjernu opterećenost i zabrinutost koja se hrana konzumira, kompulzivnu kvantifikaciju ugljikohidratnog udjela u svakom obroku i dobitak na težini nakon početka uzimanja inzulinske terapije.(48) Predloženi mehanizmi koje još treba dodatno istražiti, a



predstavljaju povezanost između dva navedena stanja uključuju posjedovanje FTO (fat mass and obesity associated) gena, visoku razinu nezadovoljstva vlastitim tijelom, emocionalnu labilnost, specifični neurološki krug uključen u mehanizam hedonističkog hranjenja, disregulaciju neuroendokrinog sustava, hormona i neurotransmitora kao što su serotonin, neuropeptid Y, leptin i grelin, mikrobiom želuca te utjecaj okoline u obliku stigme vezane za pretilost i utjecaja društvenih mreža na idealan oblik tijela.(3)

Bulimični obrazac hranjenja dokazano utječe na lošiju kontrolu glikemije. Dijabetičari kojima je naknadno dijagnosticiran poremećaj hranjenja imali su zamjetno više koncentracije glikiranog hemoglobina (9,4 %) u usporedbi sa skupinom bez poremećaja hranjenja (8,6 %). Također treba napomenuti raniju pojavnost komplikacija kod mladih dijabetičara ženskog spola s poremećenim obrascima hranjenja, koje imaju tri puta veću šansu razvoja dijabetičke retinopatije.(46) Ubrzan razvoj komplikacija proizlazi iz činjenice da velik broj ispitanica s bulimičnim obrascima hranjenja kao metodu pražnjenja koristi preskakanje ili smanjenje doza inzulina, što dovodi do još izraženije neadekvatne kontrole glikemije. Prema brojnim istraživanjima taj postotak se penje od 11 % kod pojedinaca bez ED-a sve do 42 % kod pojedinaca s ED-om. (49)

Ne smije se zanemariti ni nasljedna komponenta koja utječe na sklonosti pojedinca da razvije bulimične obrasce hranjenja i šećernu bolest tipa 1. Prevalencija poremećaja hranjenja povezana je s nasljednim faktorima u 40 % do 60 % slučajeva, što ukazuje na to da se prenosi u obiteljima i rezultira genetskom povezanošću. Veća pojavnost ED-a u obiteljima gdje netko od ukućana boluje od ŠBT1 može se pripisati i okolišnom utjecaju, to jest prenošenju opterećenosti prehranom s ukućana oboljelih od ŠBT1 na druge članove kućanstva, što može triggerirati razvoj bulimičnog obrasca hranjenja.(7)

## 7.1 Diabulimija

Diabulimija je pojam koji označava stanje namjerne administracije nedovoljne količine inzulina s ciljem gubitka na težini. Navedeno stanje najčešće se pojavljuje kod pojedinaca kojima je prije dijagnosticirana šećerna bolest tipa 1.(49) U vrijeme pisanja ovog rada diabulimija još nije priznata kao formalna dijagnoza, no rastuća saznanja o spomenutom stanju upućuju na važnost prepoznavanja i liječenja istog.(32) Prevalencija diabulimije prati trend ostalih poremećaja hranjenja te je najzastupljenija u skupini adolescenata i mladih odraslih osoba ženskog spola.(50) Prevalencija je u istraživanjima varirala ovisno o korištenoj metodologiji te je u istraživanju provedenom od strane Deiana V. i suradnika ,gdje je korišten upitnik DEPS-R (Diabetes Eating Problem Survey-Revised), evidentirana prevalencija diabulimije od 60,2 % među uzorkom ispitanika s dijagnosticiranom ŠBT1 u dobnoj skupini 13 do 55 godina.(51) Potencijalni okidači koji dovode do razvoja diabulimije kao poremećenog obrasca hranjenja uključuju viši indeks tjelesne mase, zabrinutost zbog vlastite težine i oblika tijela, poteškoće nošenja s kroničnom dijagnozom ŠBT1, utjecaj ŠBT1 na sliku o sebi i interakcije u obitelji.(49) Mehanizam koji omogućuje gubitak težine korištenjem metode administracije neadekvatne količine inzulina je namjerno izazivanje stanja hiperglikemije, koje dovodi do prelaska organizma na kataboličke reakcije i brzog gubitka kalorija kroz proces glikozurije.(6) Nedostatak inzulina uzrokuje lipolizu pohranjene masti, posredovanu aktivacijom enzima lipaze osjetljive na hormone i posljedično oslobađanje slobodnih masnih kiselina. Masne kiseline se u jetrenim stanicama nalaze u suvišku te aktiviraju karnitinski mehanizam prijenosa masnih kiselina u mitohondrije, gdje se odvija proces  $\beta$ -oksidacije MK te nastaju velike količine acetil koenzima A, čiji se suvišak kondenzacijom prevodi u acetat-octenu kiselinu, koja se otpušta u krv te se u slučaju manjka inzulina ne može iskoristiti u perifernim tkivima. Dio viška acetat-octene kiseline pretvara se u  $\beta$ -hidroskimaslačnu kiselinu

i aceton.(18) Nakupljanje navedenih spojeva, ketonskih tijela, dovodi do akutne i po život opasne komplikacije koja se naziva dijabetičkom ketoacidozom. Simptomi koji se pojavljuju nakon kratkotrajnog prakticiranja navedene metode su: izrazito visoke razine glukoze u krvi, povišena razina ketona, žeđ, poliurija, umor te kognitivni deficiti, na primjer manjak koncentracije. Kako osoba duže koristi neadekvatne doze inzulina nastaju sljedeći simptomi: gubitak na težini, izrazita dehidracija i povišene razine glikiranog hemoglobina. Produljeni periodi hiperglikemije mogu uzrokovati dugoročne posljedice od kojih treba napomenuti mikroangiopatije i makroangiopatije kao što su nefropatija, neuropatija, retinopatija i ubrzana ateroskleroza koja može dovesti do infarkta miokarda, moždanog udara i periferne arterijske bolesti.(52)Važnost prepoznavanja diabulimije kao poremećaja hranjenja vezanog uz ŠBT1 ističe i rezultat jedanaestogodišnje longitudinalne studije koja se bavila utjecajem restrikcije uzimanja inzulina na morbiditet i mortalitet kod žena s ŠBT1. Studija je dovela do saznanja da je rizik smrtnog ishoda kod istih bio 3,2 puta veći nego u ispitanica koje su uzimale odgovarajuće doze inzulina. Prosječna dob umrlih ispitanica s diabulimijom je bila 45 godina u odnosu na 58 godina. Razvoj kroničnih komplikacija (nefropatije i neuropatije) je bio češći, 25% u odnosu na 10% ( $p < 0.01$ ) za nefropatiju te 25% u odnosu na 12% ( $p < 0.05$ ) za neuropatiju. Kako bi se što prije prepoznao navedeni oblik poremećaja hranjenja te omogućila rana intervencija kojom bi se sprječili štetni učinci, predlaže se uvođenje procesa probira korištenjem upitnika.(53)

## 8. Multidisciplinarno liječenje

Pacijentima koji boluju od ŠBT1 dostupna je inzulinska terapija dobivena rekombinantnom DNA tehnologijom. Inicira se supkutano štrcaljkom od 1,5 do 3 ml koncentracije 100 i.j./ml. Na tržištu su dostupni inzulin ultrabrzog djelovanja (Humalog, Novorapid, Apidra, FIASP), inzulin brzog djelovanja (Humalin R, Actrapid), inzulin srednjedugog djelovanja (Humalin N, Insuman Baza), inzulin srednjedugog djelovanja s brzim učinkom (Humulin M3), inzulin srednjedugog djelovanja s ultrabrzim početkom (Humalog mix 25,50 i Novomix 30) te inzulin dugog i ultradugog djelovanja (Lantus, Levemir, Toujeo, Tresiba). Doza se uvijek određuje individualno, a počinje se s malim dozama koje se mogu povećavati svakih nekoliko dana. Svakako treba napomenuti da u kriterije dobro regulirane šećerne bolesti ulazi i odsustvo hipoglikemija koje mogu izazvati glad kao kompenzatorni mehanizam, s posljedicama koje je potrebno razlikovati od poremećni obrazaca hranjenja (54)

Lijek korišten kao prva linija u liječenju ŠBT2 najčešće je metformin, uz uvođenje zdravih životnih navika te primjene glukometra. Koristi se u monoterapiji ili u kombinaciji sa sulfonilurejama, tiazolidindionima, DPP-4 inhibitorima, SGLT2 inhibitorima, GLP-1 agonistima ili inzulinima. Svaki od navedenih lijekova djeluje na drugačiji patofiziološki proces te se postiže maksimalni terapijski učinak.(2) Inzulinska terapija kod ŠBT2 potrebna je kada se uz maksimalno podnošljivu kombinaciju oralnih i ostalih neinzulinskih hipoglikemika ne postiže zadovoljavajuća regulacija glikemije u oboljelih koji uz simptome imaju izmjerene vrijednosti glikiranog hemoglobina većeg 10 %, u oboljelih s oštećenom jetrenom i bubrežnom funkcijom koja onemogućuje primjenu oralnih i ostalih neinzulinskih hipoglikemika te u hospitaliziranih i akutno interkurentno oboljelih osoba sa šećernom bolesti.(12)

Slično kao i kod liječenja ŠBT1, potrebno je biti svjestan mogućnosti pojave hipoglikemije koja može dovesti do prekomjernog unosa hrane, što ipak ne ulazi u okvire patoloških obrazaca hranjenja. U slučaju pojave hipoglikemija, potrebno je revidirati antidijabetičku terapiju.

Osim farmakološkog liječenja šećerne bolesti, neizostavno je i obratiti pažnju i na prepoznavanje i liječenje bulimije nervoze.

Budući da većina bolesnika razvije bulimični obrazac hranjenja nakon dijagnoze šećerne bolesti, važno je osigurati da bilo koji materijal namijenjen obrazovanju ili podršci oboljelima ne potiče poremećeno ponašanje u prehrani. Zdravstveni radnici koji dolaze u kontakt s dijabetičarima trebaju biti svjesni važnosti primjećivanja znakova nadolazećih problema poremećaja u prehrani te potrebe rane intervencije kako bi se izbjegli dugoročni negativni učinci bulimičnog obrasca hranjenja.

U liječenju bulimije nervoze istraživanja podupiru učinkovitost kognitivno-bihevioralne psihoterapije, interpersonalne psihoterapije, prehrambene edukacije te farmakološke terapije. Dosad je za liječenje BN odobren samo fluoksetine (Prozac). Znaju se koristiti i antidepresivi za liječenje komorbiditeta kao što su depresija, anksioznost i opsesivno-kompulzivni poremećaj.(3)

## 9. Zaključak

U liječenju šećerne bolesti tipa 1 i 2, koje su kompleksne metaboličke i endokrinološke bolesti, potreban je multidisciplinarni pristup liječenju. Kod donošenja odluka o liječenju navedenih stanja bitno je procijeniti najvažnije karakteristike pacijenta kao što su trenutni životni stil, komorbiditeti te kliničke karakteristike koje bi mogle utjecati na daljnje liječenje. U slučaju prisustva bulimije nervoze kao komorbiditeta nužna je suradnja dijabetologa, psihijatra, nutricionista te angažman samog pacijenta. Ako se uz farmakološko zbrinjavanje glikemije ne posveti i zbrinjavanju bulimije nervoze, teško će se postići adekvatna kontrola glikemije te će rezultati liječenja biti nezadovoljavajući. Prilikom terapijskih intervencija bitno je komunicirati s pacijentom i uskladiti ciljeve liječenja, koji bi trebali biti specifični, mjerljivi i realistični, i želje pacijenta jer će na taj način isti biti najviše motiviran da se drže propisane terapije. Naglasak treba staviti i na edukaciju pacijenata o njihovom stanju kako bi se osjećali sigurnije te uključeni u proces donošenja odluka o svojem zdravlju. Uz samu kontrolu bolesti, uvijek se teži terapijskim intervencijama postići i što veću kvalitetu života pacijenta. Nakon uspostave zadovoljavajuće kontrole šećerne bolesti i bulimije nervoze predlaže se aktivno praćenje pacijenata te po potrebi prilagodba terapije.

## **10. Zahvale**

Zahvaljujem svojem mentoru, docentu Velimiru Altabasu, na ukazanom povjerenju i pomoći prilikom izrade diplomskog rada. Također, zahvaljujem majci Sanji, ocu Dragi te prijateljima na ljubavi i podršci.

## 11. LITERATURA

1. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
2. Ralston HS, Penman DI, Strachan JWM, Hobson PR. Davidson's principles and practice of medicine. 23. izd. Elsevier; 2018.
3. Yu Z, Muehleman V. Eating Disorders and Metabolic Diseases. Sv. 20, International Journal of Environmental Research and Public Health. MDPI; 2023.
4. World Health Organization. WHO International Classification of Diseases. 11th ed, ICD-11. Geneva, Switzerland: WHO; 2022.
5. Begić D, Jukić V, Medved V. Psihijatrija. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
6. Kınık MF, Gönüllü FV, Vatansever Z, Karakaya I. Diabulimia, a Type 1 diabetes mellitus-specific eating disorder. Turk Pediatri Ars. 01. ožujak 2017.;52(1):46–9.
7. Tate AE, Liu S, Zhang R, Yilmaz Z, Larsen JT, Petersen L V., i ostali. Association and familial coaggregation of type 1 diabetes and eating disorders: A register-based cohort study in Denmark and Sweden. Diabetes Care. 01. svibanj 2021.;44(5):1143–50.
8. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. CroDiab izvještaj za 2022. godinu. . Zagreb; 2023.
9. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, i sur. Patofiziologija udžbenik. 8. izd. Sv. knjiga prva. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
10. Del Chierico F, Rapini N, Deodati A, Matteoli MC, Cianfarani S, Putignani L. Pathophysiology of Type 1 Diabetes and Gut Microbiota Role. Sv. 23, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2022.
11. Gavin PG, Hamilton-Williams EE. The gut microbiota in type 1 diabetes: Friend or foe? Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 01. kolovoz 2019.;26(4):207–12.
12. Rahelić D, i sur. Liječnički vjesnik. 2016. HRVATSKE SMJERNICE ZA FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2.
13. Del Bosque-Plata L, Martínez-Martínez E, Espinoza-Camacho MÁ, Gragnoli C. The Role of TCF7L2 in Type 2 Diabetes. Diabetes. 01. lipanj 2021.;70(6):1220–8.
14. Moltke I, Grarup N, Jørgensen ME, Bjerregaard P, Treebak JT, Fumagalli M, i ostali. A common Greenlandic TBC1D4 variant confers muscle insulin resistance and type 2 diabetes. Nature. 14. kolovoz 2014.;512(7513):190–3.
15. Guenther Boden C, Boden G. FFA, a Major Cause of Insulin Resistance in Obesity Effects of Free Fatty Acids (FFA) on Glucose Metabolism: Significance for Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. Sv. 111, Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2003.
16. Sampath Kumar A, Maiya AG, Shastry BA, Vaishali K, Ravishankar N, Hazari A, i ostali. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Sv. 62, Annals of Physical and Rehabilitation Medicine. Elsevier Masson SAS; 2019. str. 98–103.



17. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, i ostali. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. Sv. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020. str. 1–34.
18. Guyton A, Hall J. *Guyton i Hall Medicinska fiziologija - udžbenik*. 13. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
19. Gouda P, Zheng S, Peters T, Fudim M, Randhawa VK, Ezekowitz J, i ostali. Clinical Phenotypes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Characteristics, Cardiovascular Outcomes and Treatment Strategies. Sv. 18, *Current Heart Failure Reports*. Springer; 2021. str. 253–63.
20. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, i ostali. Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the American diabetes association and the endocrine society. Sv. 36, *Diabetes Care*. 2013. str. 1384–95.
21. Patterson CC, Dahlquist G, Harjutsalo V, Joner G, Feltbower RG, Svensson J, i ostali. Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989. *Diabetologia*. 2007.;50(12):2439–42.
22. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. Sv. 391, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2018. str. 2449–62.
23. Schlienger JL. Complications du diabète de type 2. Sv. 42, *Presse Medicale*. 2013. str. 839–48.
24. Pippitt K, Li M, Gurgle HE. Diabetes Mellitus: Screening and Diagnosis [Internet]. Sv. 93, *Am Fam Physician*. 2016. Dostupno na: [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp)
25. Khan RMM, Chua ZJY, Tan JC, Yang Y, Liao Z, Zhao Y. From pre-diabetes to diabetes: Diagnosis, treatments and translational research. Sv. 55, *Medicina (Lithuania)*. MDPI AG; 2019.
26. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2023. 2023.
27. Medscape [Internet]. 2023. Medscape. *Bulimia Nervosa (BN)*.
28. Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G, Tavolacci MP. Prevalence of eating disorders over the 2000-2018 period: A systematic literature review. Sv. 109, *American Journal of Clinical Nutrition*. Oxford University Press; 2019. str. 1402–13.
29. Volpe U, Tortorella A, Manchia M, Monteleone AM, Albert U, Monteleone P. Eating disorders: What age at onset? *Psychiatry Res*. 30. travanj 2016.;238:225–7.
30. Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, i ostali. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: Results from the national comorbidity survey replication-adolescent supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. listopad 2010.;49(10):980–9.
31. J. Devoe D, Han A, Anderson A, Katzman DK, Patten SB, Soumbasis A, i ostali. The impact of the COVID-19 pandemic on eating disorders: A systematic review. Sv. 56, *International Journal of Eating Disorders*. John Wiley and Sons Inc; 2023. str. 5–25.
32. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-5-TR*. Washington, DC, USA: American Psychiatric Association; 2022.

33. Murphy R, Straebl S, Cooper Z, Fairburn CG. Cognitive behavioral therapy for eating disorders. *Psychiatric Clinics of North America*. 2010.;33(3):611–27.
34. Mayo Clinic. Mayo Foundation for Medical Education and Research. 2023. Bulimia Nervosa.
35. Bello NT, Yeomans BL. Safety of pharmacotherapy options for bulimia nervosa and binge eating disorder. Sv. 17, *Expert Opinion on Drug Safety*. Taylor and Francis Ltd; 2018. str. 17–23.
36. Bulimia F. Fluoxetine in the Treatment of Bulimia Nervosa A Multicenter, Placebo-Controlled, Double-blind Trial [Internet]. Dostupno na: <http://archpsyc.jamanetwork.com/>
37. Romano SJ, Halmi KA, Sarkar NP, Koke SC, Julia Lee MS. Article A Placebo-Controlled Study of Fluoxetine in Continued Treatment of Bulimia Nervosa After Successful Acute Fluoxetine Treatment. Sv. 159, *Am J Psychiatry*. 2002.
38. Raevuori A, Suokas J, Haukka J, Gissler M, Linna M, Grainger M, i ostali. Highly increased risk of type 2 diabetes in patients with binge eating disorder and bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*. 01. rujana 2015.;48(6):555–62.
39. De Jonge P, Alonso J, Stein DJ, Kiejna A, Aguilar-Gaxiola S, Viana MC, i ostali. Associations between DSM-IV mental disorders and diabetes mellitus: A role for impulse control disorders and depression. *Diabetologia*. 2014.;57(4):699–709.
40. Kenardy J, Mensch M, Bowen K, Green B, Walton J, Dalton M. Disordered eating behaviours in women with Type 2 diabetes mellitus.
41. Lehtovirta M, Kaprio J, Forsblom C, Eriksson J, Tuomilehto J, Groop L. Insulin sensitivity and insulin secretion in monozygotic and dizygotic twins.
42. Itariu BK, Stulnig TM. Autoimmune aspects of type 2 diabetes mellitus - A mini-review. Sv. 60, *Gerontology*. S. Karger AG; 2014. str. 189–96.
43. Farnill Morgan J, Lacey H, Sedgwick PM. Impact of pregnancy on bulimia nervosa Background Bulimia nervosa affects.
44. McCluskey S, Evans C, Hubert Lacey MrcpJ, Malcolm Pearce J, Jacobs H. The Endocrine Unit. Sv. 55, *The Middlesex Hospital*. 1991.
45. Pinhas-Hamiel O, Levy-Shraga Y. Eating disorders in adolescents with type 2 and type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 01. travanj 2013.;13(2):289–97.
46. Jones JM, Lawson ML, Daneman D, Olmsted MP, Rodin G. Eating disorders in adolescent females with and without type 1 diabetes: cross sectional study.
47. Young V, Eiser C, Johnson B, Brierley S, Epton T, Elliott J, i ostali. Eating problems in adolescents with Type1 diabetes: A systematic review with meta-analysis. Sv. 30, *Diabetic Medicine*. 2013. str. 189–98.
48. Powers MA, Richter S, Ackard D, Gerken S, Meier M, Criego A. Characteristics of persons with an eating disorder and type 1 diabetes and psychological comparisons with persons with an eating disorder and no diabetes. *International Journal of Eating Disorders*. ožujak 2012.;45(2):252–6.

49. Coleman SE, Caswell N. Diabetes and eating disorders: an exploration of 'Diabulimia'. *BMC Psychol.* 01. prosinac 2020.;8(1).
50. Ruth-Sahd LA, Schneider, Rn-Bc M, Haagen B. Clinical DIMENSION Diabulimia What It Is and How to Recognize It in Critical Care.
51. Deiana V, Diana E, Pinna F, Atzeni MG, Medda F, Manca D, i ostali. Clinical features in insulin-treated diabetes with comorbid diabulimia, disordered eating behaviors and eating disorders. *European Psychiatry.* ožujak 2016.;33(S1):S81–S81.
52. Hall R, Keeble L, Sünram-Lea SI, To M. A review of risk factors associated with insulin omission for weight loss in type 1 diabetes. *Clin Child Psychol Psychiatry.* 01. srpanj 2021.;26(3):606–16.
53. Goebel-Fabbri AE, Fikkan J, Franko DL, Pearson K, Anderson BJ, Weinger K. Insulin Restriction and Associated Morbidity and Mortality in Women with Type 1 Diabetes. 2008.; Dostupno na: <http://care.diabetesjournals.org>
54. Heise T. The future of insulin therapy. *Diabetes Res Clin Pract.* 01. svibanj 2021.;175.

## **12. Životopis**

Rođena sam 29. prosinca 1998. godine u Zagrebu. Pohađala sam Osnovnu školu Pavleka Miškine u Zagrebu. Svoje srednjoškolsko obrazovanje stekla sam u Klasičnoj Gimnaziji u Zagrebu. Na kraju srednje škole položila sam ispit za englesku jezičnu diplomu na razini C1. Osim engleskim, služim se aktivno i talijanskim jezikom u govoru i pismu. Medicinski fakultet upisala sam 2017. godine.