

# RIZIK OD RAZVOJA DIJABETESA MELITUSA U HRVATSKOJ

---

**Mrakovčić, Romina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:672412>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-04**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ MENADŽMENT U SESTRINSTVU

Romina Mrakovčić

RIZIK OD RAZVOJA DIJABETESA MELITUSA U HRVATSKOJ

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

UNIVERSITY OF RIJEKA

FACULTY OF HEALTH STUDIES

UNIVERSITY GRADUATE STUDY NURSING MANAGEMENT IN NURSING

Romina Mrakovčić

RISK OF DEVELOPMENT OF DIABETES MELLITUS IN CROATIA

Master thesis

Rijeka, 2024.

Mentor rada: doc. dr.sc. Dijana Travica Samsa, dr. med.

Diplomski rad obranjen je dana \_\_\_\_\_ na Fakultetu zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc. dr. sc. Andrica Lekić, prof. mat. i fiz.
2. Izv. prof. dr. sc. Bojan Miletić, dr. med.
3. Doc. dr.sc. Dijana Travica Samsa, dr. med.

Izvešće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

Opći podatci o studentu:

Sastavnica	
Studij	SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ MENADŽMENT U SESTRINSTVU
Vrsta studentskog rada	Rad s istraživanjem
Ime i prezime studenta	Romina Mrakovčić
JMBAG	

Podatci o radu studenta:

Naslov rada	RIZIK OD RAZVOJA DIJABETESA MELITUSA U HRVATSKOJ
Ime i prezime mentora	Dijana Travica Samsa
Datum predaje rada	10.08.2024.
Identifikacijski br. podneska	2435440677
Datum provjere rada	21.08.2024.
Ime datoteke	Diplomski rad
Veličina datoteke	224 KB
Broj znakova	98638
Broj riječi	14088
Broj stranica	53

Podudarnost studentskog rada:

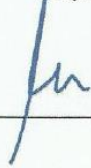
Podudarnost (%)	9%
-----------------	----

Izjava mentora o izvornosti studentskog rada

Mišljenje mentora	
Datum izdavanja mišljenja	21.08.2024.
Rad zadovoljava uvjete izvornosti	<input checked="" type="checkbox"/>
Rad ne zadovoljava uvjete izvornosti	<input type="checkbox"/>
Obrazloženje mentora (po potrebi dodati zasebno)	

Datum  
21.08.2024.

Potpis mentora



## SADRŽAJ

1. UVOD.....	8
1.1. Prevalencija T2DM.....	9
1.2. Patofiziologija T2DM .....	11
2. ČIMBENICI RIZIKA ZA RAZVOJ T2DM.....	13
2.1. Nepromjenjivi čimbenici rizika .....	13
2.2. Promjenjivi čimbenici rizika .....	15
2.3. FINDRISC kao alat za procjenu rizika od T2DM.....	18
3. KLINIČKI TIJEK T2DM I PREDIJABETESA .....	21
3.1. Komplikacije T2DM.....	22
3.2. Liječenje T2DM.....	24
4. CILJEVI I HIPOTEZE .....	28
5. MATERIJALI I METODE .....	29
6. REZULTATI.....	31
7. RASPRAVA .....	39
8. ZAKLJUČAK .....	41
LITERATURA.....	42
PRILOZI .....	52
ŽIVOTOPIS .....	53

## SAŽETAK

**UVOD:** Dijabetes melitus je bolest endokrinog sustava koja se dijagnosticira povišenim razinama glukoze u krvi, a jedna je od najčešćih i najbrže rastućih bolesti u svijetu. Predviđa se da će od iste na globalnoj razini oboljeti 693 milijuna odraslih do 2045. godine.

**CILJ:** Glavni cilj istraživanja bio je utvrditi rizik od razvoja dijabetesa melitusa tipa 2 u prigodnom uzorku građana Republike Hrvatske. Specifični ciljevi istraživanja bili su usporediti rizik od razvoja dijabetesa melitusa tipa 2 obzirom na spol, stupanj obrazovanja i mjesto stanovanja ispitanika.

**METODE:** U istraživanje su prigodnim uzrokovanjem uključeni ispitanici kojima nije postavljena dijagnoza dijabetesa melitusa tipa 2, koji su svojevremeno odlučili sudjelovati u istraživanju. Podaci su prikupljeni online upitnikom objavljenim na platformi Google Forms, a poveznica na isti objavila se putem društvenih mreža i prosljedila poznanicima autorice rada. Prvim dijelom upitnika prikupljali su se sociodemografski podaci, a drugim dijelom upitnika procjenjivao se rizik od razvoja dijabetesa melitusa tipa 2 pomoću FINDRISC upitnika. Statistička obrada podataka provedena je pomoću programa Statistica, a ukupni FINDRISC rezultati su prikazani u obliku medijana, moda i raspona te kategorijski prema uputama autora. FINDRISC rezultati uspoređeni su prema specifičnim ciljevima pomoću Pearsonovog Hi-kvadrat testa na razini statističke značajnosti  $p < 0,05$  (5%).

**REZULTATI:** U istraživanju su sudjelovala 103 ispitanika, od kojih je većina bila ženskog spola (74,76%) te mlađa od 45 godina (66,02%). Prema FINDRISC rezultatima, najveći postotak ispitanika (48,54%) ima nizak rizik za razvoj dijabetesa melitusa tipa 2. Nizak rizik za razvoj dijabetesa melitusa tipa 2 ima najveći udio ispitanika muškog (61,54%) i ženskog spola (44,15%). Obzirom na kategorizaciju FINDRISC rezultata, nizak rizik za razvoj dijabetesa melitusa tipa 2 imali su svi ispitanici, bez značajnih razlika obzirom na stupanj obrazovanja i mjesto stanovanja.

**ZAKLJUČAK:** Dijabetes melitus tip 2 značajno povećava morbiditet i mortalitet zahvaćene populacije, uzrokuje mnogobrojne dugoročne komplikacije i uzrokuje velike troškove liječenja.

**Ključne riječi:** dijabetes melitus, FINDRISC, populacija, rizični čimbenici

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Diabetes mellitus is a disease of the endocrine system that is diagnosed by elevated blood glucose levels and is one of the most common and fastest growing diseases in the world. It is predicted that by 2045, 693 million adults will fall ill from it globally.

**OBJECTIVE:** The main objective of the research was to determine the risk of developing type 2 diabetes mellitus in a convenient sample of citizens of the Republic of Croatia. The specific objectives of the research were to compare the risk of developing type 2 diabetes mellitus regarding gender, level of education and place of residence of the respondents.

**METHODS:** Subjects who have not been diagnosed with type 2 diabetes mellitus, who voluntarily decided to participate in the research, were included in the research by chance. The data was collected through an online questionnaire published on the Google Forms platform, and the link to it was published through social networks and forwarded to the acquaintances of the author of the work. The first part of the questionnaire collected sociodemographic data, and the second part of the questionnaire assessed the risk of developing type 2 diabetes mellitus using the FINDRISC questionnaire. Statistical processing of the data was carried out using the Statistica program, and the total FINDRISC results were presented in the form of median, mode and range, and categorically according to the author's instructions. FINDRISC scores were compared according to specific objectives using the Pearson Chi-square test at a statistical significance level of  $p < 0.05$  (5%).

**RESULTS:** 103 respondents participated in the research, most of whom were female (74.76%) and younger than 45 years old (66.02%). According to the FINDRISC results, the highest percentage of respondents (48.54%) have a low risk for the development of type 2 diabetes mellitus. The highest proportion of male (61.54%) and female respondents (44.15%) have a low risk for the development of type 2 diabetes mellitus. Considering the categorization of the FINDRISC results, all subjects had a low risk of developing type 2 diabetes mellitus, with no significant differences regarding the level of education and place of residence.

**CONCLUSION:** Diabetes mellitus type 2 significantly increases the morbidity and mortality of the affected population, causes numerous long-term complications and causes high treatment costs.

**Key words:** diabetes mellitus, FINDRISC, population, risk factors



## 1. UVOD

Dijabetes melitus je bolest endokrinog sustava koja se dijagnosticira povišenim razinama glukoze u krvi, a jedna je od najčešćih i najbrže rastućih bolesti u svijetu. Predviđa se da će od iste na globalnoj razini oboljeti 693 milijuna odraslih do 2045. godine, što je povećanje od >50% u odnosu na 2017. godinu (1). Dijabetes melitus se javlja u dva oblika, pri čemu kod tipa 1 dolazi do apsolutnog nedostatka inzulina uslijed razaranja  $\beta$ -stanica gušterače, a kod dijabetesa melitusa tipa 2 (T2DM) inzulinska rezistencija može dovesti do hiperglikemije. T2DM je najčešći oblik koji obuhvaća 90% do 95% svih slučajeva dijabetesa i očekuje se da će prevalencija porasti na 439 milijuna ljudi do 2030. godine (2).

T2DM uglavnom je rezultat interakcije između genetskih, okolišnih i drugih čimbenika rizika. Epidemiološke studije dokazuju da T2DM razvije 40% srodnika u prvom koljenu pacijenata s navedenom dijagnozom, dok je stopa incidenata u općoj populaciji samo 6% (3). Također, dosadašnje studije su dokazale da je pretilost najvažniji čimbenik rizika za T2DM jer može utjecati na razvoj inzulinske rezistencije i napredovanje bolesti, pogotovo u kombinaciji sa sjedilačkim načinom života i tjelesnom neaktivnošću (3,4). Osim toga, prehrana s malo vlakana i visokim glikemijskim indeksom je pozitivno povezana s većim rizikom od T2DM, kao i unos zasićenih masti (5).

Komplikacije dijabetesa zahvaćaju gotovo svako tkivo u tijelu, a dijabetes je vodeći uzrok kardiovaskularnih bolesti i smrtnosti, sljepoće, zatajenja bubrega i amputacija, stoga je od iznimne važnosti rano postavljanje dijagnoze i čim ranije započinjanje liječenja. Na temelju dokazanih čimbenika rizika razvijen je upitnik s ciljem otkrivanja osoba s visokim rizikom od razvoja dijabetesa, odnosno Finska ocjena rizika od dijabetesa (FINDRISC), koji je korišten u velikom broju studija diljem svijeta (6). Studija provedena u Poljskoj, dokazala je značajno viši FINDRISC rezultat kod žena, ispitanika koji žive u ruralnim područjima i onih s nižim stupnjem obrazovanja (7). U navedenoj studiji prosječni FINDRISC rezultat iznosio je 9,88, dok je u studiji HUNT provedenoj u Norveškoj srednja vrijednost FINDRISC rezultata bila 8,8 te dokazi upućuju na više rezultate kod žena (8). U studiji *Feel4Diabetes*, prosječni FINDRISC rezultat u zemljama s visokim dohotkom (Finska, Belgija) bio je 10,5, u zemljama s visokim dohotkom pod mjerama štednje (Španjolska, Grčka) bio je 10,8, a u zemljama s niskim dohotkom (Mađarska, Bugarska) bio je 8,35 (9). Unatoč brojnim dobrobitima probira i ranog otkrivanja predijabetesa, nažalost mnogi ljudi globalno ostaju nedijagnosticirani ili se dijagnosticiraju

kasno (10). Simulacija provedena u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) koja je uključivala osobe u dobi od 45 do 74 godine otkrila je da probir svake 3 godine daje dobru ravnotežu između pravih i lažno pozitivnih rezultata (11). Novija simulacija u SAD-u sugerira da bi ciljani probir za nedijagnosticirani T2DM bio najisplativiji ako se započne u dobi od 30 do 45 godina i ponovi svakih 3 do 5 godina (12). U kohorti osoba bez dijabetesa u Velikoj Britaniji u dobi od 40 do 65 godina, petogodišnji interval probira otkrio je dijabetes u prosjeku 3,3 godine ranije (13). Dob je glavni faktor rizika za dijabetes. Prema najnovijim preporukama Povjerenstva za profesionalnu praksu Američke udruge za dijabetes (engl. *The Professional Practice Committee (PPC) of the American Diabetes Association (ADA)*) testiranje treba započeti najkasnije u dobi 35 godina za sve ljude (10). Na temelju studija ekonomskog modeliranja i mišljenja stručnjaka, profesionalne organizacije općenito su dale prednost trogodišnjem intervalu probira na predijabetes (10).

Pregledom literature nisu pronađena istraživanja koja su koristila FINDRISC rezultat za procjenu rizika u općoj populaciji u Hrvatskoj, stoga ovo istraživanje može doprinijeti znanosti kroz identificiranje osoba s povećanim rizikom od dijabetesa melitusa tipa 2, što može biti važan pristup za prevenciju ili odgodu komplikacija istog.

### *1.1. Prevalencija T2DM*

Prema nedavnim procjenama, T2DM se pokazao kao jedna od najozbiljnijih i najčešćih kroničnih bolesti suvremenog doba, koja uzrokuje onesposobljavajuće komplikacije opasne po život te značajno skraćuje životni vijek (14,15). Globalna prevalencija T2DM dosegla je razmjere pandemije te je 10. izdanje Međunarodne dijabetičke federacije (eng. *International Diabetes Federation (IDF)*) iz 2021. godine izvijestilo o globalnoj prevalenciji od 10,5% (536,6 milijuna ljudi) kod populacije u dobi od 20 do 79 godina (14). U navedenoj procjeni, prevalencija T2DM bila je podjednaka kod muškaraca (10,8%) i žena (10,2%) te se značajno povećavala s dobi pri čemu je najveća prevalencija dijabetesa (24,0%) zabilježena je kod populacije u dobi od 75 do 79 godina (14). Također je procijenjeno da je prevalencija veća u urbanim (12,1%) nego u ruralnim (8,3%) područjima te u zemljama s visokim dohotkom (11,1%) u usporedbi sa zemljama s niskim dohotkom (5,5%) (14). Očekuje se da će do 2045. godine globalna prevalencija porasti na 12,2% (783,2 milijuna ljudi) te da će do najvećeg porasta doći u zemljama srednjeg dohotka (21,1%) u usporedbi sa zemljama s visokim (12,2%)

i niskim dohotkom (11,9%) (14). Globalni zdravstveni izdaci povezani s T2DM procijenjeni su na 966 milijardi američkih dolara u 2021. godini, a predviđa se da će dosegnuti 1054 milijarde do 2045. godine (14).

Procjena globalnog, regionalnog i nacionalnog tereta T2DM objavljena u časopisu *The Lancet*, 2021. godine iznosi 529 milijuna ljudi koji su živjeli s T2DM, a predviđeno je da će se navedena brojka više nego udvostručiti na oko 1,31 milijardu do 2050. godine (15). Globalna dobno standardizirana stopa prevalencije T2DM u 2021. godini bila je 6,1%, s najvišim vrijednostima od 9,3% u superregiji sjeverne Afrike i Bliskog istoka i 12,3% u regiji Oceanije. T2DM je bio posebno raširen kod ljudi u dobi od 65 godina i starijih na svim lokacijama, no na nekim su lokacijama stope prevalencije bile visoke čak i kod mlađih odraslih osoba, prelazeći 10% među osobama u dobi od 30 do 34 godine u deset zemalja, sve u Oceaniji (15).

Oko 32,3 milijuna odraslih osoba imalo je dijagnosticiran T2DM diljem zemalja Europske unije (EU) 2019. godine, što je značajan porast u odnosu na procijenjenih 16,8 milijuna odraslih osoba 2000.godine (16). Udio muškaraca s dijagnosticiranim T2DM je posebno porastao od 2000. godine te je više nego udvostručen s oko 7,3 milijuna na 16,7 milijuna 2019. godine, dok je udio žena s T2DM porastao s 9,5 milijuna na 15,6 milijuna (15). T2DM je mnogo češći kod starijih osoba diljem EU, točnije zahvaća 19,3 milijuna ljudi u dobi od 60 do 79 godina, 11,3 milijuna ljudi u dobi od 40-59 i samo 1,7 milijuna u dobi od 20 do 39 godina (16). Dok više muškaraca od žena ima T2DM u srednjim godinama (između 40 i 59 godina), veći udio žena boluje od istog nakon 70-e godine života uglavnom zato što žive duže (16).

Prema podacima iz Nacionalnog registra osoba sa šećernom bolešću (*CroDiab*), 2022. godine u Hrvatskoj je evidentirano ukupno 388 213 osoba s T2DM, no prijašnja istraživanja pokazuju da samo oko 60% osoba koji boluju od T2DM ima službenu dijagnozu. Navedeno sugerira da bi stvarni broj ljudi koji žive s T2DM u Hrvatskoj mogao biti bliži 500 000, posebice jer su samo u 2022. godini identificirana i registrirana 38 554 nova slučaja (17). Ukupna prevalencija T2DM u Hrvatskoj je 2022. godine iznosila 12,29%, pri čemu je najveća prevalencija zabilježena u Vukovarsko-srijemskoj županiji (14,24%), a najmanja u Zadarskoj županiji (10,88%) (17).

T2DM je jedan od 10 vodećih uzroka smrti u svijetu, a zajedno s kardiovaskularnim bolestima (KVB), karcinomima i bolestima respiratornog sustava, čini više od 80% svih preuranjenih smrti od nezaraznih bolesti (18). Ukupno, osobe s T2DM imaju 2-3 puta veći rizik

od smrtnosti od svih uzroka, odnosno prisutnost T2DM povezana je s povećanom smrtnošću od infekcija, kardiovaskularnih bolesti, moždanog udara, kronične bolesti bubrega, kronične bolesti jetre i raka. Osim toga, iako je postignut napredak u promicanju zdravlja stanovništva i produljenju očekivanog životnog vijeka, T2DM ima drugi najveći negativni ukupni učinak na smanjenje globalnog zdravstveno prilagođenog životnog vijeka diljem svijeta (19).

## *1.2. Patofiziologija T2DM*

Kao što je već navedeno, T2DM jedan je od najčešćih metaboličkih poremećaja u svijetu, a njegov razvoj prvenstveno je uzrokovan kombinacijom dvaju glavnih čimbenika: neispravnim lučenjem inzulina od strane  $\beta$ -stanica gušterače i nesposobnošću tkiva osjetljivih na inzulina da odgovore na inzulina. Otpuštanje i djelovanje inzulina mora precizno zadovoljiti metaboličke potrebe organizma, odnosno molekularni mehanizmi uključeni u sintezu i oslobađanje inzulina, kao i inzulinski odgovor u tkivima moraju biti strogo regulirani te defekti u bilo kojem od uključenih mehanizama mogu dovesti do T2DM (20). Točnije, neispravno funkcioniranje mehanizma povratne sprege između djelovanja inzulina i izlučivanja inzulina rezultira abnormalno visokim razinama glukoze u krvi. U slučaju disfunkcije  $\beta$ -stanica, izlučivanje inzulina je smanjeno, ograničavajući sposobnost tijela da održi fiziološke razine glukoze. S druge strane, inzulinska rezistencija doprinosi povećanju proizvodnje glukoze u jetri i smanjenom unosu glukoze u mišićima, jetri i masnom tkivu. Čak i ako se oba procesa odvijaju rano u patogenezi i pridonose razvoju bolesti, disfunkcija  $\beta$ -stanica obično je teža od inzulinske rezistencije, no kada su prisutna oba procesa, hiperglikemija se pojačava što dovodi do progresije T2DM (21,22).

$\beta$ -stanice odgovorne su za proizvodnju inzulina, koji se sintetizira kao pre-proinzulin, a u procesu sazrijevanja pre-proinzulin prolazi konformacijsku modifikaciju koja se provodi uz pomoć nekoliko proteina u endoplazmatskom retikulumu da bi se dobio proinzulin. Nakon toga, proinzulin se translocira iz endoplazmatskog retikuluma u Golgijev aparat, ulazeći u nezrele sekretorne vezikule i cijepajući se na C-peptid i inzulina (22,23). Nakon sazrijevanja, inzulina se skladišti u granulama dok se ne pokrene otpuštanje koje je primarno potaknuto odgovorom organizma na visoke koncentracije glukoze. Kada se poveća razina glukoze u krvi,  $\beta$ -stanice uzimaju glukozu uglavnom preko transportera glukoze 2 (GLUT2), te se nakon ulaska glukoze u stanicu aktivira katabolizam glukoze, povećavajući unutarstanični omjer adenozin

trifosfata/difosfata (ATP/ADP), što potiče zatvaranje kalijevih kanala ovisnih o ATP-u u plazma membrani. Navedeno dovodi do depolarizacije membrane i otvaranja naponski ovisnih  $\text{Ca}^{2+}$  kanala, omogućujući  $\text{Ca}^{2+}$  ulazak u stanicu te porast koncentracije  $\text{Ca}^{2+}$  pokreće početak i fuziju sekretornih granula koje sadrže inzulin s plazma membranom, što rezultira inzulinskom egzocitozom (22,23,24,25).

Disfunkcija  $\beta$ -stanica tradicionalno se povezivala sa smrću  $\beta$ -stanica, no nedavni dokazi upućuju na to da bi disfunkcija  $\beta$ -stanica u T2DM mogla biti posljedica složenije interakcije između okoliša i različitih molekularnih putova koji su uključeni u staničnu biologiju (26). Kod osoba s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilošću, često su prisutne hiperglikemija i hiperlipidemija, što dodatno pogoduje inzulinskoj rezistenciji i kroničnoj upali. U tim okolnostima,  $\beta$ -stanice su podložne toksičnim utjecajima koji uključuju upalu, upalni stres, stres endoplazmatskog retikuluma, metabolički/oksidativni stres i amiloidni stres (27). Odnosno, lipotoksičnost, glukotoksičnost i glukolipotoksičnost koje se javljaju kod pretilosti, induciraju metabolički i oksidativni stres koji dovodi do oštećenja  $\beta$ -stanica (26).

Kao što je prethodno spomenuto, izlučivanje inzulina mora biti iznimno precizno regulirano kako bi se zadovoljila metabolička potražnja organizma. U patogenim uvjetima, gore opisani mehanizam može u konačnici narušiti optimalnu međustaničnu komunikaciju unutar gušterače, pridonoseći slaboj regulaciji otpuštanja inzulina i glukagona i u konačnici pogoršavajući hiperglikemiju. Defekti u sintezi bilo kojeg prekursora inzulina ili samog inzulina, kao i poremećaj mehanizma izlučivanja, mogu dovesti do disfunkcije izlučivanja inzulina, primarnog zatajenja  $\beta$ -stanica i temelja T2DM. Na primjer, smanjena ekspresija u transporteru glukoze GLUT2 utjecala bi na nizvodni signalni put, dok je neuspjeh u sintezi proinzulina još jedno otkriće koje se obično povezuje s manjkom proizvodnje inzulina i dijabetesom (28,29).

## 2. ČIMBENICI RIZIKA ZA RAZVOJ T2DM

Čimbenici rizika za T2DM uključuju složenu kombinaciju genetskih, metaboličkih i okolišnih čimbenika koji međusobno djeluju i pridonose njegovoj prevalenciji. Iako pojedinačna predispozicija za T2DM zbog nepromjenjivih čimbenika rizika (etnička pripadnost, genetska predispozicija, dob i spol) ima snažnu genetsku osnovu, dokazi iz epidemioloških studija sugeriraju da se mnogi slučajevi T2DM mogu spriječiti poboljšanjem glavnih promjenjivih čimbenika rizika (pretilost, niska tjelesna aktivnost i nezdrava prehrana) (30).

### 2.1. Nepromjenjivi čimbenici rizika

Dosadašnjim je istraživanjima utvrđeno da incidencija i prevalencija T2DM uvelike variraju ovisno o etničkoj pripadnosti i geografskoj regiji, pri čemu Japanci, Hispanci i Indijanci imaju najveći rizik od razvoja istog (31). Također se pokazalo da su veće stope incidencije kod Azijata u usporedbi s populacijom bijelih Amerikanaca i bijelom populacijom u Velikoj Britaniji, gdje je najveći rizik među crnačkom populacijom (32,33). Iako nisu pronađeni jasni uzroci navedenog, pretpostavlja se da značajno doprinose čimbenici poput modernog načina života (koji promiču pretilost), socioekonomske i izravne genetske sklonosti ili interakcije gena s okolišem. Poznato je da genetska predispozicija igra važnu ulogu u riziku od razvoja T2DM, a tijekom prošlog desetljeća, nekoliko studija pokazalo je složenu poligenu prirodu T2DM u kojoj većina ovih lokusa povećava rizik od T2DM kroz primarne učinke na izlučivanje inzulina, dok manjina djeluje kroz smanjenje djelovanja inzulina (34,35). Dimas i sur. grupirali su genetske varijante na temelju njihovih potencijalnih mehanizama u patofiziologiji T2DM u četiri varijante koje odgovaraju jasnom uzorku; dvije koje uključuju smanjenje lučenja inzulina s hiperglikemijom natašte; devet koje podrazumijevaju smanjenje lučenja inzulina s normalnom glikemijom natašte; i jedan koji mijenja samo procesiranje inzulina (36). Prema tim podacima, genetička arhitektura T2DM je visoko poligena, no interakcije između lokusa osjetljivosti i okolišnih čimbenika mogle bi biti temelj nedostajuće nasljednosti T2DM, stoga se utjecaj genetske varijante može modulirati okolišnim čimbenicima (i obrnuto) (37).

U populaciji mlađih i srednjih godina, muškarci pokazuju veću prevalenciju T2DM nego žene, no hiperglikemija se u većoj mjeri povećava kod žena kako stare, pridonoseći većoj

prevalenciji nedijagnosticiranog T2DM kod žena nakon 60. godine života (38,39). Biološke spolne razlike u kliničkim ishodima T2DM uzrokovane su genetskim i hormonalnim utjecajima na patofiziologiju, kliničku manifestaciju, dijagnozu i odgovor na terapiju. Promjene u spolnim hormonima tijekom života znače da žene doživljavaju veće varijacije u riziku od kardiometaboličkih bolesti, uključujući T2DM. Nadalje, razlike obzirom na spol koje proizlaze iz psihosociokulturnih procesa, kao što su različita ponašanja, stilovi života i stavovi prema prevenciji i liječenju, također utječu na osjetljivost i progresiju T2DM (40). Istraživanja su pokazala da žene u predmenopauzi imaju veću osjetljivost skeletnih mišića i jetre na inzulin te veće stimulirano izlučivanje inzulina, a time niže vrijednosti glukoze i HbA1c natašte od muškaraca (38,41). Međutim, u menopauzi, arterijski krvni tlak, LDL-kolesterol i HbA1c rastu paralelno s nepovoljnim promjenama u distribuciji tjelesne masti, pridonoseći smanjenoj toleranciji glukoze. S progresijom od normalne tolerancije glukoze do smanjene tolerancije iste, biološki niži rizik od T2DM kod žena se smanjuje (41). Općenito, muškarci razvijaju T2DM u mlađoj životnoj dobi i pri nižim razinama indeksa tjelesne mase (ITM), dok u trenutku postavljanja dijagnoze T2DM, žene često pokazuju veće opterećenje čimbenicima rizika od muškaraca, uključujući viši arterijski krvni tlak i veći prekomjerni dobitak na težini (42). Niska razina obrazovanja, nizak socioekonomski i profesionalni status te niži financijski prihodi značajni su čimbenici rizika za razvoj T2DM kod žena (43), dok su viši financijski prihodi pozitivno povezani s višom stopom prevalencije T2DM kod muškaraca u razvijenim zemljama (38).

Poznato je da se prevalencija T2DM povećava proporcionalno sa životnom dobi, odnosno starije osobe imaju veću prevalenciju T2DM nego osobe mlađe i srednje životne dobi (14,15,16). Meta-analiza iz 2016. godine otkrila je da su stope T2DM bile do 7 puta veće kod odraslih osoba u dobi od 55 do 74 godine, nego kod osoba u dobi od 20 do 34 godine (44). Proces starenja ljudskog tijela dovodi do poremećaja energetske homeostaze i abnormalnosti u metabolizmu ugljikohidrata te se lučenje inzulina nakon opterećenja glukozom smanjuje s godinama, čak i nakon uzimanja u obzir utjecaja pretilosti i distribucije masnog tkiva. Ispitivanja kinetike izlučivanja inzulina kod starijih osoba pokazala su da je u usporedbi s mlađim osobama postprandijalno izlučivanje inzulina nepravilno, a amplituda uzastopnih inzulinskih impulsa niža (45,46). Dokazano je da se u sedmom desetljeću života masa mišićnog tkiva smanjuje za 30-40% u korist masnog tkiva, a smanjena tjelesna aktivnost starijih osoba dodatno eskalira ovaj proces. Istodobna pretilost, povećana adrenergička napetost povezana s godinama, slabljenje funkcije bubrega i uporaba potencijalno dijabetogenih lijekova (diuretici,

beta-adrenolitici, kortikosteroidi, psihotropni lijekovi, amiodaron) dodatni su čimbenici koji potiču poremećaj metabolizma glukoze i razvoj T2DM kod starijih osoba (47). Dob također ima značajan utjecaj na klinički tijek T2DM te osobe kojima je T2DM dijagnosticiran u starijoj dobi imaju veću vjerojatnost da će imati akumulirane nepovoljne kardiovaskularne čimbenike rizika u usporedbi s onima kojima je dijagnosticiran u mlađoj životnoj dobi. Međutim, tijekom vremena, učinci i starenja i trajanja bolesti mogu se pojačati, što rezultira preuranjenim komplikacijama i smrću kod osoba kojima je T2DM dijagnosticiran u mlađoj životnoj dobi (48).

## *2.2. Promjenjivi čimbenici rizika*

Općenito se vjeruje da je kalorijski bogata zapadnjačka prehrana u kombinaciji sa sjedilačkim načinom života primarni uzrok T2DM te se ta dva čimbenika također smatraju odgovornima za trenutačnu globalnu epidemiju pretilosti, koja je usko povezana s rastućom stopom T2DM (49). Detaljnijim analizama je utvrđeno da visok ITM u manjoj mjeri pridonosi povećanom riziku od T2DM od prisutnosti povećane visceralne pretilosti i/ili jetrene masnoće, što se uklapa u opažanje da pretili osobe bez metaboličke disregulacije imaju malo visceralne pretilosti ili jetrene masnoće (50). Nasuprot tome, osobe koji razviju T2DM sa samo prekomjernom tjelesnom težinom ili unutar normalnog raspona težine (najčešće u Aziji), imaju visceralnu pretilost, ektopično taloženje masti i smanjenu mišićnu masu, što zajedno rezultira normalnim ili gotovo normalnim ITM (51,52). Povezanost T2DM i pretilosti najčešće podrazumijeva hiperglikemiju koja je posljedica smanjene osjetljivosti na inzulin zbog smanjenja funkcionalne  $\beta$ -stanične mase, pri čemu je pretilost moćan pokretač razvoja i napredovanja, uključujući pojačanu genetsku/epigenetsku ranjivost, promjene mikrookoliša koji oštećuju inzulinsku signalizaciju, pogoršanu funkciju  $\beta$ -stanica i nereguliranu osovinu mikrobiom-crijeva-mozak. Međutim, T2DM se također može pojaviti prije pretilosti kod nekih osoba s inherentnom inzulinskom rezistencijom što rezultira povećanom proizvodnjom glukoze u jetri i povišenim razinama inzulina, što je stvarni uzrok pretilosti (53).

Primarna strategija ispitivanja preventivnih programa T2DM usmjerena je na umjereni gubitak tjelesne težine putem promjena načina života, uključujući dijetetske mjere i povećanu tjelesnu aktivnost. Nakon 3-4 godine takvog životnog stila kod osoba s visokim rizikom od T2DM, došlo je do smanjenja postavljanja dijagnoze za 58% u usporedbi s kontrolnom



skupinom (54). Smanjenje tjelesne težine kod pretilih ljudi za samo 5-10% prvenstveno je smanjilo količinu visceralne masti, što sugerira da je to glavni cilj procijenjene intervencije u načinu života (54). Kod pretilih ljudi s kratkotrajnim T2DM, vrlo niskokalorična dijeta uzrokovala je normalizaciju glikemije unutar 1 tjedna, s popratnim smanjenjem sadržaja triacilglicerola u jetri za 30%, dok se tjelesna težina smanjila za samo 3% (55). Nadalje, došlo je do značajnog oporavka funkcije  $\beta$ -stanica nakon 8 tjedana niskokalorične dijetete te je utvrđeno da prehrana bogata proteinima i niskokalorična formula za zamjenu obroka značajno poboljšava metaboličku kontrolu, smanjuje količinu antidijabetičkih lijekova i smanjuje tjelesnu težinu kod osoba s inzulinom liječenim T2DM (56).

Kako bi se ispitali uzročno-posljedični odnosi različitih tipova prehrane i T2DM, učinak određene prehrane na metaboličku kontrolu opsežno je proučavan u kontroliranim ispitivanjima uz pretpostavku da kratkoročni učinci mogu ukazivati na dugoročne ishode. U objavljenim rezultatima, većina procijenjenih dijeta je pokazala da poboljšava metaboličku kontrolu i status lipida, bez obzira na to jesu li imale visok ili nizak udio ugljikohidrata, masti ili proteina (57,58). U mnogim od tih studija, ispitanici su konzumirali manje kalorija nego prije ispitivanja i stoga su izgubili na težini te je smanjenje tjelesne težine (i popratno manja visceralna pretilost) vjerojatno dovelo do poboljšane metaboličke kontrole, uglavnom neovisno o iskušanoj dijeti (58). Općenito se hrana biljnog porijekla povezuje s nižim rizikom T2DM od hrane životinjskog porijekla, kao i hrana niskih energetske vrijednosti u odnosu na hranu visokih energetske vrijednosti. Također je dokazana povezanost rafiniranih žitarica i pića zaslađenih šećerom s povećanim rizikom od pretilosti i T2DM (59,60).

Najnovije preporuke Vlade SAD-a više se ne usredotočuju na postavljanje ograničenja za količinu ugljikohidrata, masti i proteina u hrani, već predlaže vrste hrane ili obrasce kao što su zdrav način prehrane, mediteranska prehrana ili vegetarijanska prehrana (61). McKenzie i sur. procijenili su učinak programa prevencije T2DM usmjerenog na smanjenje hiperglikemije i normalizaciju glikemije te je studija uključivala 96 pacijenata s predijabetesom koji su dvije godine provodili prehranu s ograničenim unosom ugljikohidrata (62). Utvrđeno je da je procijenjena kumulativna incidencija normoglikemije i T2DM u dvije godine bila 52,3% odnosno 3% te je došlo do značajnog smanjenja prevalencije metaboličkog sindroma, pretilosti i sumnje na steatozu jetre nakon dvije godine (62). Studija *PREDIMED* je izvijestila da mediteranska prehrana obogaćena maslinovim uljem ili orašastim plodovima prevenira razvoj T2DM, u usporedbi s prehranom s niskim udjelom masti, smanjujući rizik za 52% kod starijih osoba s visokim kardiovaskularnim rizikom (63). Ovaj povoljan učinak uglavnom se pripisuje

cjelokupnom sastavu prehrambenog obrasca, a ne ograničenju kalorija, povećanoj tjelesnoj aktivnosti ili gubitku težine (63). Sustavni pregled i meta-analiza iz 2017. godine koja je uspoređivala različite prehrambene obrasce u populaciji od približno 1,5 milijuna sudionika također opisuje da mediteranska prehrana i druge kardio-zdrave dijetete smanjuju rizik od T2DM (56).

Epidemiološke studije također pokazuju da je visoka razina tjelesne aktivnosti, u odnosu na nisku ukupnu tjelesnu aktivnost, povezana sa smanjenjem relativnog rizika od T2DM za približno 30% (64). Koristan učinak tjelesne aktivnosti na inzulinsku rezistenciju i kontrolu glikemije također je dokazan u kontroliranim ispitivanjima na osobama koje nemaju T2DM (65). Smanjena tjelesna aktivnost i sjedilački način života povezani su i s povećanim markerima kronične sustavne upale niskog stupnja, odnosno proupalne molekule se oslobađaju u krvotok i unutar specifičnih tkiva kao što su interleukin 6 (IL-6), C-reaktivni protein (CRP), faktor tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ) ili IL-1 induciraju upalno stanje poznato kao metabolička upala (23). IL-1 je uključen u autoimuni odgovor na  $\beta$ -stanice u gušterači i inhibiciju njegove funkcije te pretklinički podaci sugeriraju da bi povlačenje upale moglo spriječiti razvoj T2DM kod osoba koje boluju od pretilosti i predijabetesa (66). Također, irisin koji se regulira redovitom tjelesnom aktivnošću poboljšava toleranciju glukoze koju luče skeletni mišići i masno tkivo, a utvrđeno je da pacijenti s T2DM imaju niže razine irisina u cirkulaciji u usporedbi s kontrolnim subjektima. Niske razine irisina u serumu povezane su s 1,6 puta većim rizikom od KVB kod pacijenata s T2DM (67).

Kao promjenjivi čimbenici rizika koji se povezuju s razvojem T2DM izdvajaju se i trajanje i kvaliteta sna te je meta-analiza prospektivnih studija izvijestila o najnižem riziku od T2DM kod osoba koje prakticiraju 7-8 sati sna i povećanom riziku od 9% za 1 sat kraćeg trajanja sna (68). Iako na narušeni ritam spavanja i poremećaje spavanja može utjecati i prekomjerna konzumacija kofeina, studija koju su proveli Ding i sur. potvrdila je obrnuti odnos između unosa kave s kofeinom ili bez kofeina i rizika od T2DM, s 25-30% nižim rizikom za konzumaciju tri ili više šalica dnevno (69). U kontroliranim ispitivanjima je također dokazano da zeleni čaj bogat flavanolom dovodi do skromnog poboljšanja kontrole glikemije ukoliko se konzumira više od tri šalice dnevno, odnosno potvrđeno je smanjenje rizika od T2DM za 10-15% kod onih koji piju više od tri šalice dnevno (70). Također postoje dosljedni epidemiološki podaci da umjerena konzumacija alkohola (1-2 pića dnevno) može smanjiti rizik od razvoja T2DM za oko 20%, ali vjerojatno samo u žena (71). Nasuprot tome, utvrđeno je da je izloženost dimu cigareta (pasivna i aktivna) povezana s povećanim rizikom od T2DM u usporedbi s

nepušačima (72). Meta-analize prospektivnih kohortnih studija izvijestile su o znatno većem relativnom riziku od T2DM za teške pušače (rizik ~1,6) nego za blage pušače (rizik ~1,3) ili za bivše pušače (rizik ~1,2) (73).

Utjecaj na promjenjive čimbenike rizika može značajno umanjiti stopu dijagnosticiranja T2DM, što je dokazano u studiji prevencije dijabetesa u kojoj nijedan pacijent koji je postigao najmanje četiri od pet životnih ciljeva (smanjenje tjelesne težine, smanjenje ukupnog unosa masti, smanjenje unosa zasićenih masti, povećani unos vlakana, redovita tjelesna aktivnost) nije razvio T2DM tijekom razdoblja praćenja (74). Međutim, poznato je da je gubitak težine koji proizlazi iz intenzivnih intervencija u načinu života teško dugoročno održati, te iz tog razloga trenutne smjernice za liječenje T2DM koje su zajednički predložili Europska udruga za proučavanje dijabetesa i Američka dijabetička udruga podupiru upotrebu farmakološke antidijabetičke terapije (obično metformina) (75). Kliničko iskustvo s metforminom iz velikih, randomiziranih kliničkih ispitivanja podupire učinkovitost metformina u prevenciji T2DM, osobito kod mlađih ispitanika te potvrđuju relativno benignu podnošljivost i prihvatljive sigurnosne profile metformina (76). Kao najznačajnije nuspojave izdvojene su gastrointestinalne nuspojave, koje su prijavljivane dvostruko češće u skupinama koje su primale metformin u odnosu na placebo skupine uključene u program prevencije dijabetesa (78 u odnosu na 31 nuspojava/100 osoba-1 godina) (77).

### *2.3. FINDRISC kao alat za procjenu rizika od T2DM*

FINDRISC je daleko najčešće korišten alat za procjenu rizika od T2DM koji se pokazao kao pouzdan prediktor budućeg i prevalentnog nedijagnosticiranog T2DM u europskim i drugim populacijama (6). FINDRISC je razvijen u finskoj studijskoj populaciji u dobi od 45 do 64 godine, koja je praćena od 1987. do 1997. godine, a sastoji se od osam neinvazivnih kliničkih karakteristika kao što su dob, ITM, opseg struka, dnevna razina tjelesne aktivnosti, prehrambene navike, arterijski krvni tlak i korištenje antihipertenziva, povijest visoke glukoze u krvi i obiteljska povijest T2DM (6). Ispitanici s rezultatom  $\geq 9$  od maksimalnih 20 imali su 13% 10-godišnji rizik od T2DM, a oni s rezultatom  $\geq 13$  imali su 30% 10-godišnji rizik (6). FINDRISC je kasnije revidiran dodavanjem podataka o pozitivnoj obiteljskoj anamnezi T2DM i dodatnom dobnoj kategorijom  $\geq 65$  godina. Rezultat od  $\geq 15$  od 26 na revidiranoj FINDRISC

ljestvici predložen je u Norveškim nacionalnim smjernicama za T2DM, kako bi se ukazalo na >30% 10-godišnji rizik od istog (78).

U populacijskoj prospektivnoj kohortnoj studiji odraslih Norvežana bez prethodno poznatog T2DM, 10-godišnja kumulativna incidencija bila je ukupno 4,0%, te 2,8% i 13,5% za one s FINDRISC <15 odnosno  $\geq 15$  (78). Provedena C-statistika za FINDRISC u predviđanju budućeg T2DM bila je 0,77, a FINDRISC rezultat od  $\geq 15$  koji je konvencionalni kriterij za daljnju dijagnostiku ili uključivanje u programe liječenja, imao je osjetljivost od 38% i specifičnost od 90% u predviđanju budućeg T2DM (78). Prema Kengne i sur. koji su proveli validaciju rezultata rizika od dijabetesa u populaciji studije *EPIC-InterAct*, zaključili su da neinvazivni rezultati rizika, uključujući FINDRISC, imaju prihvatljivu do dobru diskriminatornu snagu i mogu se razumno preporučiti za identificiranje ljudi s visokim rizikom od T2DM (79). Brojne dosadašnje studije koje su koristile alat FINDRISC dosljedno su dokazale njegovu učinkovitost u identificiranju visokog ili vrlo visokog rizika za razvoj T2DM, što je potvrđeno postavljanjem dijagnoze T2DM tijekom razdoblja praćenja u rasponu od 6 do 10 godina ili više (6,7,8,9,78,79).

Studija provedena u Poljskoj koja je uključivala 1 090 ispitanika otkrila je da je 18,4% ispitanika postiglo 15 bodova ili više, što ukazuje na visok do vrlo visok rizik od razvoja T2DM (7). Slično tome, studija u Norveškoj izvijestila je da je 11% ispitanika bilo pod visokim do vrlo visokim rizikom od razvoja T2DM (8), dok je studija *Feel4Diabetes*, koja je uključivala sudionike iz Belgije, Finske, Grčke, Španjolske, Mađarske i Bugarske, otkrila da je 12,8% bilo na sličnim razinama rizika od razvoja T2DM (9). Rezultati studije provedene na francuskoj radnoj populaciji dokazali su da je visok/vrlo visok rizik od razvoja T2DM bio prisutan kod 15,5% ispitanika i to: 5,6% kod osoba starijih od 30 godina, 7,0% kod osoba starijih od 45 godina i 11,7% kod osoba starijih od 45 godina koje imaju barem jedan od tri glavna čimbenika rizika za T2DM (80). Vandersmissen i sur. proučavali su podatke 275 belgijskih radnika koji su bili podvrgnuti dobrovoljnom zdravstvenom pregledu i pronašli srednju vrijednost FINDRISC rezultata od  $6,8 \pm 4,7$ , pri čemu je 5,5% ispitanika klasificirano kao oni s visokim ili vrlo visokim rizikom od razvoja T2DM (81). Populacijsko istraživanje provedeno u 67 ljekarni u sjeveroistočnoj Francuskoj od 2007. do 2010. godine uspoređivalo je mjerenje kapilarne glukoze u krvi i FINDRISC rezultat kod 1 907 osoba starijih od 45 godina koje su imale barem jedan od glavnih čimbenika rizika za T2DM, a 16,6% ispitanika imalo je FINDRISC  $\geq 15$  (82). Studija provedena u Norveškoj uključila je 1 272 ispitanika bez poznate dijagnoze T2DM, a dokazana je prevalencija povišenog FINDRISC rezultata  $\geq 11$  i  $\geq 15$  kod

32,8% odnosno 10,0% ispitanika (83). Gabriel i sur. ispitivali su prevalenciju povišenog FINDRISC rezultata kod 11 444 ispitanika u dobi od 35 godina ili više u ustanovama primarne zdravstvene zaštite diljem Europe te otkrili da je njih 41,5% imalo povišen FINDRISC rezultat  $\geq 14$  (84).

Dodatno, poljska studija PURE pokazala je da je 17,5% ispitanika koji su prema FINDRISC rezultatima klasificirani kao oni s umjerenim rizikom, razvilo T2DM nakon 6 godina praćenja (7). Ovo je otkriće ponovljeno u studiji HUNT, koja je pokazala da ispitanici s FINDRISC rezultatima od 7-9 imaju najveći kumulativni rizik od razvoja T2DM tijekom 10-godišnjeg razdoblja praćenja (8). Na temelju ovih rezultata, autori su sugerirali da bi snižavanje praga za povišene FINDRISC rezultate na 11 ili više pomoglo u identificiranju preko 70% pojedinaca za koje je vjerojatno da će razviti T2DM u sljedećem desetljeću (8). Rezultati navedenih studija naglašavaju korisnost alata FINDRISC u ranoj identifikaciji i intervenciji za pojedince s rizikom od T2DM, što potencijalno dovodi do učinkovitijih preventivnih strategija i boljih zdravstvenih ishoda.

U obje prethodno navedene studije žene su imale višu srednju vrijednost FINDRISC-a od muškaraca (7,8), a više vrijednosti FINDRISC-a kod žena također su primijećene u grčkom ogranku studije DE-PLAN (13,6 kod žena naspram 12,6 kod muškaraca) (85). T2DM među najbližim srodnicima bio je češći kod žena nego kod muškaraca, s druge strane žene su češće zadovoljavale potrebe konzumacije voća i povrća u Poljskoj studiji (7). Te dvije varijable nisu jednako važne u FINDRISC-u te postavljena dijagnoza T2DM kod roditelja/braće dodaje 5 bodova, dok niska konzumacija voća i povrća dodaje 1 bod (6).

Meta-analiza koju su proveli Hwang i sur. otkriva da, na globalnoj razini, otprilike 1 od svakih 15 pojedinaca koji žive u ruralnim područjima boluje od T2DM (86). Između 1990. i 2010. godine, prevalencija T2DM u ruralnim područjima zemalja s visokim dohotkom udvostručila se, dok se u zemljama s niskim dohotkom učeterostručila (86). Druge studije su također istaknule značajne razlike u prevalenciji T2DM na temelju socio-demografskih čimbenika (7,87). Na primjer, presječna studija populacije SAD-a otkrila je da pojedinci koji žive u ruralnim područjima imaju izrazito veći rizik od T2DM i koronarne bolesti srca. Ovaj povećani rizik vjerojatno je posljedica viših stopa pretilosti, pušenja i siromaštva u usporedbi s urbanim stanovništvom (88). Nadalje, stope razvoja i smrtnosti povezane s T2DM povezane su s nižim socioekonomskim statusom i nižim razinama obrazovanja (7,9,85,86,87,88). Ovi nalazi sugeriraju da socioekonomske i obrazovne razlike igraju ključnu ulogu u epidemiologiji T2DM.

### 3. KLINIČKI TIJEK T2DM I PREDIJABETESA

Dijagnoza T2DM se postavlja na temelju koncentracije glukoze u krvi natašte, nasumične glukoze, oralnog testa tolerancije glukoze (OGTT) ili razine hemoglobina A1c (HbA1c) u krvi. Dijagnoza se postavlja neovisno o dobi i spolu mjerenjem opetovano povišenih vrijednosti u najmanje dva različita dana, a u slučaju kliničke sumnje i kontradiktornih rezultata dijagnoza se postavlja pomoću OGTT (89).

Tablica 1. Referentne vrijednosti za postavljanje dijagnoze T2DM ili predijabetesa (89).

	Potvrđena dijagnoza T2DM	Povišen rizik za razvoj T2DM (predijabetes)
Nasumična glukoza tijekom dana (ne natašte)	$\geq 200$ mg/dl (11,1 mmol/l) u 2 različita dana $\geq 200$ mg/dl (11,1 mmol/l) u 2 različita dana + klinički simptomi T2DM	/
Glukoza natašte	$\geq 126$ mg/dl (7,0 mmol/l) + klinički simptomi T2DM	$\geq 100$ mg/dl (5,6 mmol/l), ali $<126$ mg/dl (7,0 mmol/l) (abnormalna glukoza natašte)
Glukoza 2 sata nakon OGTT	$\geq 200$ mg/dl (11,1 mmol/l)	$\geq 140$ mg/dl (7,8 mmol/l), ali $<200$ mg/dl (11,1 mmol/l) (poremećaj tolerancije glukoze)
HbA1c	$\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol)	$\geq 5,7\%$ (39 mmol/mol), ali $<6,5\%$ (48mmol/mol)

Najčešći klinički simptomi T2DM uključuju pojačan osjećaj žeđi, učestalo mokrenje, zamućenje vida i kronični umor, a pacijenti nerijetko prijavljuju i druge simptome specifične za oštećenje drugih organskih sustava kao što su KVB, kronična bubrežna bolest, periferna arterijska bolest i sl. (90). Najteže kliničke manifestacije su ketoacidoza ili neketotičko

hiperosmolarno stanje koje može dovesti do dehidracije, kome i, u nedostatku učinkovitog liječenja, smrti. Međutim, simptomi kod T2DM često nisu ozbiljni, ili mogu u potpunosti izostati, zbog sporog tempa kojim se hiperglikemija pogoršava. Kao rezultat toga, u nedostatku biokemijskog testiranja, hiperglikemija dovoljna da izazove patološke i funkcionalne promjene može biti prisutna dugo vremena prije postavljanja dijagnoze, što rezultira prisutnošću mnogih komplikacija T2DM pri postavljanju dijagnoze (90).

### *3.1. Komplikacije T2DM*

T2DM je multisistemska bolest te najčešće komplikacije uključuju makrovaskularne bolesti (arterijsku hipertenziju, hiperlipidemiju, bolest koronarnih arterija, cerebralne vaskularne bolesti i periferne vaskularne bolesti) te mikrovaskularne bolesti (retinopatija, nefropatija i neuropatija). Također, u dosadašnjoj je literaturi dokazana značajna povezanost T2DM s većom prevalencijom raznih karcinoma (91).

KVB su primarni uzrok smrtnosti i morbiditeta kod osoba s predijabetesom i T2DM, a potencijalni mehanizam istih je oksidativni stres koji ima važne učinke na aterogenezu i može doprinijeti oksidaciji lipoproteina niske gustoće (LDL). Također, T2DM se smatra značajnim čimbenikom rizika za KVB zbog uključenosti nekoliko drugih molekularnih mehanizama i patoloških mehanizama koji uključuju ulogu inzulinske rezistencije u aterosklerozi, vaskularnoj funkciji, oksidativnom stresu, hipertenziji, nakupljanju makrofaga i upali (92,93). Iako su precizni mehanizmi vaskularnog oštećenja uzrokovanog hiperglikemijom složeni i nisu u potpunosti shvaćeni, smatra se da visoke razine unutarstanične glukoze povećavaju proizvodnju reaktivnih vrsta kisika mijenjajući niz kritičnih nizvodnih putova, uključujući tok poliolnog puta, stvaranje i aktivaciju naprednog krajnjeg proizvoda glikacije, aktivaciju protein kinaze C i tok heksozaminskog puta (94). Nadalje, do vaskularnog oštećenja može doći kroz nehiperglikemijske mehanizme, od kojih su neki također komorbiditeti T2DM kao što su arterijska hipertenzija i pretilost, što dodatno komplicira potencijalno upravljanje hiperglikemijom (94). Prevencija preuranjenih KVB uključuje složeni interaktivni tretman liječenja koji uključuje antihipertenzive, lijekove za snižavanje lipida i rutinsku primjenu niskih doza aspirina (95). Unatoč tome, T2DM dovodi do dvostrukog do četverostrukog povećanja stope smrtnosti odraslih od KVB i moždanog udara (96).

Među komplikacijama T2DM učestalo su zastupljena i oštećenja perifernog i autonomnog živčanog sustava. Dijabetička neuropatija ili sindrom dijabetičkog stopala jedna je od najčešćih komplikacija T2DM, a kod zahvaćenih pacijenata, kombinacija povećanog plantarnog tlaka i sistemskih čimbenika poput poremećenog staničnog cijeljenja rana dovodi do kroničnih lezija stopala (97). Za sindrom dijabetičkog stopala su zabilježene stope prevalencije između 4% i 15%, a među svim mogućim komplikacijama T2DM, isti je vodeći razlog za hospitalizaciju. Neuropatija rezultira gubitkom osjeta u stopalima, što dovodi do stvaranja žuljeva, ulceracija i drugih ozljeda, a također može rezultirati infekcijom kože (npr. celulitis) i/ili kostiju stopala (npr. osteomijelitis) i gangrenom. Među svim dijabetičarima doživotni rizik za razvoj dijabetičke ulceracije stopala je 25% od kojih će većini trebati amputacija unutar četiri godine od početne dijagnoze (98). U usporedbi s nedijabetičarima, potreba za velikom amputacijom je oko 30 do 40 puta veća kod oboljelih od T2DM, a petogodišnja stopa smrtnosti nakon amputacije procjenjuje se na 39%–68% (98).

Dijabetička nefropatija jedna je od najvažnijih mikrovaskularnih komplikacija, čija je najranija manifestacija prisutnost minijaturnih količina proteina u mokraći (mikroalbumina) koji se ne mogu otkriti rutinskom analizom urina, ali se mogu otkriti specifičnim testovima. Dijabetička nefropatija se razvija nakon razdoblja latencije koja mogu varirati nekoliko godina u otprilike 1/3 pacijenata s T2DM (99). Nadalje, nedavne statistike pokazuju prevalenciju kronične bubrežne bolesti (KBB) od blizu 40% među oboljelima od T2DM (100). Nije iznenađujuće da nije samo T2DM utvrđeni čimbenik rizika za KBB, nego je također opisana visoka prevalencija T2DM među pacijentima s istom, u rasponu od 31 do 40% (101). Iako je nekoliko studija procijenilo slučajni T2DM kod osoba s KBB, kohortna studija kronične bubrežne insuficijencije pronašla je ukupnu stopu incidencije T2DM od 17,8 slučajeva na 1 000 osoba unutar 1 godine, znatno više od one u općoj populaciji, što podupire zaključak dvosmjernosti međuigre između ova dva stanja (102).

Mrežnica oka je najprokrvljenija regija u tijelu jer treba veliku količinu kisika za pretvaranje svjetlosti u električnu energiju u štapićima i čunjićima, a kronična hiperglikemija može uzrokovati mikrovaskularno oštećenje retinalnih žila, što rezultira edemom i/ili krvarenjem u retinu ili staklastim tijelom zbog vaskularne propusnosti. Zapravo, retinopatija se često javlja ranije od dijagnoze T2DM te gotovo 20% novodijagnosticiranih bolesnika s T2DM pokazuje znakove retinopatije (103). Nedavna meta-analiza koja je uključila 59 populacijskih studija pokazala je da je globalna prevalencija dijabetičke retinopatije 22,27%, a prevalencija dijabetičke retinopatije koja ugrožava vid 6,17% među osobama s T2DM (104). Dijabetička



retinopatija ne utječe samo na kvalitetu vida zahvaćenih pacijenata, već je također povezana s narušenom kvalitetom života te kako napreduje, sposobnost pacijenata za rad i život nastavlja opadati (105).

Epidemiološki dokazi su pokazali da T2DM može povećati rizik od mnogih kancerogenih stanja kao što je kolorektalni rak, rak jetre, rak mokraćnog mjehura, rak dojke, i rak bubrega (106). Mehanizmi koji leže u osnovi povezanosti T2DM s povećanim rizikom od raka su prvenstveno sadržani u tome da T2DM i karcinomi obično dijele mnoge čimbenike rizika kao što su dob, pretilost, sjedilački način života, pušenje, veći unos zasićenih masti i rafiniranih ugljikohidrata te neki psihološki čimbenici (107). Također, hiperinzulinemija je jedna od glavnih karakteristika T2DM, a može pospješiti karcinogenezu te pospješiti proliferaciju tumora, povećati razinu IGF-1 koji ima mitogeno i antiapoptotsko djelovanje na stanice raka (108).

### *3.2. Liječenje T2DM*

Iako za sada nema lijeka za T2DM, postoje mnogi načini kako se isti može kontrolirati te prevenirati dugoročne komplikacije. Farmakološka terapija i/ili inzulin mogu biti potrebni kako bi se razina glukoze u krvi održala što bliže normalnoj i kako bi se odgodio ili eventualno spriječio razvoj zdravstvenih problema povezanih s T2DM. Također, u upravljanju bolešću može pomoći i zdrava prehrana i redovita tjelesna aktivnost.

Postoje mnogi lijekovi za kontrolu glikemije uslijed T2DM koji imaju kliničke učinke putem različitih mehanizama. Četiri glavne skupine lijekova za liječenje T2DM su (109):

- bigvanidi, koji smanjuju glukoneogenezu u jetri (npr. metformin);
- inzulinski sekretagozi, koji stimuliraju gušteraču na lučenje inzulina (npr. derivati sulfonilureje);
- inzulinski senzibilizatori koji poboljšavaju osjetljivost perifernih tkiva na inzulin (npr. tiazolidindioni);
- inzulin ili njegovi analozi koji osiguravaju inzulin egzogeno u obliku rekombinantnog inzulina.

Bigvanidi su jedna od glavnih klasa antidijabetika, među kojima je metformin najčešći lijek koji se koristi u prvoj liniji terapije za T2DM. Metformin se pokazao učinkovitim u snižavanju glukoze u krvi, povećanju osjetljivosti na inzulin, smanjenju kardiovaskularnih komplikacija i jedini je hipoglikemijski agens koji poboljšava makrovaskularne ishode i smanjuje stope mortaliteta kod pacijenata s T2DM (110). Učinak metformina na snižavanje glukoze uglavnom je kroz smanjenje proizvodnje glukoze u jetri kao što su glukoneogeneza i glikogenoliza, te povećanje inzulinom stimulirano unos glukoze i glikogeneza u skeletnim mišićima. Nadalje, dokazano je da metformin ima važnu ulogu u aktiviranju AMP-aktivirane protein kinaze koja djeluje na ekspresiju jetrenih glukoneogenih gena i smanjenju progresije oslabljene tolerancije glukoze kod pacijenata s T2DM (109). Međutim, važno je napomenuti da se metformin treba koristiti s oprezom kod starijih dijabetičara zbog opasnosti od laktacidoze, gastrointestinalnih nuspojava kao što su mučnina, povraćanje, proljev i nadutost, smanjenje unosa kalorija i gubitak težine. Osim toga, metformin se ne smije koristiti kod pacijenata s kroničnom ili akutnom insuficijencijom bubrega i mora se prekinuti kada razina kreatinina dosegne 1,4 mg/dL (120  $\mu$ mol/L) kod žena ili 1,5 mg/dL (130  $\mu$ mol/L) kod muškaraca (111).

Derivati sulfonilureje su lijekovi druge linije koji se naširoko koriste u liječenju pacijenata s T2DM koji nisu izrazito pretili, koji djeluju izravno na  $\beta$  stanice kako bi zatvorili ATP-osjetljive  $K^+$  kanale i stimulirali izlučivanje inzulina (112). Oni ostaju učinkoviti dok ne postignu svoje ciljeve kada se koriste sami ili u kombinaciji s drugim antihyperglikemijskim lijekovima, ali ovise o prisutnosti dovoljnog broja  $\beta$  stanica s dovoljnom funkcionalnom rezervom. Glavna akutna nuspojava sulfonilureje je veća stopa hipoglikemije, osobito kod starijih osoba s oštećenom funkcijom bubrega, jetrenom disfunkcijom i onih sa slabim oralnim unosom, zlouporabom alkohola ili kalorijskim ograničenjem (113).

Tiazolidindioni su klasa inzulinskih senzibilizatora koji kontroliraju normalnu osjetljivost skeletnih mišića i jetre na inzulin te imaju dugotrajnije djelovanje na regulaciju hiperglikemije od sulfonilureje i metformina, a ne povećavaju rizik od hipoglikemije kada se koriste kao monoterapija (114). Međutim, pokazuju nekoliko negativnih učinaka u liječenju T2DM, uključujući povećani rizik od raka mokraćnog mjehura, prekomjerno debljanje i zadržavanje tekućine što dovodi do edema (114).

Inzulin je najučinkovitiji antihyperglikemijski agens, te može osigurati učinkovitu kontrolu glikemije čak i kada su oralni antidijabetici neadekvatni i može poboljšati mnoge metaboličke abnormalnosti kod pacijenata s T2DM. Mehanizam na kojem se temelji smanjenje koncentracije glukoze inzulinom je uglavnom kroz potiskivanje proizvodnje glukoze u jetri,

povećanje postprandijalne upotrebe glukoze i poboljšanje abnormalnog sastava lipoproteina (3). Štoviše, inzulinska terapija može poboljšati osjetljivost na inzulin i funkciju izlučivanja  $\beta$ -stanica smanjenjem hiperglikemije, čime se smanjuju ili eliminiraju učinci toksičnosti glukoze. Osim toga, može suzbiti ketozu i pridonijeti odgađanju dijabetičkih komplikacija. Inzulin ima četiri injektibilna oblika, uključujući brzodjelujuće, kratkodjelujuće, srednjedugodjelujuće i dugodjelujuće, među kojima je najmanje vjerojatno da će dugodjelujuće oblici izazvati hipoglikemiju (3).

Inzulinski analozi imaju različite farmakokinetičke profile u usporedbi s običnim inzulinom, a njihov početak i trajanje djelovanja kreću se od brzog do produljenog. Trenutačno su dostupni brzodjelujući inzulinski analozi (inzulin lispro i inzulin aspart) i dugodjelujući inzulinski analozi (inzulin glargin i detemir). Dugodjelujući inzulinski analozi mogu osigurati produljeno djelovanje i smanjiti rizik od hipoglikemijskih događaja, posebno noćna događanja (115).

Također u liječenju T2DM uvelike se koriste dipeptidil peptidaza-4 (DPP-4) inhibitori koji sprječavaju razgradnju probavnih hormona GIP i GLP-1 te doprinose otpuštanju inzulina (109). Mogu se uzimati zasebno ili u kombinaciji s drugim lijekovima (osim GLP-1 RA) i/ili inzulinom. GLP-1 receptor agonisti (GLP-1 RA) oponašaju probavne hormone, pojačavaju lučenje inzulina ovisno o glukozi, smanjuju sekreciju glukagona, usporavaju pražnjenje želuca i smanjuju osjećaj gladi. Njihovom primjenom postiže se dobra glukoregulacija, redukcija tjelesne težine, bez rizika od hipoglikemija (109). SGLT-2 inhibitori povećavaju izlučivanje glukoze urinom. Glukozurija dovodi do smanjenja glukoze u plazmi, arterijskog tlaka i tjelesne mase. Mogući režim liječenja kombinira inhibitore SGLT-2 plus agoniste GLP-1 RA. Ovi kombinirani inhibitori poboljšavaju kontrolu glikemije neovisno o lučenju inzulina s niskim rizikom od hipoglikemije smanjenjem bubrežne reapsorpcije glukoze i povećanjem izlučivanja glukoze mokraćom (109).

Uz farmakološko liječenje, iznimno je važno da pacijenti s T2DM uvedu promjene u životnom stilu koje podrazumijevaju uvođenje redovite tjelesne aktivnosti i prilagodbu prehrane. Redovita tjelesna aktivnost može poboljšati toleranciju glukoze i smanjiti rizik od T2DM jer jednostavno pomaže u smanjenju tjelesne težine (116). Kratkotrajni aerobni trening poboljšava osjetljivost na inzulin kod odraslih osoba s T2DM, usporedno s poboljšanom funkcijom mitohondrija. Redovita aerobna tjelesna aktivnost u trajanju od 7 dana može poboljšati glikemiju bez snižavanja tjelesne težine putem povećanog odlaganja glukoze stimuliranog inzulinom i supresije proizvodnje glukoze u jetri (117). Kratkotrajna aerobna

tjelesna aktivnost kod osoba s pretilošću i T2DM poboljšava djelovanje inzulina u cijelom tijelu kroz povećanje periferne inzulinske osjetljivosti više nego jetrene inzulinske osjetljivosti (117).

Viši intenziteti aerobnog treninga općenito se smatraju boljim od treninga niskog intenziteta. HIIT (eng. *High-Intensity Interval Training*) je režim koji uključuje aerobni trening između 65-90% vršnog primitka kisika (VO<sub>2</sub>peak) ili 75-95% maksimalne frekvencije srca (HRmax) u trajanju od 10 sekundi do 4 minute s 12 sekundi do 5 minuta aktivnog ili pasivnog oporavka. HIIT je privukao pažnju kao potencijalno vremenski učinkovit modalitet koji može izazvati značajne fiziološke i metaboličke prilagodbe, a jedna sesija HIIT (10 × 60 s ciklusa na ~90% HRmax) smanjila je postprandijalnu hiperglikemiju kod odraslih osoba s T2DM (118). U usporedbi s kontinuiranim hodanjem usklađenim s potrošnjom energije, HIIT je rezultirao većom kondicijom, boljom tjelesnom kompozicijom i poboljšanom glikemijom, kao i poboljšanom osjetljivošću na inzulin i funkcijom β-stanica gušterače kod odraslih s T2DM (119).

Specifični prehrambeni oblici prehrane kao što su mediteranska prehrana, keto prehrana, vegetarijanska ili veganska prehrana i sl. mogu više odgovarati pojedincima s T2DM, no ključni terapijski učinak svakog oblika prehrane na simptome T2DM uglavnom se postiže smanjenjem tjelesne težine. Gubitak tjelesne težine kod osoba koje imaju prekomjernu tjelesnu težinu ili su pretile učinkovit je u prevenciji T2DM, ali i poboljšanju upravljanja bolešću (120). Prema Američkom udruženju za dijabetes, gubitak tjelesne težine zahtijeva smanjenje unosa hranom za 500 do 750 kalorija dnevno, odnosno dnevni unos od otprilike 1 200 do 1 500 kcal/dan za žene i 1 500 do 1 800 kcal/dan za muškarce (121). Za pacijente s pretilošću i T2DM, umjereni gubitak tjelesne težine od 5% početne tjelesne težine poboljšava kontrolu glikemije i smanjuje potrebu za visokim dozama lijekova, a gubitak težine veći od 5% tjelesne težine poboljšava i status lipida i arterijskog krvnog tlaka kod pacijenata s pretilošću i T2DM (120).

Velika, multicentrična, randomizirana kontrolirana studija *Look AHEAD* (eng. *Action for Health in Diabetes*) procijenila je učinak gubitka tjelesne težine na kardiovaskularni morbiditet i mortalitet u odraslih osoba s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilih osoba s T2DM (121). Uključeno je 5 145 ispitanika koji su podijeljeni ili dugotrajnoj intervenciji u načinu života s posebnom dijetom, tjelesnom aktivnošću i modificiranjem ponašanja ili uobičajenoj skrbi za podršku i edukaciju. Nakon 1 godine, skupina s intervencijom promjena u načinu života imala je veći gubitak tjelesne težine, poboljšanu kondiciju, smanjen broj lijekova za T2DM, sniženi krvni tlak i poboljšane biomarkere kontrole glukoze i lipida u usporedbi s uobičajenom skupinom za njegu (121).

#### **4. CILJEVI I HIPOTEZE**

C1: Utvrditi rizik od razvoja dijabetesa melitusa tipa 2 u prigodnom uzorku građana Republike Hrvatske.

C2: Usporediti rizik od razvoja dijabetesa melitusa tipa 2, obzirom na spol ispitanika.

C3: Usporediti rizik od razvoja dijabetesa melitusa tipa 2, obzirom na stupanj obrazovanja ispitanika.

C4: Usporediti rizik od razvoja dijabetesa melitusa tipa 2, obzirom na mjesto stanovanja ispitanika.

H1: Rizik od razvoja dijabetesa melitusa tipa 2 u prigodnom uzorku građana Republike Hrvatske je blago povišen.

H2: Žene imaju veći rizik od razvoja dijabetesa melitusa tipa 2, u odnosu na muškarce.

H3: Ispitanici s nižim stupnjem obrazovanja imaju viši rizik od dijabetesa melitusa tipa 2, u usporedbi s ispitanicima s višim stupnjem obrazovanja.

H4: Ispitanici koji žive u ruralnim područjima imaju viši rizik od dijabetesa melitusa tipa 2, u usporedbi s ispitanicima koji žive u urbanim područjima.

## 5. MATERIJALI I METODE

U istraživanje su prigodnim uzrokovanjem uključeni ispitanici kojima nije postavljena dijagnoza dijabetesa melitusa tipa 2, koji su svojevoljno odlučili sudjelovati u istraživanju. Očekivani uzorak bio je 100 ispitanika, a očekivano vrijeme za provedbu istraživanja bilo je 6-12 mjeseci ovisno o odazivu ispitanika. Kriterij uključanja u istraživanje bio je punoljetnost, a iz istraživanja su isključene sve osobe kojima je već postavljena dijagnoza dijabetesa melitusa tipa 2.

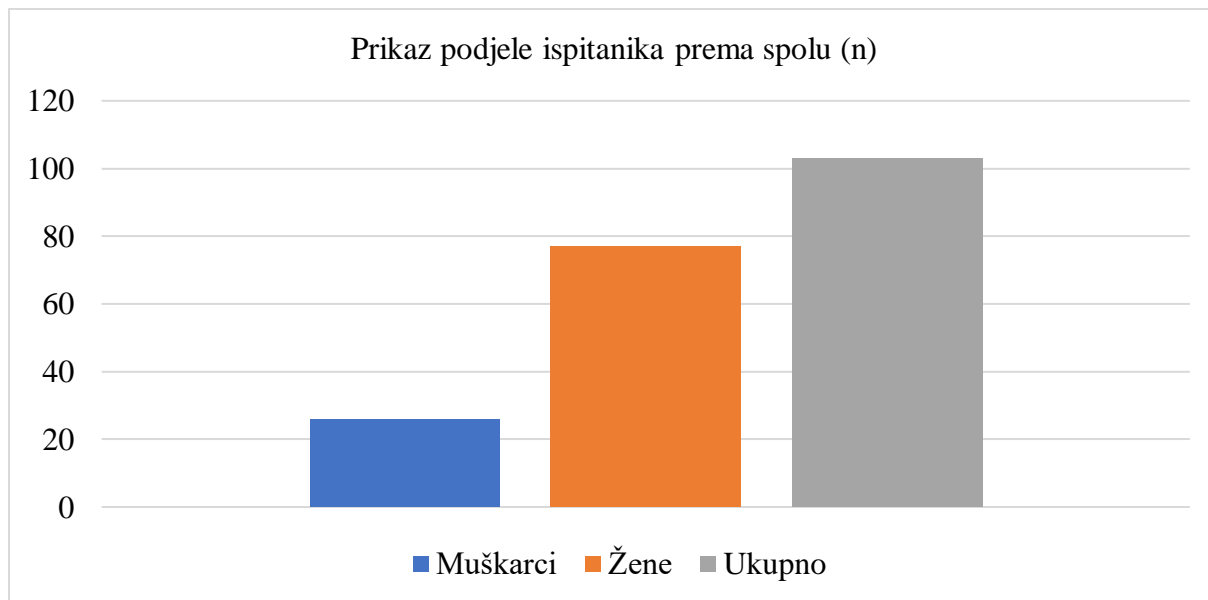
Podaci potrebni za ostvarivanje istraživanja prikupljani su online upitnikom objavljenim na platformi *Google Forms*, a poveznica na isti objavila se putem društvenih mreža (*Facebook*, *Instagram*) te prosljedila poznanicima autorice rada putem različitih medija (tekstualna poruka, e-pošta, *WhatsApp*, *Viber*) uz napomenu da se ista prosljeđuje dalje. Upitnik se sastojao od dva dijela. Prvim dijelom upitnika prikupljali su se sociodemografski podaci (dob, spol, stupanj obrazovanja, mjesto stanovanja), a drugim dijelom upitnika procjenjivao se rizik od razvoja dijabetesa melitusa tipa 2 pomoću FINDRISC upitnika (6). Upitnik se sastoji od 8 pitanja i slobodan je za korištenje. Bodovanje upitnika opisano je od strane autora istog i uključuje zbrajanje dodijeljenih bodova, obzirom na odgovore na pojedina pitanja, u finalni rezultat. Finalni rezultat se rangira kao: nizak rizik (< 7 bodova), blago povišen rizik (7 – 11 bodova), umjereno povišen rizik (12 – 14 bodova), visok rizik (15 – 20 bodova) i vrlo visok rizik (> 20 bodova). Na početku upitnika ispitanicima je bio priložen obrazac za informirani pristanak, koji je sadržavao informacije o temi i cilju istraživanja, a podaci će se koristiti isključivo u svrhu pisanja ovog diplomskog rada uz poštivanje anonimnosti ispitanika. Obzirom da se upitnik provodio putem internetske poveznice, ispitanici su pritiskom na gumb potvrdili svoj pristanak za sudjelovanje u istraživanju.

Statistička obrada podataka potrebnih za ostvarivanje istraživanja provedena je pomoću programa Statistica (Version 13.5.0.17, 1984-2018 TIBCO Software Inc), a dobiveni podatci prikazani su pomoću tablica i grafova. Varijable spol i mjesto stanovanja izražene su nominalnom ljestvicom i prikazane su pomoću frekvencija i postotaka, a varijabla stupanj obrazovanja izražena je prema ordinalnoj ljestvici i prikazana je pomoću frekvencija i postotaka. Ukupni rezultat FINDRISC upitnika definiran je prema sustavu rangiranja opisanom od strane autora, a obzirom da pripadaju ordinalnoj ljestvici, FINDRISC rezultati prikazani su u obliku medijana, moda i raspona te kategorijski prema uputama autora (H1). FINDRISC

rezultati uspoređeni su prema spolu ispitanika (H2), mjestu stanovanja (H3) i stupnju obrazovanja (H4) ispitanika., a razlike u frekvencijama među istima testirane su pomoću Pearsonovog Hi-kvadrat testa. Razlike u ukupnom zbroju upitnika testirane su pomoću neparametrijskih testova, Mann-Whitney U testa (H2 i H3) te Kruskal Wallis testa (H4) na razini statističke značajnosti  $p < 0,05$  (5%).

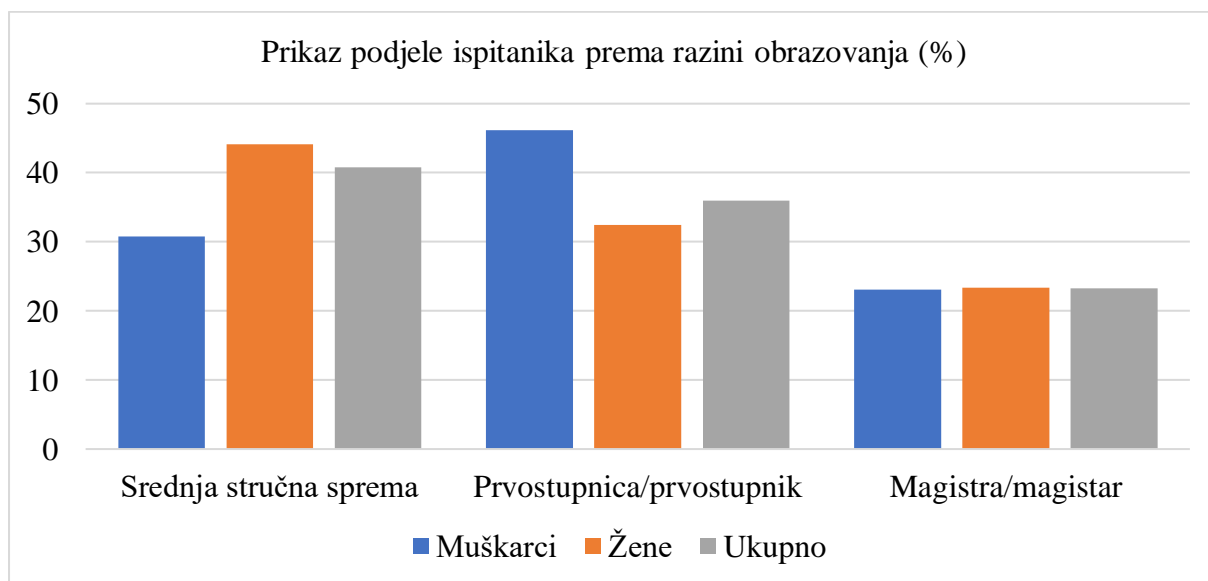
## 6. REZULTATI

U istraživanju su sudjelovala sveukupno 103 ispitanika, od kojih 74,76% (n=77) ispitanika ženskog i 25,24% (n=26) muškog spola (Slika 1.).



Slika 1 - grafički prikaz podjele ispitanika obzirom na spol

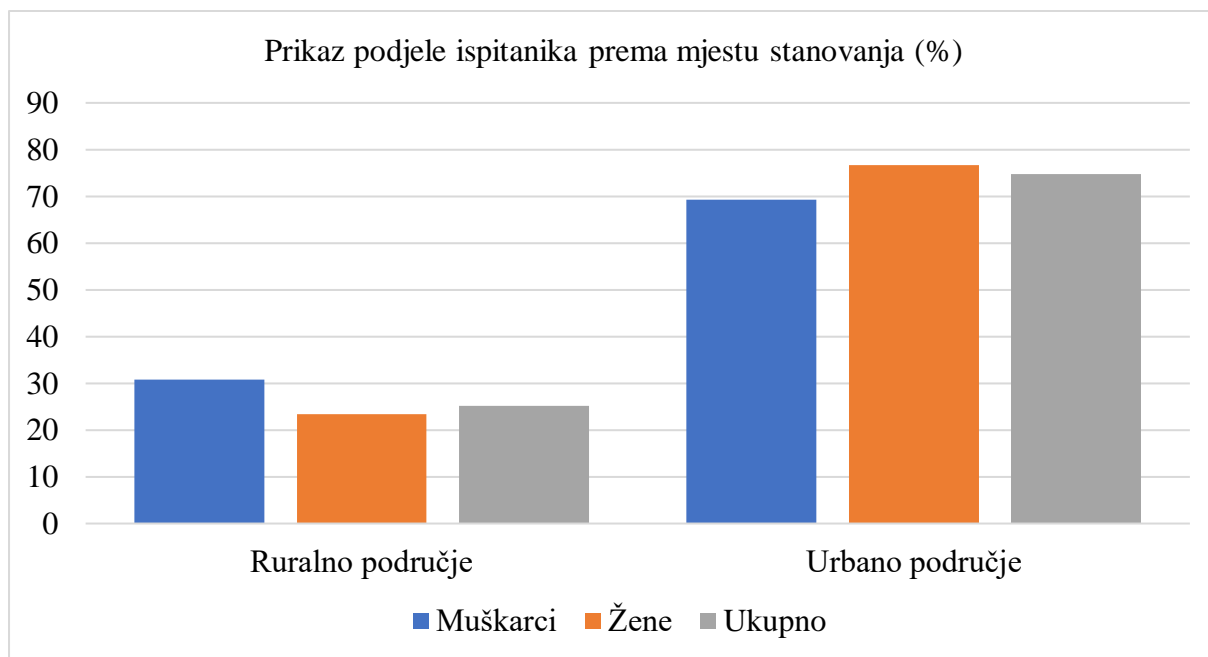
Ispitanici koji su sudjelovali u istraživanju u najvećem postotku imaju srednju stručnu spremu (40,78%; n=42). Najviše ispitanika muškog spola su prvostupnici (46,15%; n=12), dok najviše ispitanika ženskog spola ima srednju stručnu spremu (44,16%; n=34) (Slika 2.).



Slika 2 - grafički prikaz podjele ispitanika obzirom na stupanj obrazovanja

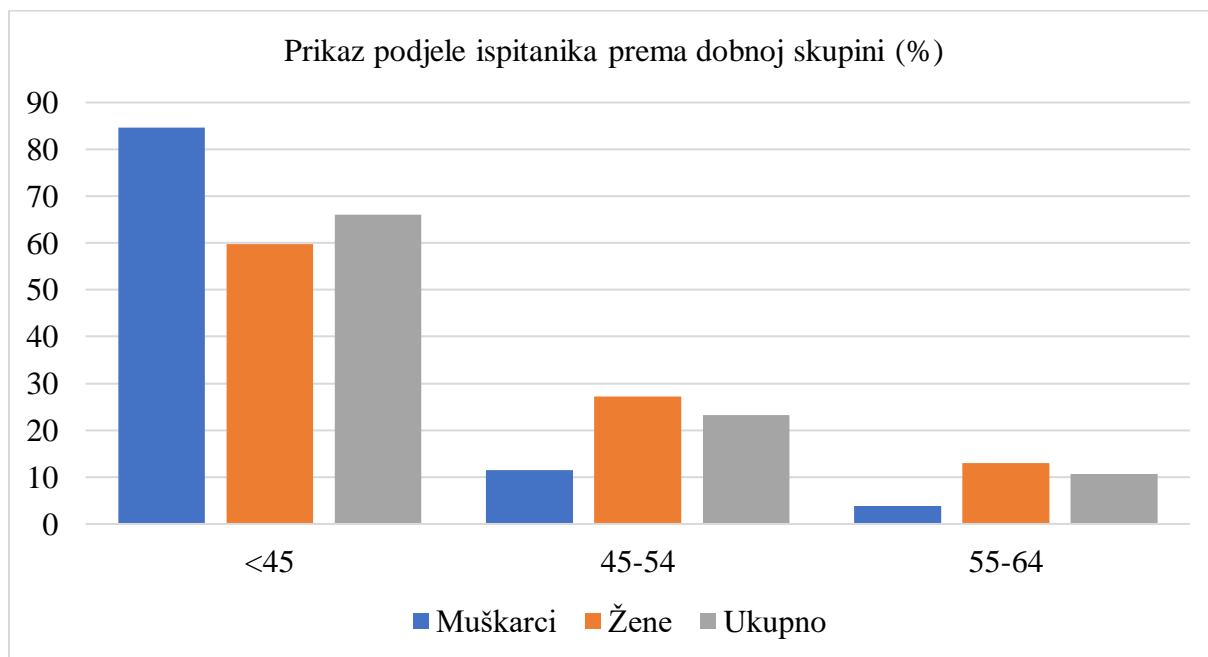


Ispitanici koji su sudjelovali u istraživanju u najvećem postotku žive u urbanom području (74,76%;n=77) te nema značajnih razlika u mjestu stanovanja obzirom na spol ispitanika (Slika 3.).



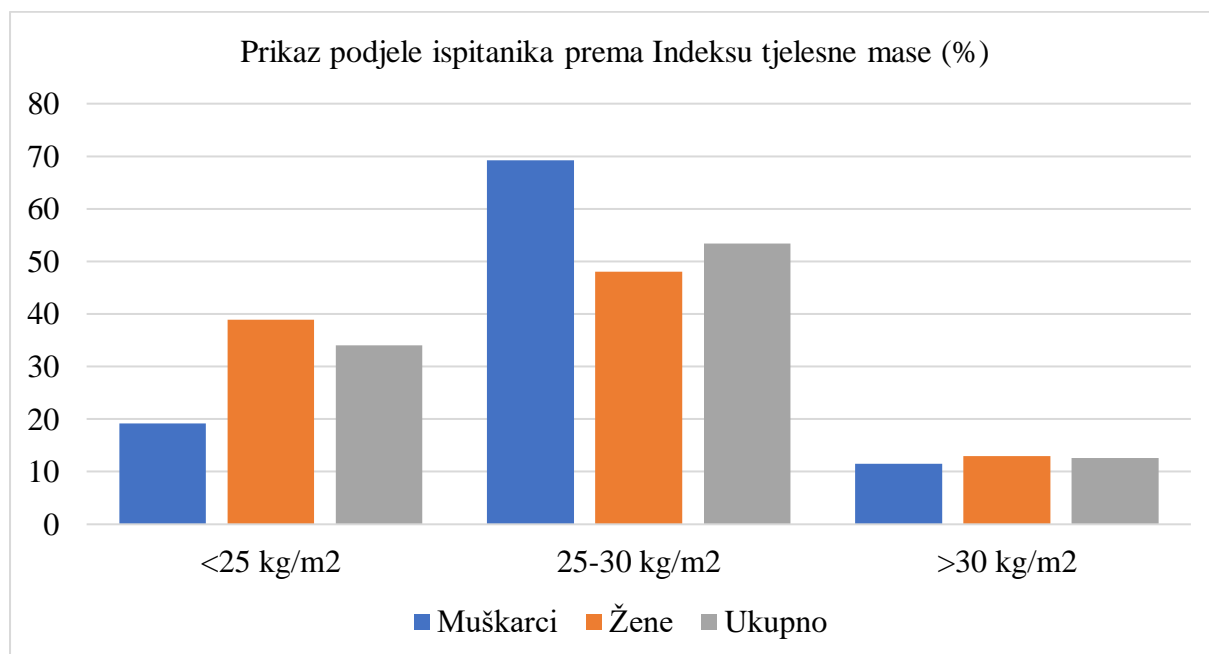
Slika 3 - grafički prikaz podjele ispitanika obzirom na mjesto stanovanja

Ispitanici u najvećem postotku pripadaju dobnoj skupini mlađih od 45 godina (66,02%; n=68) te nema značajnih razlika u dobnim skupinama obzirom na spol ispitanika (Slika 4.).



Slika 4 - grafički prikaz podjele ispitanika obzirom na dobne skupine

Najveći postotak ispitanika ima ITM od 25 do 30 kg/m<sup>2</sup> (53,40%; n=55) te nema značajnih razlika obzirom na spol ispitanika (Slika 5.).



Slika 5 - grafički prikaz podjele ispitanika obzirom na indeks tjelesne mase

Opseg struka ispitanika kategorizira se u različite skupine obzirom na spol. Ispitanici muškog spola u najvećem postotku imaju struk manji od 94 cm (65,38%; n=17), što predstavlja kategoriju s najmanjom danom vrijednosti. Ispitanici ženskog spola u najvećem postotku imaju struk veći od 88 cm (42,86%; n=33), što predstavlja kategoriju s najvećom mogućom vrijednosti (Tablica 2.).

Tablica 2. Prikaz mjera opsega struka ispitanika.

	Muškarci	% (n)	Žene	% (n)
Opseg struka (cm)	<94	65,38 (n=17)	<80	27,27 (n=21)
	94-102	11,54 (n=3)	80-88	29,87 (n=23)
	>102	23,08 (n=6)	>88	42,86 (n=33)

Većina ispitanika (83,50%; n=86) navodi kako je na poslu ili u slobodno vrijeme tjelesno aktivno najmanje 30 minuta svaki dan, dok daleko manje njih jede voće ili povrće svaki dan (57,28%;n=59). Ispitanici muškog spola su u nešto većem postotku tjelesno aktivni (92,31%; n=24) od ispitanika ženskog spola (80,52%; n=62), dok ispitanici ženskog spola u većem postotku navode kako jedu voće i povrće svaki dan (Tablica 3.).

Tablica 3. Prikaz životnih navika ispitanika.

	Mogući odgovori	Muškarci	Žene	Ukupno	p*
Jeste li u pravilu na poslu ili u slobodno vrijeme tjelesno aktivni najmanje 30 minuta svaki dan?	Da	92,31 (n=24)	80,52 (n=62)	83,50 (n=86)	0,162
	Ne	7,69 (n=2)	19,48 (n=15)	16,50 (n=17)	
Koliko često jedete voće ili povrće?	Svaki dan	42,31 (n=11)	63,34 (n=48)	57,28 (n=59)	0,074
	Ne svaki dan	57,69 (n=15)	37,66 (n=29)	42,72 (n=44)	

\* Pearsonov Hi-kvadrat test

Ispitanici u najvećem postotku navode kako nisu nikad uzimali lijekove za visoki krvni tlak (83,50%; n=86) te nisu nikad imali povišeni šećer u krvi (85,43%; n=88). Međutim, pozitivnu obiteljsku anamnezu po pitanju šećerne bolesti ima nešto više od polovice ispitanika, od čega je nešto manja pozitivna obiteljska anamneza kod roditelja, brata, sestre ili vlastitog djeteta navodi (23,31%; n=24), u odnosu na bake ili djeda, teta, ujaka, strica, prvih rođaka (27,18%; n=28) (Tablica 4.).

Tablica 4. Prikaz anamneze ispitanika i pojavnosti šećerne bolesti u obitelji.

	Mogući odgovori	Muškarci	Žene	Ukupno	p*
Jeste li ikad na redovitoj bazi uzimali lijekove za visoki tlak?	Da	19,23 (n=5)	15,58 (n=12)	16,50 (n=17)	0,664
	Ne	80,77 (n=21)	84,42 (n=65)	83,50 (n=86)	
Jeste li ikad imali povišen šećer u krvi?	Da	15,38 (n=4)	14,29 (n=11)	14,56 (n=15)	0,891
	Ne	84,62 (n=22)	85,71 (n=66)	85,43 (n=88)	
Je li kome od vaše uže obitelji ili drugih rođaka dijagnosticirana šećerna bolest (Tip 1 ili Tip 2)?	Da: roditelj, brat, sestra ili vlastito dijete	23,08 (n=6)	23,38 (n=18)	23,31 (n=24)	0,585
	Da: baka ili djed, teta, ujak, stric, prvi rođaci	34,61 (n=9)	24,68 (n=19)	27,18 (n=18)	
	Ne	42,31 (n=11)	51,95 (n=40)	49,51 (n=51)	

\* Pearsonov Hi-kvadrat test

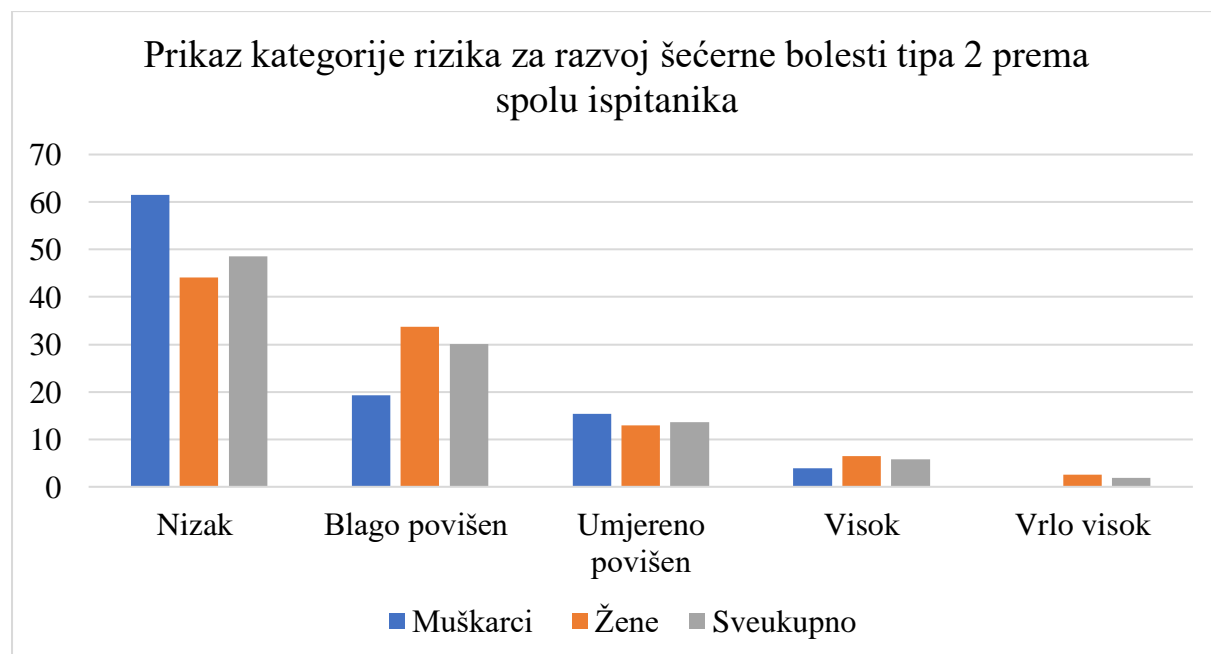
Najmanji postignuti FINDRISC rezultat iznosio je 0 bodova, a najveći 23. Ispitanici muškog spola imali su nešto manji medijan, a najčešći postignuti rezultat 3 boda. Ispitanici ženskog spola imali su medijan u iznosu od 7 bodova, najčešća vrijednost je iznosila 5 bodova (Tablica 5.).

Tablica 5. FINDRISC rezultati prema spolu ispitanika.

	N	Medijan	Mod	Frekvencija moda	Raspon	p
Ukupno	103	7	5	12	0-23	
Muškarci	26	5	3	4	0-19	0,134
Žene	77	7	5	12	0-23	

\*Mann-Whitney U test

Prema FINDRISC rezultatima, najveći postotak ispitanika ima nizak rizik za razvoj T2DM (48,54%; n=50). Nizak rizik ima najveći udio ispitanika muškog spola (61,54%; n=16) i ženskog spola (44,15%;n=34) (Slika 6.).



Slika 6 - grafički prikaz podjele ispitanika obzirom na rizik od razvoja T2DM i spol ispitanika

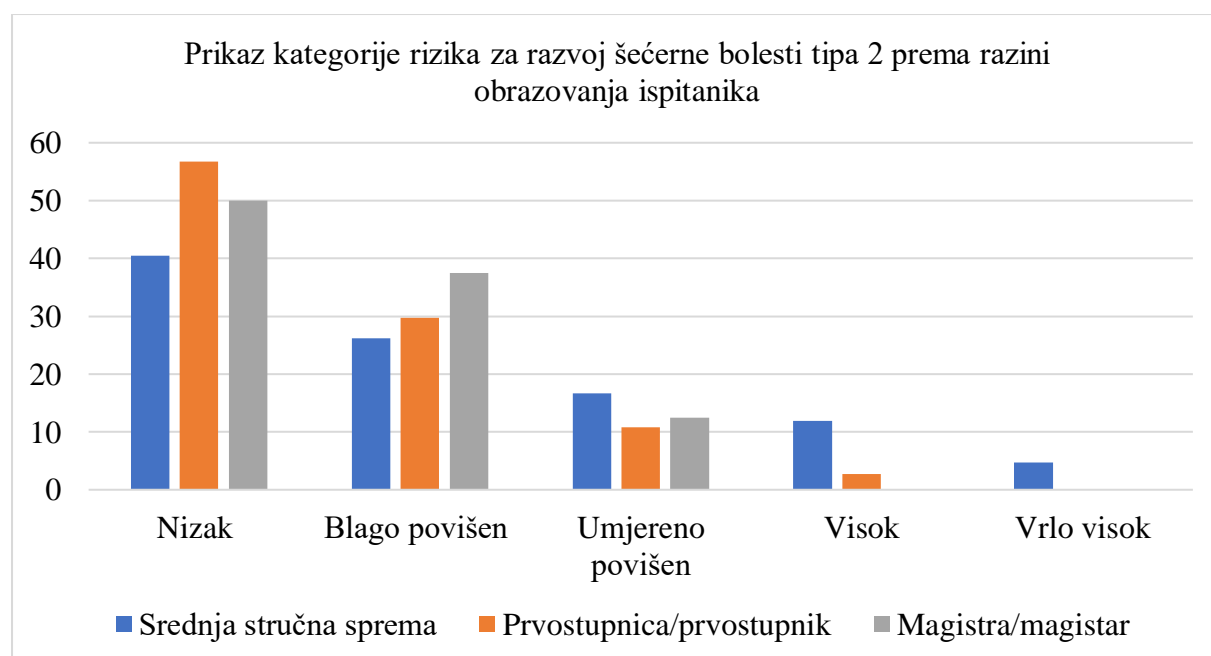
Podjelom dobivenih rezultata prema stručnoj spremi može se uvidjeti da postoje razlike između razina obrazovanja ispitanika i ukupnih FINDRISC rezultata. Ispitanici sa srednjom stručnom spremom postizali su najveće rezultate te je usporedbom rezultata prema razini obrazovanja pomoću Kruskal-Wallis testa dobiveno postojanje statistički značajne razlike između skupina  $H(2, N=103)=8,95, p=0,011$  (Tablica 6.).

Tablica 6. FINDRISC rezultati obzirom na stupanj obrazovanja ispitanika.

	N	Medijan	Mod	Frekvencija moda	Raspon	p
Ukupno	103	7	5	12	0-23	
Srednja stručna sprema	42	8,50	5	8	0-23	
Prvostupnica/prvostupnik	37	5	2	5	0-17	0,001
Magistra/magistar	24	6,50	višestruk	3	0-14	

\* Kruskal-Wallis test

Obzirom na kategorizaciju FINDRISC rezultata, nizak rizik od razvoja T2DM imali su ispitanici svih razina obrazovanja (Slika 7.).



Slika 7 - grafički prikaz podjele ispitanika obzirom na rizik od razvoja T2DM i stupanj obrazovanja ispitanika

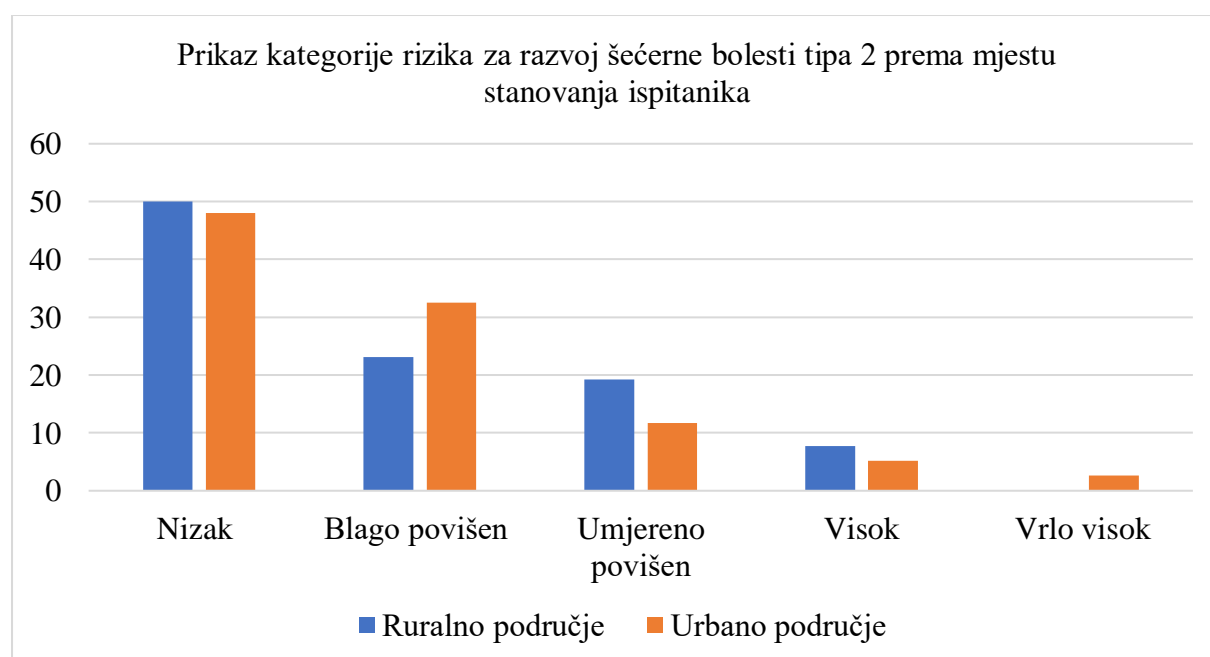
Ispitanici koji žive u ruralnom području imali su medijan od 6,5 bodova, dok su ispitanici koji žive u urbanom području imali medijan u iznosu od 7 bodova. Usporedba medijana ispitanika u ovisnosti o mjestu stanovanja pomoću Mann-Whitney U testa pokazala je kako ne postoje statistički značajne razlike u FINDRISC rezultatima obzirom na mjesto stanovanja U ( $N_1=26$ ,  $N_2=77$ ),  $U=979$ ,  $z=-0,16$   $p=0,870$  (Tablica 7.).

Tablica 7. FINDRISC rezultati obzirom na mjesto stanovanja ispitanika.

	N	Medijan	Mod	Frekvencija moda	Raspon	p
Ukupno	103	7	5	12	0-23	
Ruralno područje	26	6,5	3	4	0-20	0,870
Urbano područje	77	7	5	11	0-23	

\* Mann-Whitney U test

Nizak rizik od razvoja T2DM ima najveći udio ispitanika koji žile u ruralnom, ali i urbanom području (Slika 8.).



Slika 8 - grafički prikaz podjele ispitanika obzirom na rizik od razvoja T2DM i mjesto stanovanja ispitanika

## 7. RASPRAVA

Od ukupno 103 ispitanika koji su sudjelovali u istraživanju, najčešći FINDRISC rezultat bio je 5 bodova, što ukazuje na nizak rizik od razvoja T2DM. Prema kategorizaciji FINDRISC rezultata opisanoj od strane autora (6), najveći udio ispitanika (48,54%) koji su sudjelovali u istraživanju ima nizak rizik za razvoj T2DM te se odbacuje H1. Prema rezultatima korištenog upitnika, blago povišen rizik ima 30,10% ispitanika, umjereno povišen 13,59% ispitanika, dok visok i vrlo visok rizik od razvoja T2DM ima najmanji udio ispitanika (5,83% i 1,94%). Podaci dobiveni ovim istraživanjem se značajno razlikuju od rezultata studija provedenim u drugim zemljama na području Europe koje dokazuju mnogo viši rizik od razvoja T2DM kod populacije u Poljskoj (7), Norveškoj (8,83), Francuskoj (80,82), Belgiji (9,81), Bugarskoj (9) te drugim zemljama diljem Europe (9,84). Razlog navedenome može biti što je u ovom istraživanju sudjelovalo najviše ispitanika (66,02%) mlađih od 45 godina, a dosadašnje epidemiološke studije potvrđuju da prevalencija rizika raste proporcionalno sa životnom dobi (14,15,16,44).

Jedan od potencijalnih uzroka niskog rizika od T2DM ispitanika uključenih u ovo istraživanje je i činjenica da je najveći udio ispitanika (53,40%) primjerene tjelesne težine prema klasifikaciji ITM-a, uzimajući u obzir da je prekomjerna tjelesna težina jedan od najznačajnijih čimbenika rizika za T2DM (49,50,51,52). Primjerena tjelesna težina ispitanika uključenih u ovo istraživanje najvjerojatnije je rezultat zdravih prehrambenih navika i redovite tjelesne aktivnosti. Naime, 57,28% ispitanika navelo je kako konzumiraju voće ili povrće svaki dan, a čak 83,50% ispitanika je na poslu ili u slobodno vrijeme tjelesno aktivno najmanje 30 minuta svaki dan. Dosadašnjim je istraživanjima višestruko dokazano da zdrava prehrana koja podrazumijeva svakodnevno unos voća i povrća (56,59,60) te redovita tjelesna aktivnost (64,65) djeluju na smanjenje rizika od T2DM kroz postizanje primjerene tjelesne težine i održavanja normalne koncentracije glukoze u krvi. Važno je napomenuti i da većina ispitanika (49,51%) nema pozitivnu obiteljsku anamnezu za T2DM, a dosadašnjim je studijama potvrđeno da genetska predispozicija značajno povećava rizik od razvoja T2DM (34,35,36,37).

Statističkom obradom FINDRISC rezultata, obzirom na spol ispitanika nisu dokazane statistički značajne razlike te se odbacuje H2 istraživanja. Navedeni se podatak razlikuje od rezultata dobivenim u drugim studijama koji dokazuju značajno povećan rizik od T2DM kod žena u odnosu na muškarce (7,8,85). Međutim, potrebno je uzeti u obzir da je većina žena uključenih u ovo istraživanje (59,74%) mlađa od 45 godina, a dosadašnjim je istraživanjima



dokazano da menopauza nepovoljno utječe na povećanje rizika i prevalenciju T2DM (38,41,42). Važno je spomenuti i da najveći udio žena uključenih u ovo istraživanje (42,86%) ima opseg struka veći od 88 cm, što je kategorija s najvećom mogućom vrijednosti u FINDRISC upitniku, a povećan opseg struka se povezuje s višim razinama visceralne masnoće te značajno povećanim rizikom od T2DM (50,51,52). Zbog utjecaja životne dobi, menopauze i povećanog opsega struka, ne može se isključiti vjerojatnost da će nekolicina žena koje su sudjelovale u istraživanju ipak razviti T2DM u narednim desetljećima.

Ispitanici koji su sudjelovali u istraživanju u najvećem postotku imaju srednju stručnu spremu (40,78%), a usporedbom FINDRISC rezultata prema stupnju obrazovanja pomoću Kruskal-Wallis testa dobiveno je postojanje statistički značajne razlike između skupina. Post hoc analizom p vrijednosti pronađena je značajna razlika u postignutim rezultatima između ispitanika sa srednjom stručnom spremom i onima koji su prvostupnice/prvostupnici ( $p=0,011$ ). Međutim, statističkom obradom FINDRISC kategorija rizika za razvoj T2DM obzirom na stupanj obrazovanja nisu dokazane značajne razlike te se djelomično prihvaća H3 istraživanja. Dosadašnjim je istraživanjima dokazano da osobe s nižim stupnjem obrazovanja imaju najviši rizik od razvoja T2DM (7,9,85,86,87,88). Potencijalno objašnjenje zašto su ispitanici nižeg stupnja obrazovanja koji su sudjelovali u ovom istraživanju postizali više ukupne FINDRISC rezultate, a nemaju značajno povećan rizik od razvoja T2DM može biti protektivna uloga prethodno spomenutog zdravog životnog stila (primjerena tjelesna težina, redovita tjelesna aktivnost, svakodnevan unos voća ili povrća), izostanka pozitivne obiteljske anamneze te podataka da većina ispitanika nije nikada uzimala lijekove za povišeni krvni tlak (83,50%) niti je imala povišenu razinu glukoze u krvi (85,43%).

Ispitanici koji su sudjelovali u istraživanju u najvećem postotku žive u urbanom području (74,76%), a statističkom obradom podataka nisu dokazane značajne razlike u ukupnim FINDRISC rezultatima kao ni kategorijama rizika obzirom na mjesto stanovanja te se odbacuje H4 istraživanja. Navedeni se rezultat razlikuje od rezultata dosadašnjih istraživanja koja potvrđuju da osobe koje žive u ruralnom području imaju značajno veći rizik od razvoja T2DM od onih koji žive u urbanom području (7,86,87). U ovom istraživanju nisu dokazane statistički značajne razlike obzirom na stupanj obrazovanja i mjesto stanovanja, stoga se može zaključiti da je utjecaj niskog socio-ekonomskog statusa na rizik od razvoja T2DM kojeg potvrđuju mnoge dosadašnje studije (7,9,85,86,87,88), daleko manji od protektivnog utjecaja održavanja primjerene tjelesne težine, zdravih prehrambenih navika i redovite tjelesne aktivnosti.

## 8. ZAKLJUČAK

Statističkom obradom podataka prikupljenih ovim istraživanjem dokazano je da većina prigodnog uzorka građana Republike Hrvatske koji su sudjelovali u istraživanju ima nizak rizik od razvoja T2DM. Također, nije dokazana statistički značajna razlika u riziku od razvoja T2DM obzirom na spol ispitanika, stupanj obrazovanja i mjesto stanovanja. Prigodan uzorak građana koji je sudjelovao u ovom istraživanju je primjerene tjelesne težine, svakodnevno konzumira voće i povrće te redovito provodi tjelesnu aktivnost, čime je dodatno naglašena protektivna uloga navedenog na rizik od razvoja T2DM.

T2DM je globalni javnozdravstveni problem čija je prevalencija u stalnom porastu, najvjerojatnije zbog pratećeg rasta prevalencije prekomjerne tjelesne težine, pretilosti, sjedilačkog načina života, tjelesne neaktivnosti i nezdrave prehrane. T2DM značajno povećava morbiditet i mortalitet zahvaćenih pojedinaca te uzrokuje mnogobrojne ekonomske troškove zdravstvenih sustava diljem svijeta. Održavanje primjerene koncentracije glukoze u krvi postiže se kombinacijom skupocjenih lijekova i promjena životnog stila, no mnogi ne uspijevaju u istome te obolijevaju od mnogobrojnih komplikacija koje zahvaćaju gotovo sve organske sustave i značajno narušavaju kvalitetu života. Stoga je potrebno provesti više preventivnih programa kako bi se opća populacija educirala o promjenjivim čimbenicima rizika za razvoj T2DM te mogla utjecati na smanjenje prevalencije istog.

## LITERATURA

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, etc. Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;138:271-81.
2. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(1):8-16.
3. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci.* 2014;11(11):1185-200.
4. Frydrych LM, Bian G, O'Lone DE, etc. Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality. *J Leukoc Biol.* 2018;104(3):525-34.
5. Ojo O. Dietary Intake and Type 2 Diabetes. *Nutrients.* 2019;11(9):2177.
6. Lindström J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care.* 2003;26(3):725-31.
7. Zatońska K, Basiak-Rasała A, Połtyn-Zaradna K, etc., Characteristic of FINDRISC Score and Association with Diabetes Development in 6-Year Follow-Up in PURE Poland Cohort Study. *Vasc Health Risk Manag.* 2021;17:631-9.
8. Jølle A, Midthjell K, Holmen J, etc., Impact of sex and age on the performance of FINDRISC: the HUNT Study in Norway. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2016;4(1):000217.
9. Mavrogianni C, Lambrinou CP, Androustos O, et al. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score as a screening tool for undiagnosed type 2 diabetes and dysglycaemia among early middle-aged adults in a large-scale European cohort. The Feel4Diabetes-study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;150:99-110.
10. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care* 2024;47(1):20–42.
11. Johnson SL, Tabaei BP, Herman WH. The efficacy and cost of alternative strategies for systematic screening for type 2 diabetes in the U.S. population 45–74 years of age. *Diabetes Care.* 2005;28(2):307–11.
12. Duan D, Kengne AP, Echouffo-Tcheugui JB. Screening for Diabetes and Prediabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(3):369-85.

13. Rahman M, Simmons RK, Hennings SH, Wareham NJ, Griffin SJ. How much does screening bring forward the diagnosis of type 2 diabetes and reduce complications? Twelve year follow-up of the Ely cohort. *Diabetologia*. 2012;55(6):1651–9.
14. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119.
15. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023;402(10397):203-34.
16. International Diabetes Federation, *Diabetes Atlas*, 9th edition, Brussels; 2019.
17. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću Crodiab, Izvješće za 2021. godinu, Zagreb;2022.
18. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659-724.
19. Chen H, Chen G, Zheng X, Guo Y. Contribution of specific diseases and injuries to changes in health adjusted life expectancy in 187 countries from 1990 to 2013: retrospective observational study. *BMJ*. 2019;364:1969.
20. Roden M, Shulman GI. The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*. 2019;576(7785):51-60.
21. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88-98.
22. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6275.
23. Bunney PE, Zink AN, Holm AA, Billington CJ, Kotz CM. Orexin activation counteracts decreases in nonexercise activity thermogenesis (NEAT) caused by high-fat diet. *Physiol Behav*. 2017;176:139-48.
24. Boland BB, Rhodes CJ, Grimsby JS. The dynamic plasticity of insulin production in  $\beta$ -cells. *Mol Metab*. 2017;6(9):958-73.
25. Rorsman P, Ashcroft FM. Pancreatic  $\beta$ -Cell Electrical Activity and Insulin Secretion: Of Mice and Men. *Physiol Rev*. 2018;98(1):117-214.

26. Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, et al.  $\beta$ -cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1751-8.
27. Christensen AA, Gannon M. The Beta Cell in Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2019;19(9):81.
28. Hoang Do O, Thorn P. Insulin secretion from beta cells within intact islets: location matters. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2015;42(4):406-14.
29. Liu M, Weiss MA, Arunagiri A, et al. Biosynthesis, structure, and folding of the insulin precursor protein. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(2):28-50.
30. Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, Ha C, Korownyk C. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;159(8):543-51.
31. Liu LL, Yi JP, Beyer J, et al. Type 1 and Type 2 diabetes in Asian and Pacific Islander U.S. youth: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2009;32(2):133-40.
32. Haines L, Wan KC, Lynn R, Barrett TG, Shield JP. Rising incidence of type 2 diabetes in children in the U.K. *Diabetes Care*. 2007;30(5):1097-101.
33. Sattar N, Gill JM. Type 2 diabetes in migrant south Asians: mechanisms, mitigation, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(12):1004-16.
34. Fuchsberger C, Flannick J, Teslovich TM, et al. The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature*. 2016;536(7614):41-7.
35. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med*. 2010;363(24):2339-50.
36. Dimas AS, Lagou V, Barker A, et al. Impact of type 2 diabetes susceptibility variants on quantitative glycemic traits reveals mechanistic heterogeneity. *Diabetes*. 2014;63(6):2158-71.
37. Franks PW, Pearson E, Florez JC. Gene-environment and gene-treatment interactions in type 2 diabetes: progress, pitfalls, and prospects. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1413-21.
38. Kautzky-Willer A, Leutner M, Harreiter J. Sex differences in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2023;66(6):986-1002.
39. DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care*. 2003;26(1):61-9.
40. Nielsen MW, Stefanick ML, Peragine D, et al. Gender-related variables for health research. *Biol Sex Differ*. 2021;12(1):23.

41. Goossens GH, Jocken JWE, Blaak EE. Sexual dimorphism in cardiometabolic health: the role of adipose tissue, muscle and liver. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(1):47-66.
42. Wright AK, Welsh P, Gill JMR, et al. Age-, sex- and ethnicity-related differences in body weight, blood pressure, HbA1c and lipid levels at the diagnosis of type 2 diabetes relative to people without diabetes. *Diabetologia.* 2020;63(8):1542-53.
43. Wu H, Bragg F, Yang L, et al. Sex differences in the association between socioeconomic status and diabetes prevalence and incidence in China: cross-sectional and prospective studies of 0.5 million adults. *Diabetologia.* 2019;62(8):1420-9.
44. Yang L, Shao J, Bian Y, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among inland residents in China (2000-2014): A meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2016;7(6):845-52.
45. Mordarska K, Godziejewska-Zawada M. Diabetes in the elderly. *Prz Menopauzalny.* 2017;16(2):38-43.
46. Shamshirgaran SM, Mamaghanian A, Aliasgarzadeh A, Aiminisani N, Iranparvar-Alamdari M, Ataie J. Age differences in diabetes-related complications and glycemic control. *BMC Endocr Disord.* 2017;17(1):25.
47. Krentz AJ, Viljoen A, Sinclair A. Insulin resistance: a risk marker for disease and disability in the older person. *Diabet Med.* 2013;30(5):535-48.
48. Nanayakkara N, Curtis AJ, Heritier S, et al. Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia.* 2021;64(2):275-87.
49. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384(9945):766-81.
50. Ballestri S, Zona S, Targher G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(5):936-44.
51. Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med.* 2017;15(1):131.
52. Ding C, Chan Z, Magkos F. Lean, but not healthy: the 'metabolically obese, normal-weight' phenotype. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016;19(6):408-17.
53. Malone JJ, Hansen BC. Does obesity cause type 2 diabetes mellitus (T2DM)? Or is it the opposite?. *Pediatr Diabetes.* 2019;20(1):5-9.

54. Delahanty LM, Pan Q, Jablonski KA, et al. Effects of weight loss, weight cycling, and weight loss maintenance on diabetes incidence and change in cardiometabolic traits in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2738-45.
55. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia*. 2011;54(10):2506-14.
56. Kempf K, Schloot NC, Gärtner B, Keil R, Schadewaldt P, Martin S. Meal replacement reduces insulin requirement, HbA1c and weight long-term in type 2 diabetes patients with >100 U insulin per day. *J Hum Nutr Diet*. 2014;27(2):21-7.
57. Atallah R, Fillion KB, Wakil SM, et al. Long-term effects of 4 popular diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a systematic review of randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2014;7(6):815-27.
58. Tobias DK, Chen M, Manson JE, Ludwig DS, Willett W, Hu FB. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(12):968-79.
59. Jannasch F, Kröger J, Schulze MB. Dietary Patterns and Type 2 Diabetes: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *J Nutr*. 2017;147(6):1174-82.
60. Greenwood DC, Threapleton DE, Evans CE, et al. Association between sugar-sweetened and artificially sweetened soft drinks and type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Br J Nutr*. 2014;112(5):725-34.
61. U.S. Department of Health and Human Services. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. Dostupno na <https://health.gov/our-work/nutrition-physical-activity/dietary-guidelines/previous-dietary-guidelines/2015>. Pristupljeno 27.07.2024.
62. McKenzie AL, Athinarayanan SJ, McCue JJ, et al. Type 2 Diabetes Prevention Focused on Normalization of Glycemia: A Two-Year Pilot Study. *Nutrients*. 2021;13(3):749.
63. Salas-Salvadó J, Bulló M, Estruch R, et al. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2018;169(4):271-2.
64. 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):2527-45.
65. DiPietro L, Gribok A, Stevens MS, Hamm LF, Rumpler W. Three 15-min bouts of moderate postmeal walking significantly improves 24-h glycemic control in older people at risk for impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2013;36(10):3262-8.

66. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med.* 2011;17(2):179-88.
67. El-Lebedy DH, Ibrahim AA, Ashmawy IO. Novel adipokines vaspin and irisin as risk biomarkers for cardiovascular diseases in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(5):643-8.
68. Shan Z, Ma H, Xie M, et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 2015;38(3):529-37.
69. Ding M, Bhupathiraju SN, Chen M, van Dam RM, Hu FB. Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and risk of type 2 diabetes: a systematic review and a dose-response meta-analysis. *Diabetes Care.* 2014;37(2):569-86.
70. Zheng XX, Xu YL, Li SH, Hui R, Wu YJ, Huang XH. Effects of green tea catechins with or without caffeine on glycemic control in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(4):750-62.
71. Knott C, Bell S, Britton A. Alcohol Consumption and the Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of More Than 1.9 Million Individuals From 38 Observational Studies. *Diabetes Care.* 2015;38(9):1804-12.
72. 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):892-7.
73. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB, Wu T. Relation of active, passive, and quitting smoking with incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(12):958-67.
74. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001;344(18):1343-50.
75. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2013;56(3):680.
76. Hostalek U, Gwilt M, Hildemann S. Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention. *Drugs.* 2015;75(10):1071-94.
77. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393-403.



78. Jølle A, Midthjell K, Holmen J, et al. Validity of the FINDRISC as a prediction tool for diabetes in a contemporary Norwegian population: a 10-year follow-up of the HUNT study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):000769.
79. Kengne AP, Beulens JW, Peelen LM, et al. Non-invasive risk scores for prediction of type 2 diabetes (EPIC-InterAct): a validation of existing models. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(1):19-9.
80. Böhme P, Luc A, Gillet P, Thilly N. Effectiveness of a type 2 diabetes prevention program combining FINDRISC scoring and telephone-based coaching in the French population of bakery/pastry employees. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(3):409-18.
81. Vandersmissen GJ, Godderis L. Evaluation of the Finnish Diabetes Risk Score (FINDRISC) for diabetes screening in occupational health care. *Int J Occup Med Environ Health*. 2015;28(3):587-91.
82. Böhme P, Agrinier N, Badia M, Durand M, Scheen A, Guillaume M. Campagnes de sensibilisation au dépistage du diabète de type 2 dans les pharmacies. Comparaison de deux approches : glycémie capillaire et grille Findrisc. *Diabetes Metab*. 2012;38:A7.
83. Riise HKR, Graue M, Igland J, Birkeland KI, Kolltveit BH. Prevalence of increased risk of type 2 diabetes in general practice: a cross-sectional study in Norway. *BMC Prim Care*. 2023;24(1):151.
84. Gabriel R, Acosta T, Florez K, et al. Validation of the Finnish Type 2 Diabetes Risk Score (FINDRISC) with the OGTT in Health Care Practices in Europe. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;178:108976.
85. Makrilakis K, Grammatikou S, Liatis S, et al. The effect of a non-intensive community-based lifestyle intervention on the prevalence of metabolic syndrome. The DEPLAN study in Greece. *Hormones (Athens)*. 2012;11(3):316-24.
86. Hwang CK, Han PV, Zabetian A, Ali MK, Narayan KM. Rural diabetes prevalence quintuples over twenty-five years in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;96(3):271-85.
87. Espelt A, Borrell C, Roskam AJ, et al. Socioeconomic inequalities in diabetes mellitus across Europe at the beginning of the 21st century. *Diabetologia*. 2008;51(11):1971-9.
88. Agardh E, Allebeck P, Hallqvist J, Moradi T, Sidorchuk A. Type 2 diabetes incidence and socio-economic position: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2011;40(3):804-18.
89. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023)]. *Wien Klin Wochenschr*. 2023;135(1):7-17.

90. Goyal R, Singhal M, Jialal I. Type 2 Diabetes. [Updated 2023 Jun 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
91. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JP. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ*. 2015;350:7607.
92. Harding JL, Pavkov ME, Magliano DJ, Shaw JE, Gregg EW. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62(1):3-16.
93. Bornfeldt KE, Tabas I. Insulin resistance, hyperglycemia, and atherosclerosis. *Cell Metab*. 2011;14(5):575-85.
94. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(7):377-90.
95. Vigersky RA. An overview of management issues in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 2011;5(2):245-50.
96. Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JW, Dekkers OM. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(12):52036.
97. Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):917.
98. van Battum P, Schaper N, Prompers L, et al. Differences in minor amputation rate in diabetic foot disease throughout Europe are in part explained by differences in disease severity at presentation. *Diabet Med*. 2011;28(2):199-205.
99. Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int*. 2021;2021:1497449.
100. Usman MS, Khan MS, Butler J. The Interplay Between Diabetes, Cardiovascular Disease, and Kidney Disease. In: *Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes*. Arlington (VA): American Diabetes Association; 2021.13-8.
101. Nitta K, Iimuro S, Imai E, et al. Risk factors for increased left ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease: findings from the CKD-JAC study. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(1):99.
102. Jepson C, Hsu JY, Fischer MJ, et al. Incident Type 2 Diabetes Among Individuals With CKD: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(1):72-81.
103. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, et al. Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(1):84-7.

104. Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021;128(11):1580-91.
105. Cooper OAE, Taylor DJ, Crabb DP, Sim DA, McBain H. Psychological, social and everyday visual impact of diabetic macular oedema and diabetic retinopathy: a systematic review. *Diabet Med*. 2020;37(6):924-33.
106. Pearson-Stuttard J, Papadimitriou N, Markozannes G, et al. Type 2 Diabetes and Cancer: An Umbrella Review of Observational and Mendelian Randomization Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2021;30(6):1218-28.
107. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(4):207-21.
108. Wu X, Zhao H, Do KA, et al. Serum levels of insulin growth factor (IGF-I) and IGF-binding protein predict risk of second primary tumors in patients with head and neck cancer. *Clin Cancer Res*. 2004;10(12):3988-95.
109. Artasensi A, Pedretti A, Vistoli G, Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules*. 2020;25(8):1987.
110. McGovern A, Tippu Z, Hinton W, Munro N, Whyte M, de Lusignan S. Comparison of medication adherence and persistence in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(4):1040-3.
111. Ripsin CM, Kang H, Urban RJ. Management of blood glucose in type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Physician*. 2009;79(1):29-36.
112. Ashcroft FM, Rorsman P. K(ATP) channels and islet hormone secretion: new insights and controversies. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(11):660-9.
113. Phung OJ, Schwartzman E, Allen RW, Engel SS, Rajpathak SN. Sulphonylureas and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2013;30(10):1160-71.
114. Tripathi BK, Srivastava AK. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. *Med Sci Monit*. 2006;12(7):130-47.
115. Belhadj M, Dahaoui A, Jamoussi H, Farouqi A. Exploring insulin analogue safety and effectiveness in a Maghrebian cohort with type 2 diabetes: results from the A1chieve study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;101(1):4-14.
116. Kirwan JP, Sacks J, Nieuwoudt S. The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(7):15-21.

117. Kanaley JA, Colberg SR, Corcoran MH, et al. Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes: A Consensus Statement from the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc.* 2022;54(2):353-68.
118. Gillen JB, Little JP, Punthakee Z, Tarnopolsky MA, Riddell MC, Gibala MJ. Acute high-intensity interval exercise reduces the postprandial glucose response and prevalence of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(6):575-7.
119. Nieuwoudt S, Fealy CE, Foucher JA, et al. Functional high-intensity training improves pancreatic  $\beta$ -cell function in adults with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2017;313(3):314-20.
120. Sandouk Z, Lansang MC. Diabetes with obesity--Is there an ideal diet?. *Cleve Clin J Med.* 2017;84(7):4-14.
121. American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes. Sec. 6. In: *Standards of Medical Care in Diabetes—2016.* *Diabetes Care* 2016; 39(1):47–51.
122. Look AHEAD Research Group, Pi-Sunyer X, Blackburn G, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1374-83.

## PRILOZI

Slika 1 - grafički prikaz podjele ispitanika obzirom na spol .....	31
Slika 2 - grafički prikaz podjele ispitanika obzirom na stupanj obrazovanja .....	31
Slika 3 - grafički prikaz podjele ispitanika obzirom na mjesto stanovanja .....	32
Slika 4 - grafički prikaz podjele ispitanika obzirom na dobne skupine.....	32
Slika 5 - grafički prikaz podjele ispitanika obzirom na indeks tjelesne mase .....	33
Slika 6 - grafički prikaz podjele ispitanika obzirom na rizik od razvoja T2DM i spol ispitanika .....	36
Slika 7 - grafički prikaz podjele ispitanika obzirom na rizik od razvoja T2DM i stupanj obrazovanja ispitanika .....	37
Slika 8 - grafički prikaz podjele ispitanika obzirom na rizik od razvoja T2DM i mjesto stanovanja ispitanika .....	38
Tablica 1. Referentne vrijednosti za postavljanje dijagnoze T2DM ili predijabetesa (89).....	21
Tablica 2. Prikaz mjera opsega struka ispitanika.....	33
Tablica 3. Prikaz životnih navika ispitanika.....	34
Tablica 4. Prikaz anamneze ispitanika i pojavnosti šećerne bolesti u obitelji.....	35
Tablica 5. FINDRISC rezultati prema spolu ispitanika.....	36
Tablica 6. FINDRISC rezultati obzirom na stupanj obrazovanja ispitanika.....	37
Tablica 7. FINDRISC rezultati obzirom na mjesto stanovanja ispitanika.....	38

## **ŽIVOTOPIS**

Romina Mrakovčić je rođena 03. listopada 1995 godine u Rijeci. Osnovnu školu je završila u Rijeci. Srednju školu za medicinske sestre upisuje 2010. godine te po završetku srednjoškolskog obrazovanja 2015. godine počinje raditi u Thalassoterapiji Opatija na Klinici za liječenje, rehabilitaciju i prevenciju bolesti srca i krvnih žila. Preddiplomski stručni studij sestrinstva u Rijeci upisuje 2017. godine. Diplomski sveučilišni studij upisuje smjer Sestrinstvo- Menadžment u sestrinstvu upisuje 2022. godine.