Procjena kardiovaskularnog rizika mjerenjem završnih produkata glikacije u bolesnika s dijabetesom tipa 2

Grahovac, Marko

Master's thesis / Diplomski rad

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:618990

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Marko Grahovac

PROCJENA KARDIOVASKULARNOG RIZIKA MJERENJEM ZAVRŠNIH PRODUKATA GLIKACIJE U BOLESNIKA S DIJABETESOM TIPA 2

Diplomski rad

Akademska godina:
2018./2019.

Mentor:
Doc. dr. sc. Joško Božić, dr. med.

Split, srpanj 2019.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Marko Grahovac

PROCJENA KARDIOVASKULARNOG RIZIKA MJERENJEM ZAVRŠNIH PRODUKATA GLIKACIJE U BOLESNIKA S DIJABETESOM TIPA 2

Diplomski rad

Akademska godina:
2018./2019.

Mentor:
Doc. dr. sc. Joško Božić, dr. med.

Split, srpanj 2019.

SADRŽAJ

1. UVOD....1
1.1. Šećerna bolest....2
1.1.1. Defincija i klasifikacija....2
1.1.2. Epidemiologija....3
1.1.3. Patogeneza....5
1.1.4. Klinička slika....7
1.1.5. Dijagnoza....7
1.1.6. Liječenje....11
1.1.6.1. Opći principi liječenja....11
1.1.6.2. Higijensko-dijetetske mjere....13
1.1.6.3. Farmakološko liječenje....15
1.2. Mjerenje završnih produkata glikacije proteina....20
2. CILJ ISTRAŽIVANJA....22
3.1. Ispitanici i opis istraživanja....25
3.2. Anketni upitnik....25
3.3. Antropometrijska mjerenja....25
3.4. Mjerenje AGEs vrijednosti....26
3.5. Statistički postupci....26
4. REZULTATI....28
5. RASPRAVA....37
6. ZAKLJUČCI....42
7. SAŽETAK....44
8. SUMMARY....46
9. POPIS CITIRANE LITERATURE....48
10. ŽIVOTOPIS....60

„People don't care how much you know until they know how much you care.“

Theodore Roosevelt

Najdražem mentoru i pravom prijatelju,
doc. dr. sc. Jošku Božiću
i
zaslužnim za sve moje životne uspjehe, Ivanki, Lazi i Sanji.

Nadam se da ću opravdati vašu vjeru u mene i biti prije svega dobar čovjek, pa tek onda i dobar liječnik!

1. UVOD

1.1. Šećerna bolest

1.1.1. Defincija i klasifikacija

Šećerna bolest (lat. *diabetes mellitus* – DM) definira se kao skupina kroničnih poremećaja metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina uzrokovanih relativnim ili apsolutnim manjkom inzulina ili nemogućnošću njegovog djelovanja na ciljana tkiva. Temeljna značajka DM-a je hiperglikemija koja dugoročno uzrokuje oštećenje brojnih organa i organskih sustava kao što su živčani, kardiovaskularni i genitourinarni, što dovodi do brojnih komplikacija ove bolesti (1,2).

Klasifikacija različitih oblika dijabetesa prema Američkom udruženju za dijabetes (engl. *American Diabetes Association* - ADA) uključuje brojne entitete svrstane u 4 osnovne skupine bolesti:

- DM tip 1: najčešće nastaje posljedično stanično posredovanoj destrukciji β-stanica gušterače što obično dovodi do potpunog manjka inzulina
- DM tip 2: najčešće nastaje posljedično rezistenciji perifernih tkiva na djelovanje inzulina što dovodi do neadekvatnog odgovora β-stanica gušterače odnosno dolazi do stanja poznatog kao relativna inzulinska deficijencija
- gestacijski DM (engl. *gestational diabetes mellitus* – GDM): poremećena tolerancija glukoze koja nastaje u drugom ili trećem tromjesečju trudnoće
- specifični tipovi DM-a: mogu biti posljedica monogenskih defekata β-stanica gušterače (npr. neonatalni DM i DM zrele dobi u mladih (engl. *maturity-onset diabetes of the young* - MODY)), patoloških stanja gušterače (npr. cistična fibroza, pankreatitis, trauma, hemokromatoza, neoplazme), virusnih infekcija (npr. Rubella virus, Coxackie B, citomegalovirus, adenovirus, mumps), lijekovima ili kemijskim tvarima uzrokovanog oštećenja gušterače (npr. u antiretroviralnom liječenju sindroma stečene imunodeficijencije) ili se javljaju kao dio patologije različitih genetskih sindroma (npr. Downov sindrom i Klinifelterov sindrom) (3).

Dva najčešća tipa su DM tip 1 i DM tip 2. DM tip 1 se prije nazivao dijabetesom ovisnim o inzulinu ili juvenilnm tipom dijabetesa, a obuhvaća 5-10% bolesnika s dijabetesom. DM tip 2 se prije nazivao dijabetesom neovisnim o inzulinu ili adultnim tipom dijabetesa, a obuhvaća 90-95% bolesnika (1,3).

1.1.2. Epidemiologija

DM predstavlja jedan od vodećih javnozdravstvenih problema suvremenog društva. Izdatci za zdravstvenu skrb osoba oboljelih od DM-a i smrtnost povezana sa DM-om predstavljaju veliki socijalni, financijski i zdravstveni teret današnjem svijetu. Bolest se naziva još i globalnom epidemijom jer broj oboljelih u svijetu raste na razine nezamislive još prije samo nekoliko desetljeća (4,5).

Međunarodna dijabetička organizacija (engl. *International Diabetes Federation* - IDF) u izvješću iz 2017. iznosi poražavajuće brojke. U 2017. godini u svijetu preko 451 milijun ljudi (8,8% svjetske populacije) u dobi od 18 do 99 godina bolovao je od DM-a, a predviđa se porast ovog broja na 693 milijuna ljudi (9,9%) u 2045. godini. Prema ovakvim procjenama u 2045. godini bi svaka deseta osoba bolovala od DM-a. Zapanjuje i činjenica da u gotovo polovine oboljelih (49,7%) dijagnoza uopće nije postavljena. Nadalje, utvrđeno je da 374 milijuna ljudi ima neki oblik intolerancije glukoze. U 2017. godini otprilike 5 milijuna smrti diljem svijeta se povezuje izravno s DM-om. Na svjetskoj razini, predviđa se godišnja potrošnja od preko 859 bilijuna američkih dolara na liječenje same bolesti i njenih komplikacija (4,5).

Dramatičan porast broja oboljelih od DM-a zabilježen je u svim državama koje dostavljaju svoje podatke IDF-u, podjednako u urbanim i ruralnim sredinama. Točni globalni, regionalni i nacionalni podatci o broju oboljelih kao i projekcije za budućnost su nužni za izradu kvalitetnog plana prevencije i liječenja DM-a u pojedinim zemljama, kao i za ostvarenje cilja postavljenog od strane Svjetske zdravstvene organizacije u Globalnom akcijskom planu za borbu protiv nezaraznih bolesti kao dijelu velikog svjetskog plana razrađenog u 17 temeljnih ciljeva održivog razvoja (engl. *Sustainable Development Goals* - SDGs) našeg planeta za razdoblje do 2030. godine (6).

U Europi od DM-a boluje gotovo 60 milijuna osoba, a više od 620.000 oboljelih godišnje umre od njezinih posljedica. Unutar europske regije, DM je najčešći u Turskoj i zemljama istočne Europe. Hrvatska se nalazi u sredini ljestvice, čime je usporediva s Poljskom, Švicarskom i Lihtenštajnom (7).

U Republici Hrvatskoj je prema ukupno pristiglim podacima iz 2017. godine, registrirano 304.408 osoba s dijagnozom DM-a, a broj oboljelih se povećava iz godine u godinu (7).

Prisutne su i razlike u prevalenciji dijagnosticiranog DM-a u pojedinim županijama. Prevalencija DM-a u 2018. godini tako je najveća u Vukovarsko-srijemskoj (9,9%), Sisačko-

moslavačkoj (9,82%) i Karlovačkoj županiji (9,6%), a najmanja u Gradu Zagrebu (7,43) i Zadarskoj županiji (7,23). Podaci, osim o učestalosti obolijevanja u pojedinoj županiji, ovise i o učinkovitosti ranog otkrivanja i evidentiranja bolesnika s postavljenom dijagnozom (8).

Ranija istraživanja pokazuju da u Hrvatskoj tek 60% oboljelih osoba ima postavljenu dijagnozu, te se procjenjuje da je ukupan broj oboljelih veći od 400.000 odraslih osoba, odnosno da svaka deseta osoba u Hrvatskoj ima DM. Ekonomske analize provedene u Hrvatskoj ukazuju na vrlo visok udio troškova liječenja DM-a u ukupnim troškovima Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO), od čak 11,49%. Od ukupnih troškova, redovite kontrole zajedno s lijekovima za liječenje bolesti čine svega 14,28% troškova, dok na liječenje kasnih komplikacija bolesti kao što su oštećenja očiju, bubrega i krvožilnog sustava otpada čak 85,72% (9).

Ove brojke ukazuju na važnost problema koji predstavlja DM u današnjem modernom svijetu. Promjene u životnom stilu, uz smanjenje tjelesne aktivnosti i povećanu dostupnost visokokalorične hrane, doprinose povećanju rizika za nastanak DM-a i posljedičnih komplikacija. Komplikacije su znatno opterećenje za proračune zdravstvenih sustava širom svijeta i iznimno je važno djelovati na razinama prevencije kako bi se spriječio nastanak svih komplikacija. DM se nalazio na petom mjestu ljestvice vodećih uzroka smrti u Hrvatskoj (1 889 umrlih) 2016. godine, s 3,7 % udjela u ukupnoj smrtnosti i trendom porasta posljednjih desetljeća, te standardiziranim stopama mortaliteta višim od onih u Europskoj regiji i EU-u.

Navedeni broj je, s obzirom na važeći pravilnik o mrtvozorništvu prema kojemu se određuje samo jednan osnovni uzrok smrti, u službenim statistikama vjerojatno značajno podcijenjen. Naime, istraživanja Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) pokazuju da je mortalitet povezan s DM-om barem 2 do 4 puta veći nego što pokazuju službene statistike (10). Navedeni epidemiološki podaci pokazuju koliko je važno na vrijeme prepoznati i liječiti DM, ali i podići svjesnost šire javnosti da se u što većem broju spriječe komplikacije bolesti i omogući kvalitetniji život oboljelih (9).

1.1.3. Patogeneza

Inzulin je najpotentniji anabolički hormon u ljudskom organizmu. Glavna metabolička funkcija mu je poticanje ulaska glukoze u stanice, ponajprije skeletnog i srčanog mišića te adipocita (1).

U patogenezi tipa 1 DM-a osnovni patološki proces je gubitak tolerancije limfocita T na autoantigene i posljedično destrukcija β-stanica Langerhansovih otočića gušterače. Većinom su za to odgovorni pomoćnički limfociti T (engl. *T helper cells* – Th) i izlučeni pripadajući citokini poput interferona γ i tumor nekrotizirajućeg faktora α (engl. *tumor necrosis factor α* - TNFα) ili citotoksični limfociti tipa 8+ (engl. *cluster of diferentiation* - CD8+) koji izravno ubijaju β-stanice. Taj autoimunosni proces obično počinje godinama prije nego se sama bolest manifestira kliničkim simptomima. Tek kada je više od 90% β-stanica uništeno bolest se prezentira hiperglikemijom, a katkad i ketoacidozom (1,11).

U patogenezi tipa 2 DM-a glavni patofiziološki čimbenici su oslabljeni odgovor perifernih tkiva na inzulin i disfunkcija β stanica koja se očituje neadekvatnim izlučivanjem inzulina. Posljedično se teže iskorištava glukoza u tkivima i počinje pojačana proizvodnja glukoze u jetri, rezultirajući hiperglikemijom koja s jedne strane potakne hiperinzulinemiju, a s druge strane djeluje glukotoksično na ciljna tkiva i još više uništava β-stanice (12,13).

Oslabljen odgovor perifernih tkiva na inzulin, odnosno inzulinska rezistencija (IR) definira se kao odgovor na inzulin slabiji od normalnog, što posljedično dovodi do hiperinzulinemije koja je potrebna da bi se održala euglikemija (14). Hiperinzulinemija mehanizmom „down-regulacije“ dovodi do smanjenja količine inzulinskih receptora i do postreceptorskih poremećaja koji zajedno sa smanjenim prijenosom glukoze u stanicu utječu na ciljna tkiva i povećavaju inzulinsku rezistenciju, te kao posljedica bolest postaje sve teža i ozbiljnija (15,16).

Za razvoj IR-a, ključnu ulogu imaju prehrana i stil života koji često vode do pretilosti kao glavnog čimbenika u nastanku IR-a. Značajke IR-a su slabo inhibirana glukoneogeneza, poremećeno preuzimanje glukoze u mišićima i slabo inhibirana lipoliza u masnom tkivu. Danas se zna da raspodjela masnog tkiva ima važnu ulogu u nastanku IR-a. Prema toj teoriji osobe sa središnjom raspodjelom masnog tkiva (omjer struk/bokovi > 1,1) imaju višu razinu rezistencije u odnosu na osobe koje imaju više masnih naslaga na bokovima (12,17).

Osim navedenih čimbenika, važnu ulogu u nastanku IR-a ima i oksidativni stres. Slobodni radikali kisika (engl. *reactive oxygen substances* - ROS) izravno oštećuju građevne

proteine tkiva, a uz to aktiviraju i za stanicu presudan protein – protein kinazu C (PKC). Aktivirana PKC izravno smanjuje aktivnost inzulinskih receptora putem fosforilacije serina i treonina na unutarnjoj β-podjedinici inzulinskog receptora. Tako se remeti o fosforilaciji receptora ovisna translokacija glukoznog prijenosnika tipa 4 (engl. *Glucose transporter type* - GLUT) na plazmatsku membranu što je osnova nastanka IR-e u masnim i mišićnim stanicama (18).

Iako različitim patofiziološkim mehanizmima, oba puta u nastanku DM-a rezultiraju hiperglikemijom. Ona je isprva blaga i javlja se samo nakon većeg opterećenja glukozom, ali s vremenom, kako bolest napreduje, postaje sve češća i izraženija, da bi na kraju bila prisutna sve vrijeme pa i natašte. Ona je prvi i vodeći simptom DM-a i odgovorna je za patofiziološke procese koji imaju kritičnu ulogu u razvoju kroničnih komplikacija bolesti, odnosno za neenzimsku glikaciju proteina, već spomenutu aktivaciju PKC i izravnu glukotoksičnost (1).

Neenzimska glikacija proteina je proces vezanja glukoze na unutarstanične i izvanstanične proteine bez posredovanja enzima s posljedičnim nastankom završnih produkata uznapredovale glikacije (engl. *advanced gylcation end products* – AGEs). Receptor za AGEs (engl. *receptor for advanced gylcation end products* – RAGEs) se nalazi na upalnim stanicama (limfociti T i makrofagi), endotelnim stanicama te glatkom mišiću stijenki krvnih žila. Vezanjem AGEs za RAGEs potaknuto je otpuštanje proinflamatornih citokina i čimbenika rasta iz makrofaga, nastanak ROS-a iz endotela, prokoagulantno djelovanje endotela i makrofaga te međusobno povezivanje proteina izvanstaničnog matriksa. Proteini povezani pomoću AGEs ne podliježu proteolizi (1,19).

Nadalje, aktivacija PKC-a dovodi do stvaranja proangiogeničnih molekula kao što je vaskularni endotelni čimbenik rasta (engl. *vascular endothelial growth factor* - VEGF) koji snažno potiče neoangiogenezu kao u dijabetičkoj retinopatiji i profibrogeničnih molekula poput TGF-β koji dovodi do povećanog odlaganja izvanstaničnog matriksa (1,20).

Izravna glukotoksičnost, tj. negativan učinak visoke razine glukoze na razna tkiva, ponajviše na jetru, mišiće i gušteraču, posebice na njene β-stanice, dovodi do daljnjeg razvoja bolesti (1,12).

1.1.4. Klinička slika

DM tip 1 se najčešće pojavljuje u djece i mlađih od 18 godina, no može se pojaviti u bilo kojoj dobi. Početak bolesti je obično nagao iako se autoimuni proces razvija nekoliko godina ranije, a klinički početak bude obično potaknut nekim događajem koji zahtijeva veću količinu inzulina u organizmu, npr. infekcijom. Početni klinički znakovi najčešće uključuju poliuriju, polidipsiju i polifagiju. Bolesnik se katkad može prezentirati i teškom ketoacidozom. Ova se komplikacija razvija u bolesnika s teškim nedostatkom inzulina, u kojih adrenalin blokira rezidualni inzulin i dodatno stimulira lučenje glukagona (1,21). Time se pojačava glukoneogeneza i teška hiperglikemija, odnosno diureza i dehidracija. S druge strane, nedostatak inzulina uzrokuje aktivaciju lipoprotein-lipaze, posljedično lipolizu i povećanje koncentracije slobodnih masnih kiselina koje se u jetri esterificiraju, što u konačnici dovodi do stvaranja ketonskih tijela. Javlja se izražena ketonemija i ketonurija, što vodi daljnjoj dehidraciji i ketoacidozi (21).

DM tip 2 se najčešće očituje poliurijom i polidipsijom, a bolesnici su obično stariji od 40 godina i visokog indeksa tjelesne mase (ITM). Zbog manjka tjelesne aktivnosti i općenito sjedilačkog načina života te zbog nepravilne prehrane ova dijagnoza se sve češće postavlja i u dječjoj i adolescentskoj dobi. U dekompenziranom stanju ovi bolesnici mogu razviti hiperosmolarni sindrom s posljedičnom hiperosmolarnom neketotičnom komom koja nastaje zbog teške dehidracije (1,23).

1.1.5. Dijagnoza

DM se može dijagnosticirati na temelju HbA1c kriterija ili mjerenja glukoze u krvi (GUK), bilo da se mjeri vrijednost glukoze u krvi natašte (GUK natašte) ili vrijednost glukoze u krvi 2 h nakon uzimanja koncentrirane otopine glukoze - oralni test opterećenja glukozom (OGTT) (Tablica 1.) (3,24). OGTT je osjetljiviji za otkrivanje oštećene tolerancije glukoze, ali je skuplji, složeniji, dugotrajniji i manje reproducibilan nego mjerenje GUK-a, stoga se rutinski manje primjenjuje (25).

Tablica 1. Kriteriji za postavljanje dijagnoze DM-a i za poremećenu glukoregulaciju prilikom mjerenja glukoze iz krvi. Prilagođeno prema ADA-i (26).

	Preddijabetes	**Dijabetes**
HbA1c (%)	5,7 – 6,5	> 6,5
GUK natašte (mmol/l)	5,6 – 6,9	> 7,0
GUK (mmol/l)	-	> 11,1*
GUK/oGTT (mmol/l)	7,8 – 11,0	> 11,1

*samo ukoliko postoje klasični simptomi hiperglikemije ranije navedeni

Kratice: GUK – vrijednosti glukoze u krvi; GUK/OGTT – vrijednosti glukoze u krvi nakon oralnog testa opterećenja sa 75 g glukoze; HbA1c – glikirani hemoglobin

Ukoliko se bolesnik ne manifestira klasičnim simptomima dijabetesa, nužno je u barem dva navrata potvrditi dobivene nalaze. Izvođenje OGTT-a može se u dosta slučajeva zamijeniti mjerenjem glukoze u plazmi 2 sata nakon običnog obroka (mjerenje glukoze u krvi postprandijalno – vrijedi isti kriterij: GUK>11,1 mmol/l). Na taj način možemo OGTT ostaviti samo za dijagnosticiranje osoba čije su vrijednosti glukoze natašte i postprandijalno granične (26,27). Američka agencija za nacionalno zdravlje i ispitivanje prehrambenih navika (engl. *National Health and Nutrition Examination Survey* – NHANES) ističe podatak da granična vrijednost HbA1c iznad 6,5% identificira čak trećinu slučajeva više u odnosu na graničnu vrijednost GUK-a natašte iznad 7 mmol/l (28).

Postoji nekoliko kliničkih parametara na temelju kojih se može posumnjati na stanje preddijabetesa / dijabetesa u nekog bolesnika. Odrednice koje ukazuju na potrebu daljnjih testiranja nekim od prije navedenih testova su (26):

Svi odrasli koji imaju prekomjernu tjelesnu masu odnosno ITM > 25 kg/m^2 te zadovoljavaju dva ili više sljedećih kriterija:

- tjelesna neaktivnost
- obiteljska anamneza DM-a u prvom koljenu krvnog srodstva
- pripadnost određenim rasama/etničkim skupinama (npr. crna rasa, Afroamerikanci, Indijanci, Latinoamerikanci)
- žena koja rodi dijete porodne mase > 4,08 kg ili prethodno dijagnosticiran GDM
- hipertenzija (>140/90 mmHg) ili se liječi od iste
- HDL < 0,9 mmol/l ili trigliceridi > 2,8 mmol/l

- žene sa sindromom policističnih jajnika (engl.polycystic ovari syndrome-PCOS)
- klinički znakovi povezani s inzulinskom rezistencijom (pretilost, *acanthosis nigricans*)
- u anamnezi prisutne kardiovaskularne bolesti (26).

U posljednjim desetljećima zabilježen je izrazit porast dijagnoze DM-a tip 2 u dječjoj populaciji i populaciji adolescenata mlađih od 18 godina (29). Buse i sur. u svom istraživanju preispituju vrijednost dijagnostičkog parametra HbA1c u populaciji mlađoj od 18 godina i predlažu testove GUK-a natašte i OGTT kao testove izbora (30), dok ADA savjetuje uporabu vrijednosti HbA1c kao dijagnostičkog kriterija u ovoj populaciji, osim u iznimnim stanjima kao što su cistična fibroza i hemoglobinopatije (31,32).

Kriteriji koji upućuju na potrebu za daljnjim testiranjem u smjeru dijabetesa ili preddijabetesa u populaciji mlađih od 18 godina su:

Prekomjerna tjelesna masa (ITM > 85. centile za dob i spol, indeks masa/visina > 85. centile za dob i spol ili masa > 120% od idealne za spol i godine) uz bilo koja dva kriterija od sljedećih:

- obiteljska anamneza DM-a u prvom ili drugom koljenu krvnog srodstva
- pripadnost pojedinim rasama / etničkim skupinama (npr. crna rasa, Afroamerikanci, Indijanci, Latinoamerikanci)
- znakovi IR-e ili stanja udružena s IR-om (*acanthosis nigricans*, hipertenzija, dislipidemija, PCOS)
- GDM majke (26).

GDM je dugo bio definiran kao bilo koji stupanj intolerancije glukoze zabilježen tijekom trudnoće, neovisno o tome kakve su bile vrijednosti glikemije prije ili poslije gestacijskog perioda (33). Današnja epidemija pretilosti i sjedilački način života uzrok su izrazitog porasta prevalencije DM-a tipa 2, kako u općoj populaciji tako i u žena fertilne dobi, rezultirajući povećanim brojem trudnih žena s nedijagnosticiranim DM-om tipa 2, jer bi se poremećaj tolerancije glukoze u trudnoći pogrešno svrstao u GDM (34). Žene s dijagnosticiranim DM-om u prvom trimestru trudnoće dijagnosticiraju se kao DM tip 2. GDM se dijagnosticira isključivo u drugom ili trećem trimestru trudnoće i to isključivo ako prije trudnoće nisu imale nikakvih poremećaja u toleranciji glukoze (26).

Postavljanje dijagnoze GDM-a moguće je putem dva dijagnostička pristupa. Prvi dijagnostički pristup sastoji se od jednog mjerenja prilikom kojeg se u prethodno zdravih žena

između 24. i 28. tjedna gestacije provodi oGTT sa 75 g glukoze peroralno i mjeri se razina glikemije natašte, 1 sat nakon konzumiranja glukoze i 2 sata nakon konzumiranja glukoze (35). Dijagnoza se postavlja ako je zadovoljen bilo koji od sljedećih kriterija: GUK natašte > 5,1 mmol/l, GUK 1 sat nakon konzumacije glukoze > 10,0 mmol/l ili GUK 2 sata nakon konzumacije glukoze > 8,5 mmol/l (36).

Drugi dijagnostički pristup sastoji se od jednog obveznog i jednog dodatnog mjerenja (37). Prvo mjerenje služi kao probir i ne mora se nužno provoditi natašte, a izbor je u nesuradljivih bolesnica. Trudnicama od 24. do 28. tjedna koje su prije trudnoće bile zdrave daje se 50 g glukoze u tzv. testu opterećenja glukozom (engl. *glucose load test* - GLT) i mjeri razina glikemije u krvi nakon jednog sata. Ukoliko ona iznosi 7,8 mmol/l ili više pristupa se izvođenju dodatnog test, OGTT sa 100g glukoze (38). Za taj dodatni potvrdni test žena treba biti natašte kako bi joj se izmjerila razina glikemije u krvi, potom se daje 100 g glukoze peroralno i dalje mjeri razine glikemije u krvi iduća tri sata. Postoje dva različita dijagnostička kriterija za postavljanje dijagnoze GDM-a (Tablica 2.) – kriteriji Carpentera i sur. te kriteriji NDDG-a (engl. *National Diabetes Data Group*). Oba zahtjevaju da razine barem dva mjerenja budu iznad granica normale.

Tablica 2. Dijagnostički kriteriji za postavljanje dijagnoze GDM-a nakon 100 g - OGTT u drugom koraku testiranja. Prilagođeno prema ADA-i (26).

Vrijeme	GUK (mmol/l)	
	Carpenter i sur. (39)	NDDG (40)
Natašte	> 5,3	> 5,8
1 h	> 10	> 10,6
2 h	> 8,6	> 9,2
3 h	> 7,8	> 8

Kratice: GUK – vrijednosti glukoze u krvi; NDDG – engl. *National Diabetes Data Group*

1.1.6. Liječenje

1.1.6.1. Opći principi liječenja

Uspješna regulacija glikemije glavni je cilj u liječenju osoba s dijabetesom. Rezultati brojnih kliničkih ispitivanja nedvojbeno su potvrdili da smanjenje vrijednosti glikemije posljedično smanjuje pojavu i progresiju većinom mikrovaskularnih komplikacija bolesti (41,42). Nadalje, dugotrajna uspješna regulacija glikemije smanjuje pojavljivanje kardiovaskularnih komplikacija u bolesnika s DM-om tip 2 (43).

Zajedničke smjernice ADA-e i Europskog udruženja za istraživanje dijabetesa (engl. *European Association for the Study of Diabetes* - EASD) također preporučuju snižavanje HbA1c do 7,0% u većine oboljelih kako bi se smanjila učestalost mikrovaskularnih komplikacija. To se može postići održavanjem prosječne koncentracije glukoze u plazmi u vrijednostima od približno 8,3 do 8,9 mmol/L, odnosno u idealnim uvjetima ciljna koncentracija glukoze u plazmi natašte i pretprandijalno treba biti od 3,9 do 7,2 mmol/L, a postprandijalno do 7,8 mmol/L (44,45).

Analize rezultata brojnih velikih kliničkih istraživanja su pokazala da bolesnici s početnim vrijednostima HbA1c nižim od 8% i bez kardiovaskularnih bolesti u anamnezi mogu ostvariti gore navedenu kliničku korist (46,47). Nadalje, smjernice vodećih dijabetoloških društava izdvajaju navedenu skupinu bolesnika kao onu u kojoj bi intenzivirani pristup u liječenju sa strožim ciljevima regulacije glikemije donio najviše koristi (44,45,48,49). Nasuprot tome, u osoba s dužim trajanjem bolesti, kao i onih starije životne dobi s prisutnim komorbiditetima, ne mogu se ostvariti prednosti intenzivne regulacije glikemije (48,50).

Ciljne vrijednosti glikemije prema Hrvatskim smjernicama za farmakološko liječenje DM-a su:

a) Snižavanje vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA1c) ispod ili oko 7% dokazano smanjuje pojavu mikrovaskularnih komplikacija bolesti, a postizanje tih ciljnih vrijednosti ubrzo nakon postavljanja dijagnoze dugoročno će smanjiti mogućnost pojave makrovaskularnih komplikacija. Preporučuje se u odraslih osoba s DM-om tipa 2 težiti ciljnoj vrijednosti HbA1c nižoj od 7%.

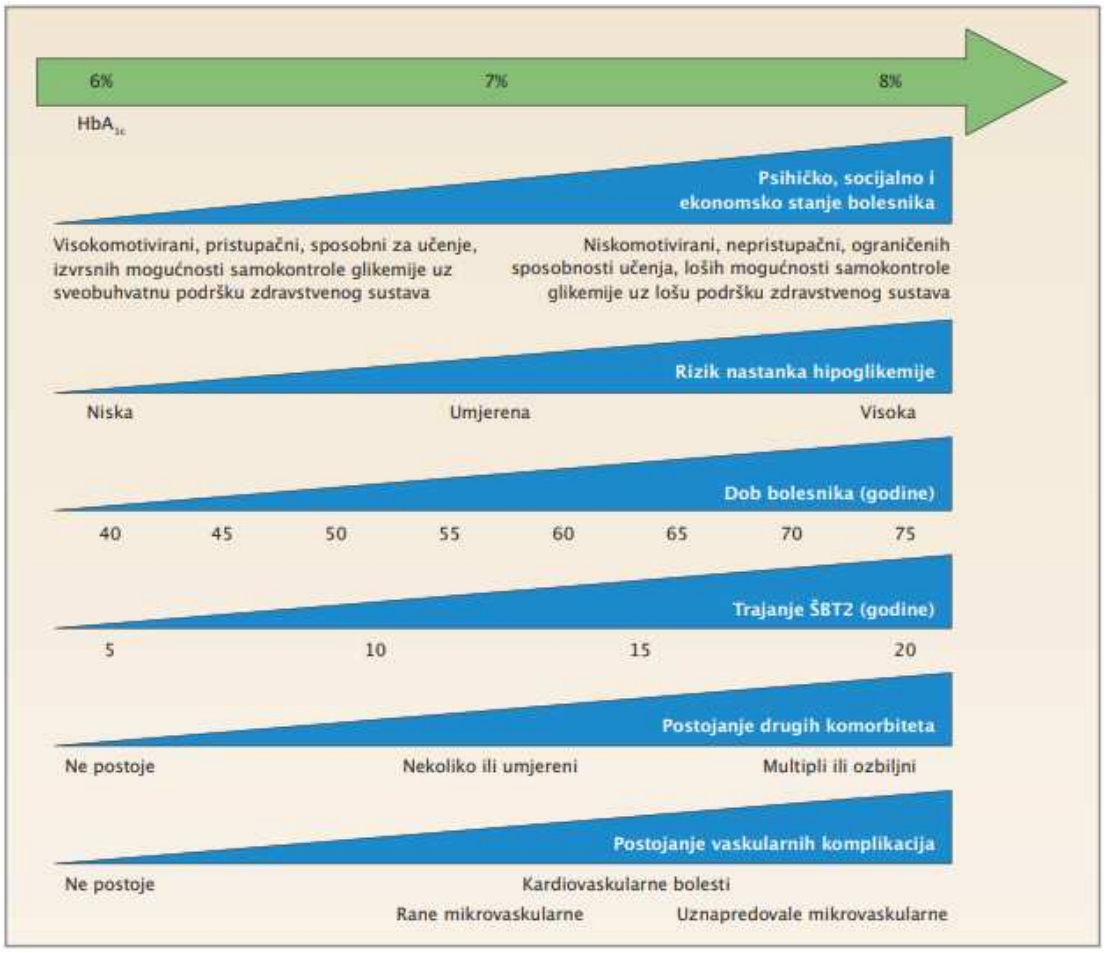
b) U pojedinih osoba sa DM-om opravdano je težiti strožim ciljnim vrijednostima HbA1c od 6,0 do 6,5%, ako se to može postići bez visokog rizika od učestalih simptomatskih hipoglikemijskih epizoda ili drugih nepovoljnih učinaka liječenja. Ti oboljeli ponajprije su

oboljeli od DM-a tipa 1, bolesnici mlađe životne dobi, kraćeg trajanja bolesti, dužeg očekivanog životnog vijeka i bez prisutnih znatnih kardiovaskularnih bolesti.

c) U osoba sa DM-om sklonih učestalim simptomatskim hipoglikemijskim epizodama, onih starije životne dobi ili onih s razvijenim mikrovaskularnim ili makrovaskularnim komplikacijama, odnosno prisutnim komorbiditetima, čija bolest traje duže vrijeme, preporučuje se težiti umjerenijim ciljnim vrijednostima HbA1c (od 7,5 do 8,0%) (51).

Sve navedeno upućuje na važnost individualnog pristupa bolesnicima s postavljenom dijagnozom DM-a. Pri odabiru najpovoljnijeg pristupa nužno je dobro procijeniti prednosti pojedinog pristupa regulacije glikemije i sve potencijalne rizike uzimajući u obzir negativne učinke lijekova za liječenje šećerne bolesti, osobito rizik od hipoglikemije (46,52). Postoje stari i bolesni ljudi kojima suviše niska regulacija glikemije neće pomoći, a istovremeno nosi visok rizik od simptomatskih hipoglikemijskih epizoda (53).

Čimbenici koje treba uzeti u obzir pri odabiru ciljnih vrijednosti regulacije glikemije za određenog bolesnika prikazani su na Slici 1. Suradljivost bolesnika, njegovo psihičko, socijalno i fizičko stanje treba uzeti u obzir, jer postizanje bilo kojeg stupnja kontrole glikemije zahtijeva aktivno sudjelovanje i predanost bolesnika (44,45,54,55). Osim toga, sve navedeno, uz potporu zdravstvenog sustava/obitelji/zajednice, tvori skupinu čimbenika koji se mogu poboljšati (ili pogoršati) tijekom vremena. Budući da su to jedini čimbenici na koje možemo utjecati izuzetno je važno da liječnik potiče suradljivost bolesnika pomoću terapijske edukacije. Nadalje, treba pokušati optimizirati zdravstvenu skrb tako da je potpora zdravstvenog sustava sveobuhvatna kako bi i oboljelim osobama s ograničenim financijskim mogućnostima bilo omogućeno postizanje optimalne regulacije bolesti i izostanak ili odgađanje razvoja kroničnih komplikacija. Ostali čimbenici, kao što su dob, životni vijek, komorbiditeti, rizici i posljedice nuspojava lijekova, uglavnom su nepromjenjivi, ali ih svakako treba imati na umu (51).



Slika 1. Shematski prikaz procjene terapijskih ciljeva u regulaciji glikemije. Prilagođeno prema (53).

Kratice: HbA1c – glikirani hemoglobin; ŠBT2 – dijabetes tipa 2

1.1.6.2. Higijensko-dijetetske mjere

Osnovni principi liječenja dijabetesa su pravilna prehrana, svakodnevna tjelovježba i terapijska edukacija. Kad osnovni principi ne daju željene rezultate, poseže se za farmakološkim liječenjem. Kako bi liječenje bilo pravilno, a ishod liječenja zadovoljavajući, bolesnik mora biti informiran o bolesti, treba usvojiti pravilan stav prema bolesti, naučiti provoditi samokontrolu i voditi brigu o vlastitom zdravlju (53).

Pravilna je prehrana iznimno važna u prevenciji bolesti i regulaciji glikemije. Poduka o prehrani sastavni je dio liječenja. Budući da su preuhranjenost i pretilost često udruženi sa DM-om tipa 2, posebna pozornost u liječenju treba biti usmjerena na kontrolu tjelesne mase (53). Prema rezultatima brojnih istraživanja, pravilna prehrana može znatno pridonijeti boljoj

regulaciji glikemije i smanjiti glikirani hemoglobin za 1,0-2,0% (56,57). Individualno ili grupno savjetovanje bolesnika s DM-om od kliničkog dijetetičara ili nutricionista može znatno pridonijeti boljoj glukoregulaciji (58-60). Poduka o pravilnoj prehrani treba biti individualno prilagođena, pri čemu treba obratiti pozornost na dob bolesnika, način života, socio-ekonomski status, tjelesnu aktivnost i eventualno ostale bolesti. Prilikom planiranja prehrane bolesnika s DM-om prednost bi trebalo dati ugljikohidratima niskoga glikemijskog indeksa. Konzumni šećer može biti zastupljen do najviše 10% ukupnoga energijskog unosa. Bolesnici bi trebali paziti na ritam, broj obroka i vremenski razmak između obroka. Udio zasićenih masti u prehrani bolesnika s DM-om trebao bi biti manji od 7% ukupnoga energijskog unosa, uz minimalan unos transmasnih kiselina (53).

U bolesnika s DM-om fizička aktivnost osigurava višestruke koristi kao što su sprječavanje kardiovaskularnih komplikacija, povećanje kardiorespiracijske sposobnosti, povećana snaga, smanjenje inzulinske rezistencije, poboljšanje glikemijske kontrole, unaprjeđenje lipidnoga profila i održavanje tjelesne mase (61,62). Meta-analize i sustavni pregledi pokazuju da režimi koji uključuju vježbe snage i aerobne vježbe poboljšavaju glikemijsku kontrolu u odraslih bolesnika s DM-om tipa 2 (63). Klinički je dokazano da su umjerena do visoka razina fizičke aktivnosti i kardiorespiracijska sposobnost udružene s redukcijom morbiditeta i mortaliteta u muškaraca i žena s tipom 1 i s tipom 2 DM-a (64-66). U DM-u tipa 2 s redovitom fizičkom aktivnošću i/ili srednjom do visokom kardiorespiracijskom sposobnošću, dokazano je reduciran kardiovaskularni i ukupni mortalitet 39-70% u 15-20 godina praćenja (67). Za DM tipa 1, također postoje snažni klinički dokazi da je pri fizičkoj aktivnosti od 7 sati žustroga hoda tjedno, što odgovara potrošnji od 2000 kcal, 7-godišnji mortalitet smanjen za 50% (68). Tjelovježba znatno djeluje na tijek bolesti, nastanak i progresiju komplikacija, ali i na ukupnu smrtnost bolesnika koja tijekom 20 godina može biti smanjena i za 50%. U liječenju i kontroli bolesti fizička aktivnost ima temeljnu ulogu i bolesnici bi morali ostvariti minimalno 150 minuta (raspoređenih u najmanje tri dana) tjedno srednjega (vožnja biciklom, žustro hodanje, plivanje, ples, aerobne vježbe u vodi) do snažnog (žustro hodanje, hodanje uzbrdo, trčanje, nogomet, košarka, brzo plivanje i intenzivni ples) intenziteta aerobnih vježbi (53). Aerobne vježbe, osim što povećavaju kardiorespiracijsku sposobnost koja je udružena s redukcijom morbiditeta i mortaliteta u muškaraca i žena u oba tipa DM-a (69), limitiraju i razvoj dijabetičke polineuropatije (70).

Svrha provođenja samokontrole glikemije jest postizanje dobre metaboličke regulacije, te posljedično utjecaj na razvoj akutnih i kroničnih komplikacija bolesti i kvalitetu života

bolesnika (53). U istraživanju Kartera i sur., promatrana je veza između učestale kontrole glikemije i klinički i statistički bolje glikemijske kontrole bez obzira na tip bolesti ili terapiju. Zanimljivo je da su sljedeće longitudinalne analize te populacije otkrile znatno poboljšanje HbA1c među bolesnicima koji su počeli primjenjivati samokontrolu glikemije, bez obzira na to jesu li na terapiji lijekovima, u usporedbi s korisnicima koji je primjenjuju otprije, a koji su promijenili učestalost samokontrole glikemije (71,72). Više je različitih predloženih obrazaca provođenja samokontrole kao npr.:

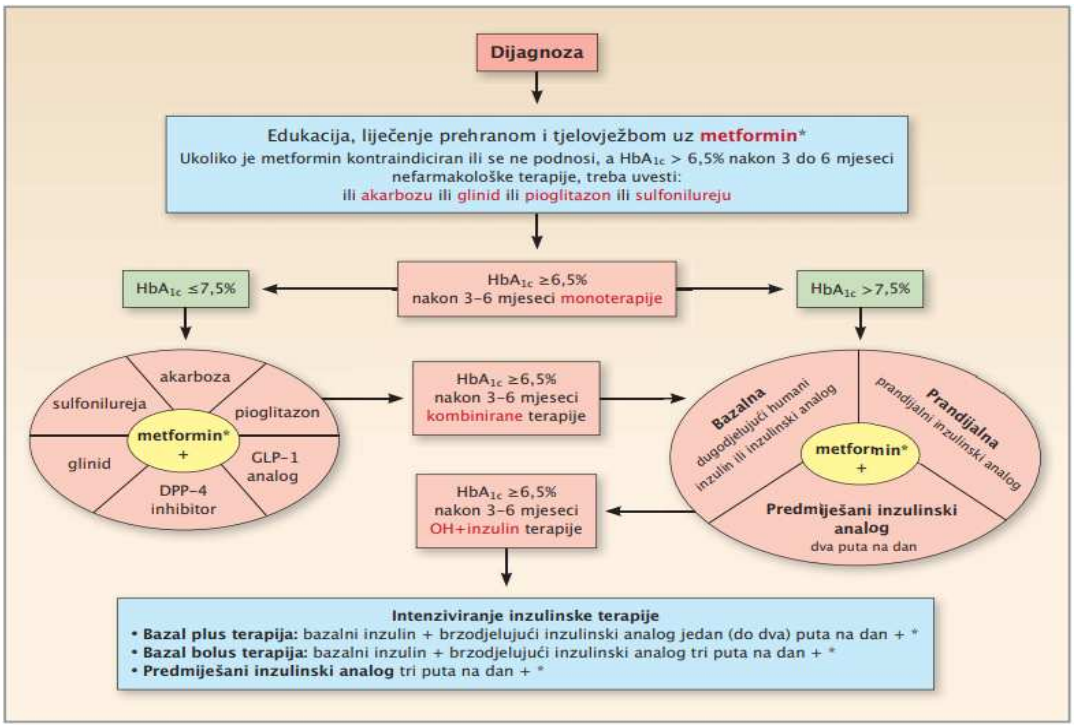
1. profil glikemije u 5 ili 7 točaka prije i poslije obroka i prije spavanja tijekom 1-3 dana
2. profil glikemije u parovima prije i 2 sata poslije obroka
3. profil glikemije usmjeren na procjenu hiperglikemije natašte prije spavanja i ujutro prije doručka (53).

Brojna klinička istraživanja koja su uključila bolesnike liječene inzulinom pokazala su korist od intenzivne glikemijske kontrole i, uključila samokontrolu kao neizostavni dio učinkovite terapijske sheme. Samokontrola glikemije osigurava bolesniku evaluaciju vlastitog odgovora na terapiju i pokazuje jesu li postignuti zadani glikemijski ciljevi. Rezultati samokontrole glikemije mogu poslužiti za prilagodbu terapijske sheme (73). Meta-analize randomiziranih klinčkih istraživanja u bolesnika sa DM-om tipa 2 koji ne koriste inzulin pokazuju da provođenje samokontrole znatno smanjuje vrijednosti HbA1c (74).

1.1.6.3. Farmakološko liječenje

S farmakološkom terapijom se započinje kada osnovni principi nefarmakološkog liječenja ne daju željene rezultate (75). Uz aktivno provođenje nefarmakoloških mjera, u DM-u tip 1 nužna je i nadoknada inzulina. Standard je intenzivirano inzulinsko liječenje; bolji naziv je bazal-bolus liječenje jer se odvojeno daje inzulin za bazalne potrebe, odvojeno bolusi za potrebu uz obrok (76). Ovakvim liječenjem se pokušava oponašati prirodno lučenje inzulina. Za bazalne potrebe daje se inzulin produljenog djelovanja, u pravilu u dvije doze (u nekih bolesnika – onih koji imaju još očuvane sekrecije inzulina – može biti dovoljna i jedna injekcija inzulina produljenog djelovanja) te doza inzulina kratkog djelovanja prije svakog obroka (77). U pristupu liječenju DM-a tipa 2, danas je na raspolaganju velik izbor lijekova i režima liječenja (Slika 2). Zlatni standard u liječenju je metformin, koji je još uvijek nezaobilazan u liječenju DM-a tipa 2 (osim u slučaju kontraindikacija ili nuspojava), zatim razni dugodjelujući preparati sulfonilureje, tijazolidindioni, inkretinomimetici te SGLT-2 inhibitori (engl. *sodium-glucose*

cotransporter-2). Ukoliko se uz maksimalne doze kombinacija oralnih hipoglikemika i uz aktivno provođenje nefarmakoloških mjera ne uspije smanjiti HbA1c ispod 7,5%, postoji indikacija za uvođenje inzulinske terapije (75).



Slika 2. Shematski prikaz hrvatskih smjernica za liječenje dijabetesa tipa 2. Prilagođeno prema (53).

*Svi bolesnici s dijabetesom tipa 2 trebaju uzimati metformin osim ukoliko postoji kontraindikacija ili lijek ne podnose zbog probavnih smetnji.

Kratice: HbA1c – glikirani hemoglobin

1.1.7. Komplikacije

Komplikacije dijabetesa dijele se na akutne i kronične.

Akutne komplikacije čine hipoglikemija, dijabetička ketoacidoza (DKA) i hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje (HHS) (12).

Hipoglikemija je najčešća akutna komplikacija, a uglavnom nastaje ijatrogeno (78). Ona ujedno predstavlja i najveći ograničavajući faktor u uspješnoj kontroli hiperglikemije (79). Definira se kao „svaka epizoda nenormalno niske koncentracije glukoze koja organizam izlaže potencijalnom oštećenju.“ (12). Bolesnici s tipom 1 DM-a u prosjeku dožive brojne simptomatske epizode hipoglikemije tokom života i barem jednom godišnje epizodu teške

simptomatske hipoglikemije koja zahtijeva pomoć druge osobe (80). Do 2% svih smrti bolesnika oboljelih od tipa 1 DM-a izravna su posljedica hipoglikemije (81). Hipoglikemija je česta i u bolesnika s tipom 2 DM-a, s prevalencijom do 80% u bolesnika na intenziviranoj inzulinskoj terapiji (12). Simptomi hipoglikemije dijele se u dvije skupine. Neuroglikopenijski simptomi kao prva skupina su izravna posljedica nedostatka glukoze mozgu i uključuju različite stupnjeve poremećaja svijesti, promjene ponašanja i psihomotorne ispade. Drugu skupinu čine neurogeni (autonomni) simptomi koji su uglavnom posljedica percepcije fizioloških promjena simpatikoadrenalnog sustava. U adrenergičke simptome spadaju palpitacije, anksioznost i tremor. Kolinergički simptomi su znojenje, parestezije i osjećaj gladi. Uobičajeni znakovi hipoglikemije su preznojavanje i hladnoća. Simptomi i znakovi hipoglikemije su nespecifični pa se hipoglikemija najuvjerljivije definira tzv. Whippleovim trijasom koji uključuje:

1. simptomi i/ili znakovi hipoglikemije
2. izmjerena niska koncetracija glukoze
3. nestajanje simptoma i znakova nakon podizanja koncentracije glukoze (12,79).

Precipitirajući čimbenici za nastanak hipoglikemije su pogreške u doziranju peroralnih hipoglikemika i inzulina (previsoka doza, pogrešno vrijeme uzimanja lijeka, odgađanje ili preskakanje obroka), prateće bolesti kao što su bubrežno zatajivanje i neka patološka stanja nadbubrežne žlijezde i/ili hipofize (12).

Incidencija DKA-e se u različitim studijama kreće od 4 do 8 slučajeva na 1000 dijabetičara godišnje. DKA je češća u mladih bolesnika, s većom prevalencijom u žena nego u muškaraca. Stanje koje precipitira nastanak DKA-e je apsolutni manjak inzulina, pa u oboljelih od DM tipa 1 to može biti i početna manifestacija bolesti. Kada je u organizmu poremećeno iskorištavane ugljikohidrata zbog manjka inzulina, energija se mora dobiti alternativnim putem, a to je metabolizam masnih kiselina. DKA se sastoji od hiperglikemije, ketonemije i acidemije, praćenih porastom kontraregulatornih hormona (kortizola, glukagona, hormona rasta, kateholamina). Posljedično hormonskoj neravnoteži u organizmu se potiče glukoneogeneza, glikogenoliza i lipoliza. Nastaje značajna hiperglikemija, a ubrzana lipoliza dovodi i do porasta razine slobodnih masnih kiselina (SMK) koje se metaboliziraju u jetri u procesu ketogeneze te se pojačano nakupljaju kiseli intermedijarni i završni metaboliti tog procesa (ketoni i ketonske kiseline). Pod ketonima se podrazumijevaju aceton, acetoacetat i β-hidroksibutiratna kiselina. Ketonurija nastaje kada nakupljanje ketoona nadmaši sposobnost organizma da ih izluči. Ako intervencija u tom trenutku izostane, daljnje nakupljanje kiselina uzrokuje klinički značajnu metaboličku acidozu (ketoacidozu). To stanje prati pad arterijskog pH i razine bikarbonata u

serumu. Zbog kompenzacijskog mehanizma nastaju hiperpneja i polipneja, tzv. Kussmaulovo disanje. Hiperglikemija, osmotska diureza, metabolička acidoza i hiperosmolarnost seruma uzrokuju brojne elektrolitske poremećaje, od kojih najviše treba voditi računa o ukupnom tjelesnom gubitku kalija. Udruženi učinci hiperosmolarnosti seruma, acidoze i dehidratacije povećavaju osmolarnost moždanih stanica što se može klinički prezentirati različitim stupnjem poremećaja svijesti. Stopa smrtnosti u DKA-i iznosi oko 10% (12).

Točnu incidenciju HHS-a teško je odrediti, a procjenjuje se da je to stanje razlog oko 1% svih primarno dijabetoloških hospitalitacija. U bolesnika s relativnim ili apsolutnim manjkom inzulina, ili razvijenom IR-om, fiziološki stres (npr. akutna infekcija) može uzrokovati daljnje smanjenje cirkulirajućeg inzulina praćeno porastom kontraregulatornih hormona. To je temeljni mehanizam nastanka HHS-a. Smanjeni gubitak mokraćom i smanjeno periferno iskorištavanje glukoze dovode do hiperglikemije, koja udružena s hiperosmolarnošću seruma dovodi do izrazite osmotske diureze i pomaka tekućine u intravaskularni prostor što uzrokuje daljnju staničnu dehidrataciju. Osmotskom diurezom gube se elektroliti, ponajviše kalij i natrij. Za razliku od bolesnika s DKA-om, u HHS-u nema razvoja ketoacidoze vjerojatno zbog prisutnosti inzulina u količinama koje su dovoljne da spriječe ketogenezu, ali nedovoljne da spriječe hiperglikemiju. Nadalje, hiperosmolarnost seruma inhibira lipolizu neovisno o drugim čimbenicima, ograničavajući na taj način količinu raspoloživih SMK-a iz kojih bi nastala ketonska tijela. Ako se bubrežni gubitak tekućine ne nadoknađuje, dehidratacija uzrokuje hipovolemiju koja posljedično dovodi do hipotenzije i hipoperfuzije perifernih tkiva. Kao završni rezultat ove kaskade nastaje komatozno stanje, s mogućim teškim poremećajem elektrolita. Stopa smrtnosti kod HHS-a viša je nego kod DKA-e i iznosi čak do 50% (12).

Kronične komplikacije koje nastaju u dugotrajnoj, a posebno u loše reguliranoj bolesti, posljedica su oštećenja velikih i srednje velikih arterija (makroangiopatija) i kapilara u ciljnim organima (mikroangiopatija). Bolest velikih krvnih žila uzrokuje ubrzanu aterosklerozu, povećavajući rizik za nastanak infarkta miokarda, moždanog udara i gangrene perifernih dijelova ekstremiteta. Bolest malih krvnih žila najviše je izražena u mrežnici, bubrezima i perifernim živcima, zbog čega nastaju dijabetička retinopatija, nefropatija i neuropatija (1,82).

Promjene na mrežnici u dijabetičkoj retinopatiji vodeći su uzrok sljepoće u razvijenim zemljama. Dijele se na dva oblika: neproliferativna i proliferativna retinopatija. U neproliferativnoj se nalaze mikroaneurizme, krvarenja, eksudati, venodilatacija i mikroinfarkti mrežnice. U proliferativnoj dolazi do stvaranja novih krvnih žila, koje mogu urasti u staklasto tkivo i uzrokovati povlačenje mrežnice i njezino odvajanje (83).

Bubrezi su također jedan od zahvaćenih organa u DM-u. Dijabetička nefropatija vodeći je uzrok terminalne bolesti bubrega u razvijenim zemljama. Razlozi nastanka oštećenja bubrega nisu utvrđeni, a najčešće se spominju interakcija brojnih čimbenika (faktor rasta, angiotenzin II, endotlin, završni produkti glikacije, zadebljanje bazalnih membrana, nodularna glomeruloskleroza) i hemodinamske promjene u mikrocirkulaciji bubrega (skleroza krvnih žila). Proteinurija u ovih bolesnika povezana je smanjenim preživljenjem i povećanom učestalošću kardiovaskularnih komplikacija (83).

Dijabetička neuropatija je najčešći oblik kasnih komplikacija DM-a u zemljama razvijenog svijeta. Neuropatija je izravno ovisna o trajanju i regulaciji bolesti. U trenutku otkrivanja bolesti oko 12%, a u kasnijoj fazi čak do 50% bolesnika ima neki oblik dijabetičke neuropatije. Patohistološki se vidi demijelinizacija, kao i suženje krvnih žila te hiperplazije i hipertrofije stanica endotela. Najčešći oblik je distalna simetrična polineuropatija (po tipu „rukavica i čarapa“), u sklopu koje se javlja gubitak senzornih osjetila uz parestezije, hiperesteziju, grčeve i noćne boli u mišićima (83).

Potencijalno jako opasna, a često previđena, kronična komplikacija bolesti je dijabetičko stopalo. Temeljem epidemioloških istraživanja procjenjuje se da će oko 25% bolesnika s DM-om tijekom života imati neki oblik promjena na stopalima, a preko 5% će ih biti podvrgnuto amputaciji ekstremiteta. Pod dijabetičkim stopalom podrazumijevaju se promjene koje nastaju međusobnim djelovanjem dijabetičke neuropatije te makroangiopatije i mikroangiopatije. Posljedica su različite deformacije, ulceracije, gangrena stopala te amputacija ekstremiteta. Razlikujemo neuropatsko i neuroishemično stopalo. Kliničke značajke neuropatskog stopala jesu: pulsacije arterija, stopalo može biti toplo, edematozno, s kongestijom vena. Neuropatski ulkusi javljaju se na hiperkeratotski promijenjenoj koži, a lokalizirani su najčešće u metatarzalnom području. Neuroishemično stopalo obilježeno je smanjenim protokom krvi i oslabljenim ili odsutnim pulsacijama arterija. Ulceracije su bolne, okolna koža je atrofična i blijeda, a stopala su hladna (83).

1.2. Mjerenje završnih produkata glikacije proteina

Završni produkti glikacije proteina (engl. *Advanced glycation end products* – AGEs), koji nastaju kao produkti neenzimske glikacije proteina, se normalno polagano akumuliraju u ljudskom organizmu tijekom života u tkivima sa sporom izmjenom tvari. Taj proces je izrazito ubrzan kod nekih stanja kao što je DM, bubrežno zatajenje i razne kardivaskularne bolesti. AGEs igraju jednu od ključnih patofizioloških uloga u nastanku kroničnih komplikacija DM-a. Nadalje, ubrzano nakupljanje AGEs je proporcionalno povezano s višim kardiovaskularnim rizikom. U velikim krvnim žilama vežu lipoproteine niske gustoće (engl. *low density lipoproteins* – LDL), onemogućavaju povratak u cirkulaciju te stimuliraju vezanje kolesterola. U malim krvnim žilama, poput glomerulanih kapilara, promijenjena bazalna membrana veže albumin, što dovodi do njezina daljnjeg zadebljanja. Jedna od bitnih karakteristika AGEs je da ne podliježu proteolizi (1,84).

AGEs čitač je neinvazivni stolni uređaj koji koristi karakteristična fluorescentna svojstva određenih AGEs za procjenu razine nakupljenih AGEs u koži. Mjerenje AGEs pomoću AGEs čitača donosi nam informaciju o prediktivnom kardiovaskularnom riziku ispitanika za samo 12 sekunda. Mjerenje je dizajnirano na bolesniku pristupačan način, potpuno je sigurno, nuspojave su samo teoretske, i omogućuje liječniku brzu i praktičnu kliničku upotrebu i izvođenje odgovarajućih zaključaka. Vrijednost uređaja u kliničkoj praksi je potvrđena u više velikih kliničkih istraživanja tijekom posljednjih nekoliko godina. Brojna su istraživanja potvrdila rezultate dobivene pomoću AGEs čitača kao jednakovrijedne biopsiji kože, invazivnom postupku koji se vodi kao zlatni standard za mjerenje akumulacije AGEs (85). Ta su istraživanja uključivala desetke tisuća dijabetičara, srčanih i bubrežnih bolesnika, kao i zdravih ispitanika u kontrolnim skupinama. Rezultati tih istraživanja pokazuju da je razina autofluorescencije AGEs iz tkiva kože (na čemu se temelji izračun AGEs čitača) snažan i neovisan prediktor kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kao i kardiovaskularnih komplikacija u dijabetičara (85).

Prva istraživanja su provedene na bolesnicima s DM-om zato što se u tih bolesnika, zbog patofiziološkog tijeka same bolesti, očekuje povećano stvaranje i nakupljanje AGEs. Rezultati mjerenja autofluorescencije AGEs iz tkiva kože bili su prosječno 30% veći u bolesnika s DM-om (tipa 1 ili 2) u usporedbi s kontrolnom skupinom ispitanika. U velikom kohortnom istraživanju Lutgersa i sur. iz 2008. godine koje je uključivala dobro regulirane bolesnike s DM-om tipa 2, prisutnost i stupanj mikrovaskularnih i makrovaskularnih

komplikacija su povezani sa značajno povišenom razinom specifične autoflorescencije AGEs iz tkiva kože (86). Gerrits i sur. u istraživanju iz 2008. godine upućuju na povezanost između izraženije autoflorescencije iz tkiva kože i pojavnosti dijabetičke nefropatije i neuropatije (87).

Rezultati Skupine za prospektivno istraživanje o dijabetesu u Ujedinjenom Kraljevstvu (engl. *United Kingdom Prospective Diabetes Study* – UKPDS) koji govore o procjeni rizika za razvoj komplikacija u bolesnika s DM-om su općeprihvaćeni i danas široko korišteni u kliničkoj praksi. Unatoč tome što su mnogi oboljeli od tipa 2 DM-a dobro kontrolirani prema smjernicama za klasične faktore rizika (vijednosti kolesterola, arterijskog tlaka, navike pušenja, HbA1c), brojni i dalje razviju kardiovaskularne komplikacije. Nadalje, upitnicima za procjenu rizika često promakne detekcija povišenog kardiovaskularnog rizika u bolesnika koji su na antihipertenzivnoj ili hipolipemičkoj terapiji. Posljedično svemu navedenom, javila se potreba za dodatnim pokazateljem koji bi identificirao bolesnike s povišenim kardiovaskularnim rizikom (88).

U istraživanju Lutgersa i sur. iz 2009. utvrđeno je da AGEs čitač ima značajnu dodatnu vrijednost u utvrđivanju stupnja kardiovaskularnog rizika. Unutar skupine od gotovo 1000 bolesnika s dobro kontroliranim tipom 2 DM-a (HbA1c niži ili jednak 7%), rezultati dobiveni pomoću AGEs čitača su bili drugi najbolji pojedinačni prediktor kardiovaskularnog mortaliteta, ali i ukupne smrtnosti. Po ovom istraživanju najbolji prediktor je bila biološka dob bolesnika. Nadalje, rezultati ovog istraživanja jasno pokazuju da izračunavanje kardiovaskularnog rizika na temelju kombinacije rezultata AGEs čitača i UKPDS-ovih ljestvica skoriranja kardiovaskularnog rizika daje pouzdanije prognostičke informacije u odnosu na same UKPDS-ove ljestvice. Uključivanje rezultata AGEs čitača u izračun kardiovaskularnog rizika je za 27% ispitanika značilo promjenu skupini na ljestvici kardiovaskularnog rizika (iz skupine s niskim do umjerenim u skupinu s visokim rizikom i obratno). Prije nego su rezultati dobiveni AGEs čitačem uzeti u obzir, tih 27% bolesnika bili su netočno klasificirani po skupinama za kardiovaskularni rizik i kao takvi nisu adekvatno liječeni ili nisu liječeni uopće (89).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja je utvrditi stupanj kardiovaskularnog rizika na temelju vrijednosti AGEs u bolesnika s dijabetesom tipa 2 te ispitati povezanost AGEs vrijednosti sa stupnjem regulacije glikemije i životnim navikama ispitanika.

Hipoteze ovog istraživanja su:

1. Većina bolesnika s dijagnozom dijabetesa tipa 2 imat će povišen kardiovaskularni rizik temeljen na vrijednosti AGEs.
2. Neće biti razlike u vrijednosti AGEs između muškaraca i žena.
3. Postojat će pozitivna korelacija između prosječnih vrijednosti HbA1c i AGEs vrijednosti.
4. Bolesnici koji su redovno fizički aktivni imat će niži kardiovaskularni rizik temeljen na vrijednosti AGEs u odnosu na bolesnike koji su manje fizički aktivni.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ispitanici i opis istraživanja

U ovom presječnom istraživanju sudjelovalo je ukupno 150 bolesnika (78 muškarca i 72 žene) koji boluju od dijabetesa tipa 2. Svi uključeni ispitanici su liječeni u Regionalnom centru za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Kliničkog bolničkog centra Split, te su anketirani za vrijeme redovnih kontrolnih pregleda kod dijabetologa. Istraživači su informirali ispitanike sa svrhom istraživanja prije ispunjavanja ankete, te je potom informirani pristanak potpisan od strane svih uključenih ispitanika. U istraživanje nisu uključeni bolesnici koji su odbili ispuniti anketne upitnike ili dati na uvid medicinsku dokumentaciju. Ispitanici su ispunjavali anketni upitnik o životnim navikama. Podatci o ispitanicima prikupljeni su uzimanjem anamneze i uvidom u medicinsku dokumentaciju. Istraživanje je u cijelosti odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

3.2. Anketni upitnik

Nakon opsežnog pregleda literature sastavljen je anketni upitnik koji je uključivao 16 čestica podijeljenih u dvije glavne skupine.

Prvi dio se sastojao od 10 čestica koje uključuju opće podatke i navike ispitanika (spol, godina rođenja, zanimanje, mjesto stanovanja, procjena materijalnog stanja, fizička aktivnost, status pušenja, konzumacija alkohola).

Drugi dio upitnika se sastojao od 6 čestica kojim se procjenjuju osnovni parametri vlastite bolesti i mogućih pridruženih stanja (tip bolesti, godina postavljanja dijagnoze, percepcija bolesti, kontrole bolesti, procjena kvalitete samokontrole, vrsta terapije,).

3.3. Antropometrijska mjerenja

Osim detaljne anamneze i pregleda medicinske dokumentacije, ispitanici su podvrgnuti sljedećim mjerenjima antropometrijskih obilježja – tjelesne mase i visine, opsega struka i bokova i vrijednost AGEs pomoću AGEs čitača. Za mjerenje tjelesne mase i visine korištena je baždarena medicinska vaga s ugrađenim visinomjerom (Seca, Birmingham, Ujedinjeno Kraljevstvo). ITM izračunat je dijeljenjem vrijednosti tjelesne mase (kg) s kvadratom vrijednosti tjelesne visine (m^2). Opseg struka mjeren je pri stojećem i uspravnom položaju ispitanika u razini središnje linije između dna rebrenog luka u srednjoj aksilarnoj liniji i vrha

ilijačnih grebena. U istom položaju mjeren je i opseg bokova u razini najvećeg opsega glutealnih mišića, povrh linije koja spaja velike trohantere bedrene kosti. Odnos opsega struka naspram opsega bokova (engl. *Waist-to-hip ratio* – WHR) je određen dijeljenjem opsega struka (cm) s opsegom bokova (cm).

3.4. Mjerenje AGEs vrijednosti

Vrijednosti AGEs i pridruženi kardiovaskularni rizik mjerene su pomoću AGEs čitača (DiagnOptics Technologies BV, Groningen, Nizozemska). Ispitanici su upoznati s načinom provođenja mjerenja, potencijalnim rizicima i mogućim koristima od rezultata. Nakon toga su zamoljeni od strane istraživača da stave desnu podlakticu na uređaj, što je standardno i praktično mjerno mjesto na tijelu za izračun autofluoresciranja određenih AGEs iz kože (84). AGEs čitač osvjetljava površinu kože od oko 4 cm^2 uz pobudni izvor svjetla s vršnom ekscitacijom valne duljine 370 nm. Emisijska svjetlost (fluorescencija u valnoj duljini 420–600 nm) i uslijed pobudne svjetlosti reflektirana svjetlost (s valnom duljinom od 300–420 nm) od kože mjeri se spektrometrom. Autofluorescencija kože se izračunava kao omjer svjetla emisije i reflektirane svjetlosti pobude, pomnožen sa 100 i izražen u proizvoljnim jedinicama. Na temelju povezivanja dobivenog rezultata s godinama ispitanika dobiven je graf na temelju kojeg su ispitanici svrstavani u jednu od skupina povišenog kardiovaskularnog rizika. Provedena je serija od tri uzastopna mjerenja koja su ukupno trajala manje od minute. Rezultati su zbrojeni i podijeljeni s tri da bi se dobila srednja vrijednost, koja je kasnije korištena u analizama. Metoda je neovisna o promatračima i ima intrapersonalni koeficijent varijacije manji od 5% (85).

3.5. Statistički postupci

Za statističku analizu podataka je korišten statistički program MedCalc za Windows, verzija 11.5.1.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgija). Kvantitativne varijable su prikazane kao srednja vrijednost i standardna devijacija, dok su kategorijske varijable prikazane kao cijeli brojevi i postotak. Normalnost raspodjele podataka ispitana je Kolmogorov-Smirnov testom. Za usporedbu kategorijskih varijabli korišten hi-kvadrat test. Multipla linearna regresijska analiza korištena je za procjenu povezanosti različitih neovisnih indikatora s vrijednosti AGEs kao zavisnom varijablom. Nadalje Pearsonova korelacija je korištena za procjenu povezanosti

antropometrijskih parametara i vrijednosti HbA1c s AGEs vrijednosti. Razina statističke značajnosti postavljena je na $P<0,05$.

4. REZULTATI

U istraživanje je uključeno ukupno 150 ispitanika s DM-om tipa 2 s približno jednakom zastupljenošću oba spola (78 muškaraca i 72 žene). Osnovna obilježja ispitanika prikazana su u Tablici 1.

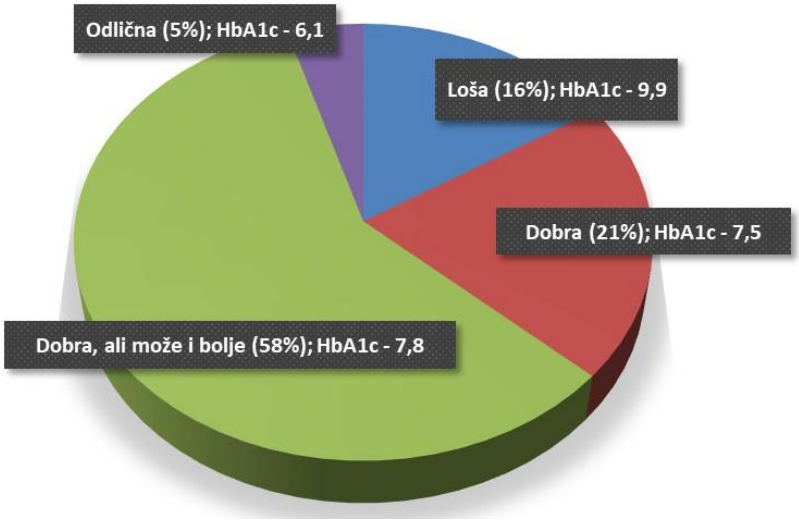
Tablica 1. Osnovne značajke ispitanika

Parametar	**Ispitanici (N=150)**
Dob (god)	69,9±11,7
Trajanje bolesti (god)	14,6±11,3
Tjelesna visina (cm)	171,7±10,3
Tjelesna masa (kg)	86,3±17,1
ITM (kg/m^2)	29,2±5,2
Opseg struka (cm)	98,1±12,7
Opseg bokova (cm)	105,4±10,0
WHR	0,93±0,08
HbA1c (%)	8,0±1,8

Podatci su prikazani kao srednja vrijednost ± standardna devijacija.

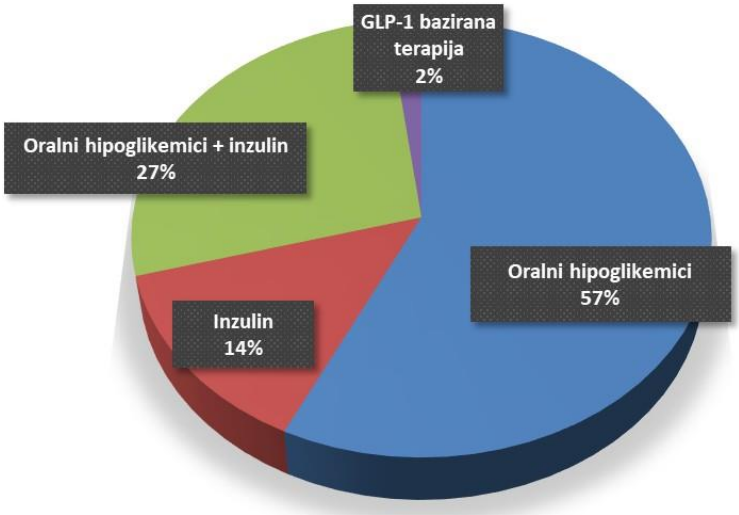
Kratice: ITM – indeks tjelesne mase, HbA1c – glikirani hemoglobin, WHR – omjer opsega struka i bokova

Najveći dio ispitanika kontrolu DM-a ocjenjuju kao „dobrom, ali smatram da može i bolje“ (N=87; 58%) ili „dobrom“ (N=31; 21%). U tim skupinama ispitanika prosječni HbA1c iznosio je 7,8% odnosno 7,5%. Znatno manji dio ispitanika smatra kako je kontrola njihove bolesti loša (N=24; 16%). To odgovara realnim parametrima jer se u toj skupini ujedno nalaze i bolesnici s najlošije reguliranom glikemijom odnosno s prosječnim HbA1c od 9,9%. Najmanji dio ispitanika (N=8; 5%) smatra da je kontrola njihove bolesti odlična, a to su ujedno i bolesnici s najboljom glukoregulacijom (prosječan HbA1c iznosio je 6,1%) (Slika 1).



Slika 1. Subjektivna procjena kontrole dijabetesa u odnosu na vrijednost HbA1c

Najveći broj ispitanika je na terapiji oralnim hipoglikemicima (N=85; 57%). Slijede ispitanici liječeni kombinacijom oralnih hipoglikemika i inzulina (N=41; 27%) i ispitanici liječini samo inzulinskom terapijom (N=21; 14%) (Slika 2).



Slika 2. Podjela ispitanika prema vrsti terapije

Pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između dobi bolesnika (r=0,228; P=0,005), trajanja bolesti (r=0,234; P=0,004), opsega struka (r=0,176; P=0,031) i WHR (r=0,246; P=0,002) i AGEs vrijednosti (Tablica 2). Nakon testa multiple linearne regresije značajnost je zadržana samo za HbA1c vrijednost (β=0,069; SE=0,029; P=0,021) (Tablica 3).

Tablica 2. Korelacije između odabranih osnovnih parametara populacije i AGEs vrijednosti

Parametar	**AGEs rezultat**	
	r*	**P**
Dob (god.)	0,228	0,005
Trajanje bolesti (god.)	0,234	0,004
ITM (kg/m2)	0,001	0,986
Opseg struka (cm)	0,176	0,031
Opseg bokova (cm)	0,024	0,772
WHR	0,246	0,002

*Pearsonov korelacijski koeficijent

Kratice: AGEs – produkti glikacije proteina, ITM – indeks tjelesne mase, WHR – omjer opsega struka i bokova

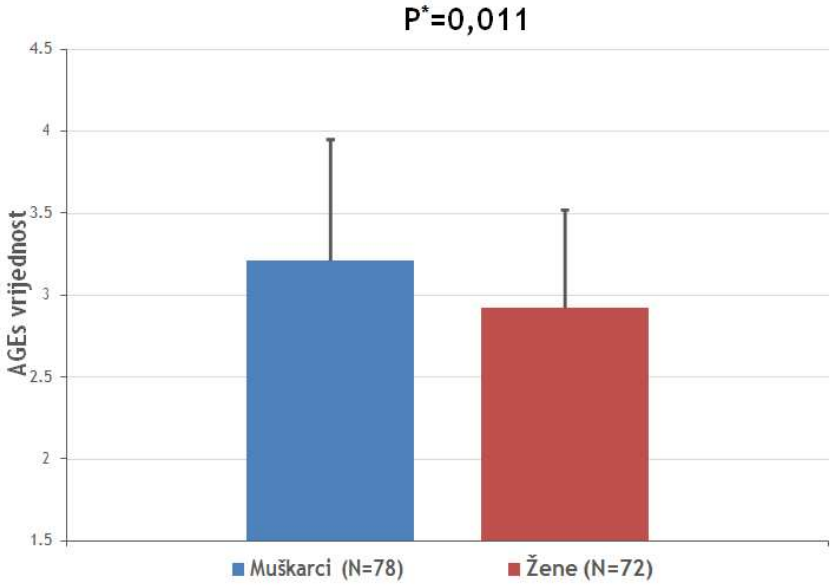
Tablica 3. Multipla linearna regresijska analiza neovisnih indikatora s AGEs vrijednosti postavljenom kao zavisnom varijablom

Variable	**β***	**SE****	**P**
Trajanje bolesti (god.)	0,012	0,005	0,137
Dob (god.)	0,01	0,005	0,051
ITM (kg/m^2)	-0,013	0,016	0,439
Opseg struka (cm)	0,01	0,007	0,127
HbA1c (%)	0,069	0,029	0,021

* nestandardizirani koeficijent β; ** standardna greška

Kratice: ITM – indeks tjelesne mase, HbA1c – glikirani hemoglobin

U muškaraca je pronađena statistički značajno veća prosječna vrijednost AGEs u odnosu na žene (3,21±0,73 naprema 2,92±0,62) (P=0,011) (Slika 3).

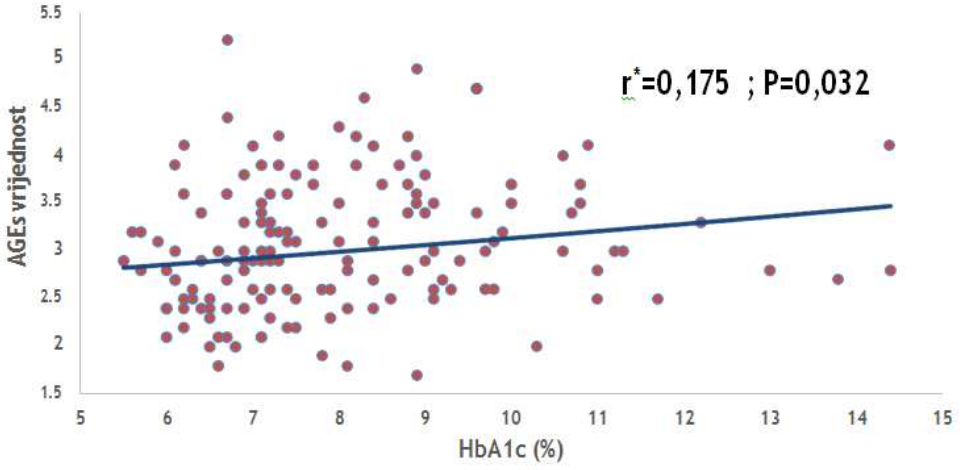


Slika 3. Prosječna vrijednost AGEs s obzirom na spol ispitanika

*t-test za nezavisne uzorke

Kratice: AGEs – završni produkti glikacije

Pronađena je statistički značajna pozitivna korelacija između prosječne vrijednosti HbA1c i vrijednosti AGEs u ispitanika (r=0,175; P=0,032) (Slika 4).

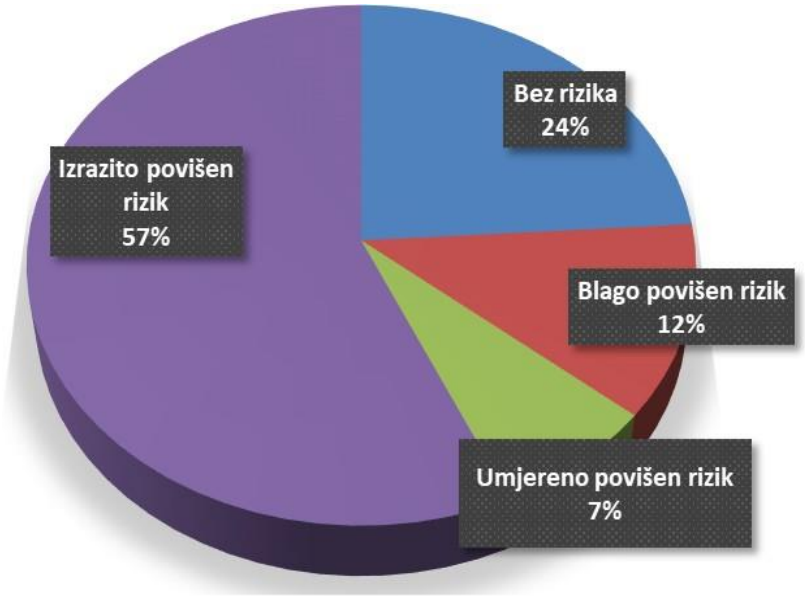


Slika 4. Korelacija između vrijednosti AGEs i vrijednosti HbA1c (%)

*Pearsonov korelacijski koeficijent

Kratice: AGEs – završni produkti glikacije, HbA1c – glikirani hemoglobin

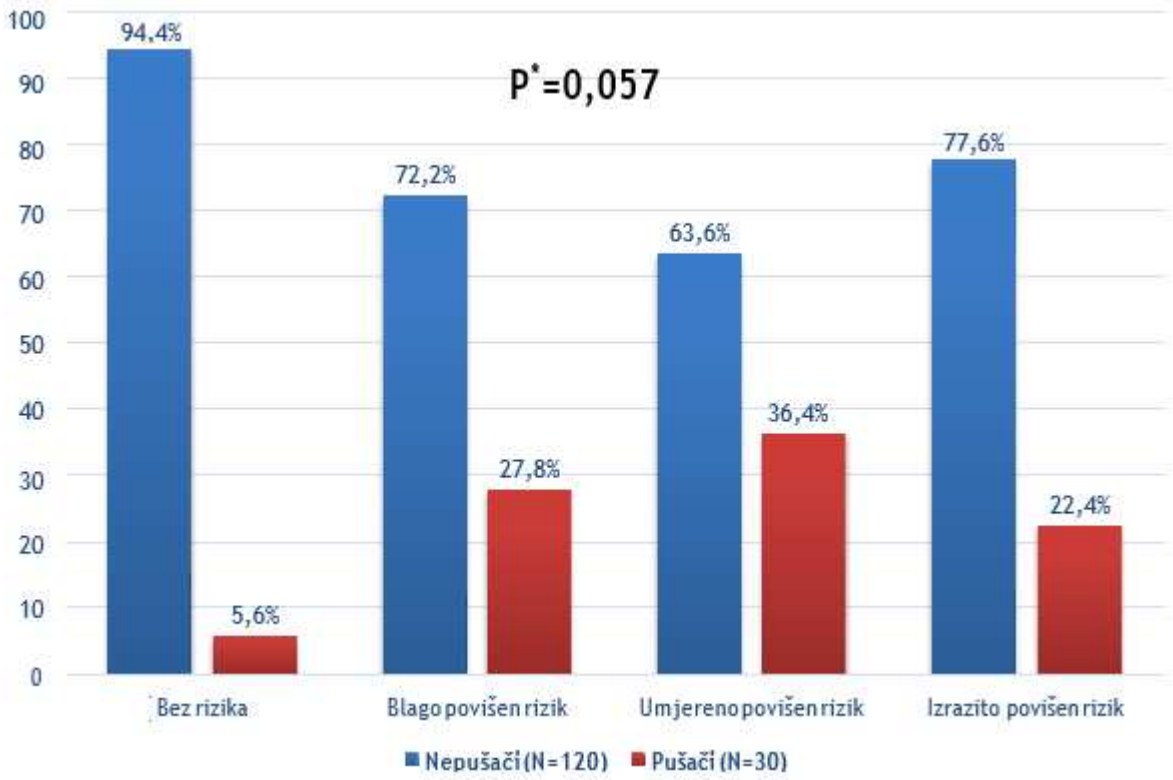
Prem kardiovaskularnom riziku temeljenom na vrijednosti AGEs, većina ispitanika svrstana je u skupinu s izrazito povišenim rizikom (N=85; 57%). U skupinu s umjereno povišenih rizikom spada značajno manji broj ispitanika (N=11; 7%). Nadalje, znatan broj ispitanika spada u skupinu bez rizika (N=36; 24%), a manji dio u skupinu s blago povišenim rizikom (N=18; 12%) (Slika 5).



Slika 5. Podjela ispitanika prema kardiovaskularnom riziku temeljenom na AGEs vrijednosti

Unutar skupine ispitanika s izrazito povišenim kardiovaskularnim rizikom temeljenim na AGEs vrijednosti bilo je više muškaraca nego žena (N=49; 58% naprema N=36; 42%). Nasuprot tome, u skupini ispitanika bez rizika bilo je značajno više žena nego muškaraca (N=23; 64% naprema N=13; 36%).

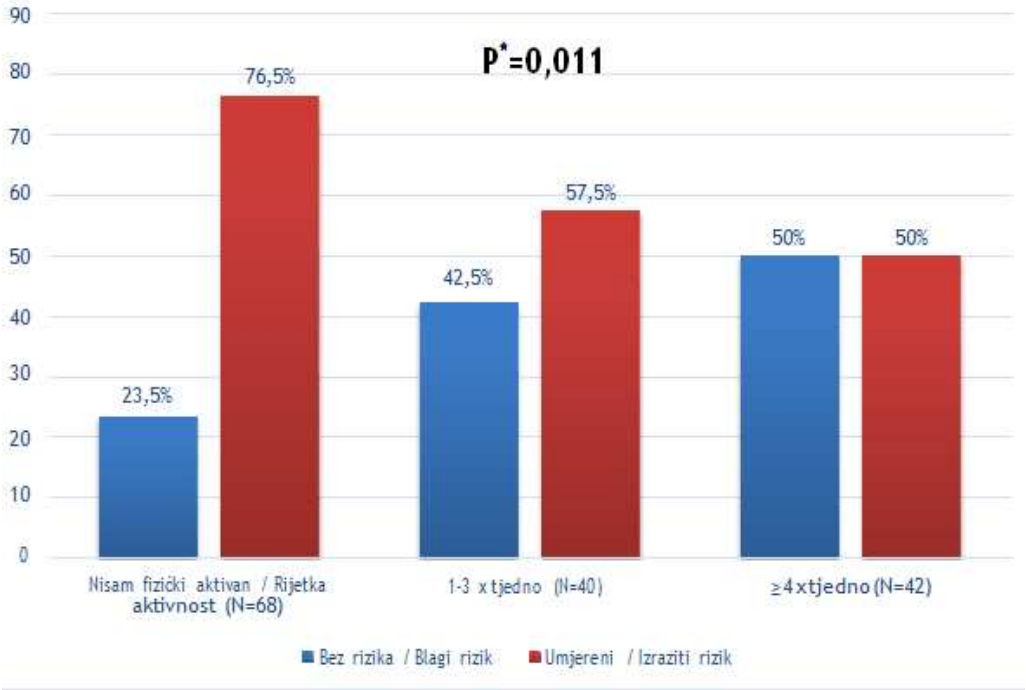
Nije pronađena statistički značajna povezanost između kardiovaskularnog rizika i navike pušenja u ispitanika (P=0,057) (Slika 6).



Slika 6. Podjela ispitanika prema navici pušenja s obzirom na stupanj kardiovaskularnog rizika temeljen na vrijednosti AGEs

*hi-kvadrat test

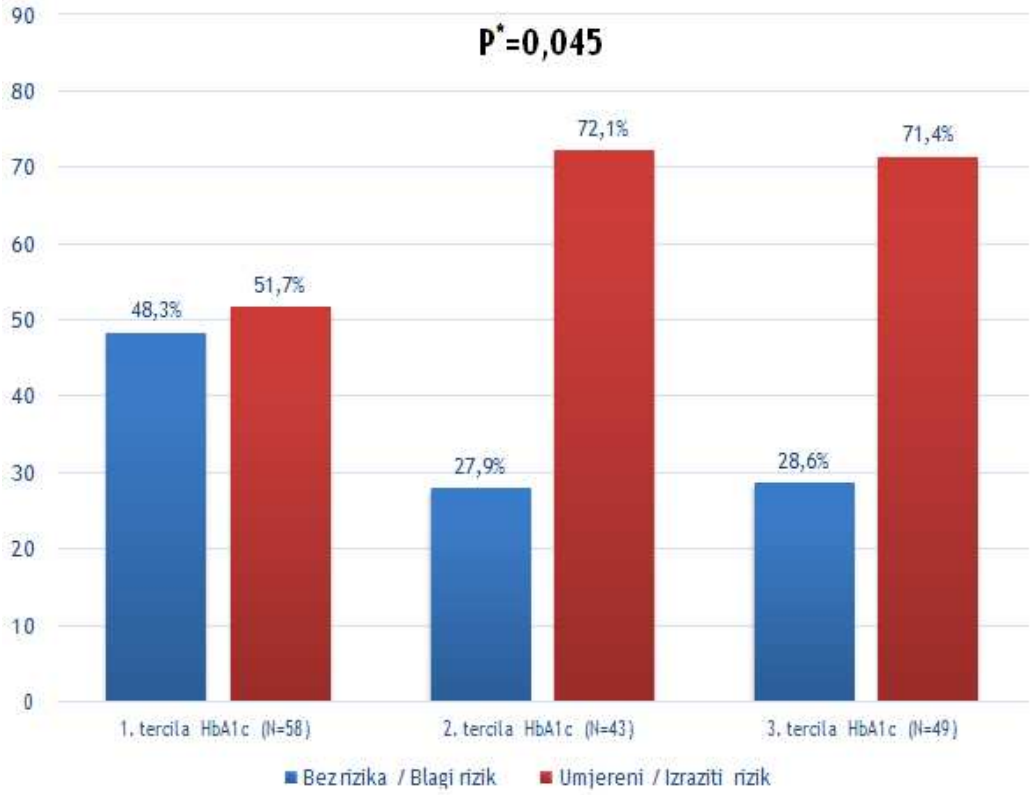
U skupini ispitanika koji nisu fizički aktivni značajno je više ispitanika koji imaju umjereno do izrazito povišen kardiovaskularni rizik temeljen na vrijednosti AGEs u odnosu na skupinu s ispitanicima koji su bili fizički aktivni četiri ili više dana u tjednu (P=0,011) (Slika 7.)



Slika 7. Podjela ispitanika prema fizičkoj aktivnosti s obzirom na stupanj povišenja kardiovaskularnog rizika temeljen na vrijednosti AGEs

*hi-kvadrat test

U skupini ispitanika koji imaju najbolju glukoregulaciju odnosno najniže prosječne vrijednosti HbA1c (1. tercila) ima najmanje ispitanika s umjerenim do izrazitim kardiovaskularnim rizikom temeljenim na vrijednosti AGEs. Naspram njih, u skupinama ispitanika s lošijom glukoregulacijom odnosno višim prosječnim vrijednostima HbA1c (2. i 3. tercila) ima značajno više ispitanika s umjerenim do izrazitim rizikom (P=0,045).



Slika 8. Podjela ispitanika prema tercilama HbA1c s obzirom na stupanj povišenja kardiovaskularnog rizika temeljenog na vrijednosti AGEs

*hi-kvadrat test

Kratice: HbA1c – glikirani hemoglobin

5. RASPRAVA

Na uzorku našeg istraživanja u populaciji oboljelih od tipa 2 DM-a utvrđeno je da, s obzirom na AGEs vrijednost, 2/3 bolesnika ima umjereno ili izrazito povišen rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti, dok je 1/3 bolesnika s niskim rizikom ili bez rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Rezultati istraživanja Kannela i sur. pokazali su da je u bolesnika s DM-om za dva do četiri puta povećan rizik za razvoj infarkta miokarda i bolesti koronarnih žila u odnosu na opću populaciju (90), utvrđujući da je postavljena dijagnoza tipa 2 DM-a nezavisan rizični čimbenik za nastanak bolesti srca ili moždanog udara (91). Kannel i sur. nadalje ističu kako čak 70% oboljelih od tipa 2 DM-a starijih od 65 godina umire zbog neke od kardiovaskularnih komplikacija bolesti (90), dok istraživanja Stitta-a i sur. i Koske i sur. jasno ističu pozitivnu korelaciju između koncentracije AGEs u tkivima i težine aterosklerotskih lezija (19). Stitt i sur. nadalje ističu da je viša razina AGEs jasno povezana s povećanim kardiovaskularnim rizikom i tako objašnjavaju moguća ograničenje koristi od intenzivnog snižavanja glikemije u cilju prevencije kardiovaskularnih incidenata (92).

U našoj studiji u muškaraca je zabilježen prosječno viši kardiovaskularni rizik temeljen na AGEs vrijednosti nego u žena. Ovi rezultati su u skladu s rezultatima istraživanja Despresa i sur. prema kojima je, neovisno o AGEs vrijednostima, muški spol uvršten kao čimbenik rizika za ubrzan razvoj ateroskleroze neovisno o drugim parametrima (93). Nadalje, Kilhovd i sur. ističu da su visoke razine AGEs povezane s većim brojem smrti uzrokovanih koronarnom srčanom bolesti u zdravih žena, ali ne i u zdravih muškaraca. Prema njihovim rezultatima, mjerenjem AGEs u serumu mogu se identificirati visokorizične žene u populaciji zdravih žena (94). Ovakva disproporcija između rezultata ove studije i naših rezultata, može biti posljedica toga što su Kilhovd i sur. za ispitanike uzimali zdrave muškarce i žene, a naši ispitanici su bili bolesnici s postavljenom dijagnozim dijabetesa tipa 2. Također, različit je i način mjerenja AGEs. Kilhovd i sur. su mjerili razinu AGEs u plazmi pomoću enzimskih imunopretraga (imunoeseja), a u našem istraživanju su razine AGEs dobivane iz tkiva kože pomoću AGE čitača.

Iz našeg istraživanja proizlazi da je starija dob ispitanika značajno povezana s višim razinama AGEs vrijednosti, odnosno s povećanim rizikom za kardiovaskularne bolesti, što je pokazano i u brojnim ranijim istraživanjima (95,96). Komparabilno s drugim istraživanjima, utvrdili smo statistički značajnu pozitivnu korelaciju između duljeg trajanja bolesti (97), većeg opsega struka i većeg WHR (98), s povišenim vrijednostima AGEs.

Prosječni profil bolesnika u našem uzorku je bio: 69,9 godina starosti s prosječnim trajanjem bolesti od 14,6 godina, indeksom tjelesne mase (ITM) od 29,2 kg/m2, odnosom

opsega struka naspram opsega bokova 0,93 i prosječnom vrijednosti glikiranog hemoglobina (HbA1c) od 8,0%. Povišeni ITM je već dobro poznati čimbenik metaboličkog i kardiovaskularnog rizika te je ITM veći od 25 kg/m^2 prisutan u više od 80% bolesnika koji imaju DM, hipertenziju ili dislipidemiju. Rezultat prosječnog ITM-a u bolesnika s DM-om tipa 2 iz našeg istraživanja odgovara rezultatu dvaju velikih populacijskih istraživanja provedenih na uzorku od preko 131 000 ispitanika. U istraživanju SHIELD (engl. *The Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes*) prosječan ITM bolesnika sa DM-om bio je 27,8 kg/m^2, a u istraživanju NHANES (engl. *National Health and Nutrition Examination Surveys*) 27,9 kg/m^2. U oba istraživanja dijagnosticirani su i bolesnici s DM-om u kojih je ITM ispod 25 kg/m^2, ili čak ispod 20 kg/m^2, ali ipak se prevalencija DM-a povećavala u onih s ITM iznad 25 kg/m^2 (99,100). Slični rezultati zabilježeni su i u brojnim drugim relevantim istraživanjima (101,102). Međutim, u našem istraživanju vrijednosti ITM-a i opsega bokova nisu statistički značajno povezane s povišenim kardiovaskularnim rizikom izraženim preko vrijednosti AGEs, za razliku od vrijednosti WHR i opsega struka koje su statistički značajno povezane s povišenim kardiovaskularnim rizikom. Ovakvi rezultati podudarni su s rezultatima brojnih istraživanja koji upućuju na to da je vrijednost WHR kao mjera abdominalne pretilosti bolji prediktivni čimbenik opasnosti od razvoja kardiovaskularnih bolesti od samog ITM-a (103,104).

U ovom istraživanju pronađena je statistički značajna povezanost između viših vrijednosti glikiranog hemoglobina HbA1c i viših vrijednosti AGEs. U skupini bolesnika s višim prosječnim vrijednostima HbA1c, većina ispitanika (72%) je imala umjereno do izrazito povišen kardiovaskularni rizik, naspram oko polovice ispitanika (52%) unutar skupine bolesnika s nižim prosječnim vrijednostima HbA1c. U istraživanju Lija i sur., nakon raspodjele vrijednosti AGEs na tercile, primijetili su da ispitanici koji imaju više vrijednosti AGEs (3. tercila) ujedno imaju i više vrijednosti HbA1c. Također, multipla linearna regresijska analiza neovisnih indikatora s AGEs vrijednosti postavljenom kao zavisnom varijablom u našem istraživanju pokazala je da su vrijednosti HbA1c kao neovisnog indikatora izravno povezane s vrijednostima AGEs, što je u skladu s rezultatima iz istraživanja Lija i suradnika (105). U istraživanju Lohoa i sur. na populaciji oboljelih od DM-a s razvijenom proliferativnom dijabetičkom retinopatijom navodi se da je srednja razina AGEs u staklastom tijelu oka bila značajno viša u bolesnika s nekontroliranom, nego u onih s kontroliranom glikemijom. U rezultatima spomenutog istraživanja istaknuta je aproksimacija prema kojoj se razina HbA1c u

krvi može upotrijebiti za procjenu razine AGEs u staklastom tijelu oka u bolesnika s proliferativnom dijabetičkom retinopatijom (106).

Nadalje, u istraživanjima DCCT (engl. *The Diabetes Control and Complications Trial*) vrijednost AGEs pokazala se kao bolji prediktor razvoja dugoročnih komplikacija od vrijednosti HbA1c (107). Ovakvi nalazi idu u prilog hipotezi da su neki drugi faktori, kao što je oksidativni stres, možda i važniji posrednici uznapredovale neenzimske glikacije proteina od same hiperglikemije, budući da su uključeni bolesnici bili dobro regulirane glikemije (108,109).

Fizička aktivnost dokazano ima brojne pozitivne učinke na metabolizam uključujući smanjenje inzulinske rezistencije, glikemije i razine lipida, kao i smanjenje ITM-a u svim populacijama (djeca, adolescenti, odrasli) (110-112). Rezultati presječnog istraživanja Couppea i sur. pokazuju da različiti režimi dugotrajne tjelovježbe mogu usporiti normalan proces nakupljanja AGEs s godinama i djelomično suzbiti razne negativne procese u vezivnom tkivu normalno povezane sa starenjem (113). Iz tog razloga provedena su daljnja istraživanja koja su proučavala učinke tjelovježbe na akumulaciju AGEs u tkivima. Intervencije u pojedinim istraživanjima uključivale su hodanje (114), *Tai Chi* (115) i aerobni trening koji uključuje i neke vježbe s utezima (116). Rezultati sva tri navedena istraživanja pokazali su smanjenje serumske razine ukupnih AGEs i N-ε-karboksimetil-lizina (engl. *N-ε-(carboxymethyl)-lysine* – CML) koji je najpoznatiji predstavnik iz skupine AGEs i koristi se kao glikacijski marker u nekoliko kroničnih patoloških stanja (117,118). U istraživanju Macias-Cervantesa i sur. ispitanici su podijeljeni u tri skupine s tri različite intervencije u trajanju od 12 tjedana. U prvoj skupini provođena je samo dijeta bez tjelovježbe, u drugoj skupini samo tjelovježba bez dijete, a u trećoj skupini su kombinirane obje intervencije istovremeno. Najveće smanjenje razine AGEs i CML, sukladno hipotezi istraživanja, zabilježeno je u skupini ispitanika koji su provodili i dijetu i redovitu tjelovježbu. Dodatno, u toj skupini statistički su značajno smanjene razine triglicerida, a povišene razine HDL (engl. high-density lipoproteins) (119). Sukladno svemu navedenom, u našem istraživanju ispitanici koji su fizički aktivni četiri ili više dana u tjednu imali su značajno niži kardiovaskularni rizik temeljen na AGEs vrijednosti od manje aktivnih ispitanika.

Nadalje, neka istraživanja govore u prilog tome da su vrijednosti AGEs prosječno veće u populaciji aktivnih ili bivših pušača u usporedbi s nepušačima (120-122). Duhanski dim je već prepoznat kao egzogeni izvor AGEs, te akumulacija AGEs tim putem može biti dodatni mehanizam koji potiče nastanak kardiovaskularnih bolesti i DM-a tipa 2 u pušača (123). U presječnom istraživanju van Wateeringea i sur. provedenom na podacima iz dva velika kohortna

istraživanja, *the Dutch LifeLines Cohort Study* i *Qatar Metabolomics Study on Diabetes* (QMDiab), jasno je pokazano da je i pasivno pušenje povezano s višim razinama AGEs mjerenog na isti način kao u našem istraživanju. Također, prestanak pušenja povezan je s postupnom normalizacijom razine AGEs, sve više kako se povećava broj godina provedenih apstinirajući (124). Nadalje, postoje i istraživanja koja snažno govore u prilog povezanosti pušenja i bolesti perifernih arterija (125) i povišene incidencije moždanog udara u pušača (126). U našem istraživanju nije pokazana statistički značajna razlika u kardiovaskularnom riziku između pušača i nepušača oboljelih od tipa 2 DM-a. Za pretpostaviti je da bi na većem uzorku ispitanika razlika između kardiovaskularnog rizika u pušača i nepušača bila statistički značajna.

Treba naglasiti da naše istraživanje ima određena ograničenja. Ovo istraživanje je presječnog dizajna pa se ne može utvrditi kauzalnost. Uzorak ispitanika (N=150) je relativno malen za ekstrapolaciju na cijelu populaciju bolesnika s DM-om tipa 2. Nadalje, prilikom ispunjavanja anketnog upitnika postoji realna opasnost od pogreške prisjećanja prilikom odgovaranja na pojedina pitanja. Potrebna su daljnja prospektivna istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi se razjasnila uloga AGEs u kompleksnoj patofiziologiji dijabetesa i kroničnih komplikacija bolesti.

6. ZAKLJUČCI

1. Pronađena je pozitivna povezanost između dobi i trajanja bolesti, te opsega struka i omjera opsega struka naspram opsega bokova s vrijednostima AGEs.

2. Prosječne vrijednosti AGEs su bile veće u muškaraca nego u žena.

3. Pronađena je značajna pozitivna korelacija između prosječne vrijednosti HbA1c i vrijednosti AGEs.

4. Pronađeno je da 2/3 ispitanika spada u skupinu s umjereno do izrazito povišenim rizikom za razvoj kardiovaskularnih bolesti s obzirom na AGEs vrijednost.

5. Bolesnici koji su bili više fizički aktivni imali su manji kardiovaskularni rizik temeljen na vrijednosti AGEs u odnosu na one koji nisu bili fizički aktivni.

7. SAŽETAK

Uvod: Brojna istraživanja i epidemiološki podatci upućuju na veću učestalost kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta u populaciji oboljelih od dijabetesa tipa 2. Jedan od načina na koji se može procijeniti stupanj kardiovaskularnog rizika među bolesnicima je vrijednost završnih produkata glikacije (AGEs). Glavni cilj ovog istraživanja je utvrditi stupanj kardiovaskularnog rizika na temelju vrijednosti AGEs u bolesnika sa dijabetesom tipa 2 i pokazati je li povećani kardiovaskularni rizik povezan sa životnim navikama i regulacijom glikemije.

Ispitanici i metode: Provedeno je presječno istraživanje koje je uključivalo ukupno 150 bolesnika s dijabetesom tipa 2 (prosječna starost 66,3±11,7 godina) u Regionalnom centru za dijabetes, endokrinologiju i bolesti metabolizma Kliničkog bolničkog centra Split. Svi uključeni ispitanici ispunili su upitnik o svojim životnim navikama. Također, provedena su antropometrijska mjerenja (tjelesna masa i visina, opseg struka i bokova) te je izvršeno mjerenje vrijednosti AGEs koristeći AGE čitač (DiagnOptics Technologies BV, Groningen, Nizozemska).

Rezultati: Analiza je pokazala da 57% ispitanika spada u skupinu s izrazito povišenim kardiovaskularnim rizikom temeljenim na AGEs vrijednosti. U muškaraca je pronađena statistički značajno veća prosječna vrijednost AGEs u odnosu na žene (3,21±0,73 naprema 2,92±0,62) (P=0,011). Pronađena je značajna pozitivna korelacija između dobi bolesnika (r=0,228; P=0,005), trajanja bolesti (r=0,234; P=0,004), opsega struka (r=0,176; P=0,031) i WHR (r=0,246; P=0,002) s vrijednostima AGEs. U multiploj linearnoj regresiji pronađeno je da je vrijednost HbA1c važna i neovisna determinanta vrijednosti AGEs (β=0,069; SE=0,029; P=0,021). U skupini koja nije fizički aktivna značajno je više ispitanika koji imaju umjereno do izrazito povišen kardiovaskularni rizik temeljen na vrijednosti AGEs u odnosu na skupinu s ispitanicima koji su bili fizički aktivni četiri ili više dana u tjednu (P=0,011).

Zaključak: Naše istraživanje je pokazalo da bolesnici s dijabetesom tip 2 imaju povećan kardiovaskularni rizik temeljem na vrijednosti AGEs i taj rizik pozitivno korelira sa prosječnim vrijednostima HbA1c. Potrebna su daljnja prospektivna istraživanja s većim brojem ispitanika kako bi se razjasnila uloga AGEs u kompleksnoj patofiziologiji dijabetesa i kroničnih komplikacija bolesti.

8. SUMMARY

Introduction: Numerous studies and epidemiological data have shown a higher incidence of cardiovascular morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes. One way to estimate cardiovascular risk is the value of advanced glycosylation end products (AGEs). The main objective of this study was to determine the degree of cardiovascular risk based on the AGEs values in type 2 diabetic patients and to demonstrate whether increased cardiovascular risk is associated with patients habits and glycemic regulation.

Subjects and Methods: A cross-sectional study involving a total number of 150 patients with type 2 diabetes (average age 66.3 ± 11.7 years) was performed at the Regional Center for Diabetes, Endocrinology and Metabolic Diseases of the University Hospital of Split. All involved respondents filled out a questionnaire on their habits and attitudes about diabetes. Also, anthropometric measurements were performed: body mass and height, neck volume, waist and hips circumference and AGEs measurement.

Results: Almost 2/3 of the patients in the examined population have moderately or significantly elevated risk for cardiovascular disease, and the majority have significantly increased risk. In men, the AGEs score was higher than women (3,21±0,73 vs. 2,92±0,62) (P=0.011). Statistically significant positive correlation between patient age (r=0.228; P=0.005), duration of disease (r=0.234; P=0.004), waist circumference (r=0.176; P=0.031) and WHR (r=0.246;P=0.002) with the values of AGEs was observed. In multiplicative linear regression, the value of HbA1c was found to be an important and independent determinant of the AGEs (β=0.069; SE=0.029; P=0.021). Patients who are physically active four or more days a week have statistically significantly lower cardiovascular risk, based on the AGEs values, than less active patients (P=0.011).

Conclusion: Our research has shown that patients with type 2 diabetes have increased cardiovascular risk based on AGEs values and this risk positively correlates with HbA1c average values. Further prospective studies with a greater number of examinees are needed to clarify the role of AGEs in complex pathophysiology of diabetes and its complications.

9. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Kovač D, Aralica G, Fučkar Čupić D. Bolesti gušterače. U: Damjanović I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, ur. Patologija 4. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 516-22.
2. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, DeFronzo R, Kahn R, i sur. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Followup report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2003;26:3160-7.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2014;37:81-90.
4. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huanga Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, i sur. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2018;138:271-81.
5. Yang Y, Hu X, Zhang Q, Zou R. Diabetes mellitus and risk of falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. Age Ageing. 2016;45:761-7.
6. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, i sur. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes Res Clin Pract. 2017;128:40-50.
7. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2017. godinu. Nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću CroDiab. Hzjz.hr [Internet]. 2018 [citirano 25.6.2018.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2019/03/Ljetopis_2017.pdf
8. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. CroDiab registar osoba sa šećernom bolešću. Hzjz.hr [Internet]. 2019 [citirano 25.6.2018.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provodenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes
9. Ivanković D, Poljičanin T. Šećerna bolest u Republici Hrvatskoj-epidemiologija i trendovi. Hrvatski časopis za javno zdravstvo. 2016;46:4-9.
10. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Aktualnosti o šećernoj bolesti. Hzjz.hr [Internet]. 2018 [citirano 25.6.2018.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/aktualnosti/secerna-bolest
11. Ravnic D, Leberfinger A, Ozbolat I. Bioprinting and Cellular Therapies for Type 1 Diabetes. Trends in Biotechnology. 2017;35:1025-34.
12. Krnić M. Patofiziologija akutnih komplikacija šećerne bolesti. U: Tičinović-Kurir T i sur., ur. Patofiziologija endokrinopatija. Split: Redak, 2013; str. 49-101.

13. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus, Med Clin North Am. 2004;88:787-835.
14. Reaven GM. The Insulin Resistance Syndrome. Curr Atheroscler Rep. 2003;5:364-71.
15. Blackard WG, Guzelian PS, Small ME. Down regulation of insulin receptors in primary cultures of adult rat hepatocytes in monolayer. Endocrinology. 1978;103:548-53.
16. DeFronzo RA, Tobin JD, Andreas R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol. 1979;237:214-23.
17. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR, Silventoinen K. Comparison of Body Mass Index, Waist Circumference, and Waist/Hip Ratio in Predicting Incident Diabetes: A Meta-Analysis. Epidemiol Rev. 2007;29:115-28.
18. Fazakerley DJ, Minard AY, Krycer JR, Thomas KC, Stöckli J, Harney DJ, i sur. Mitochondrial oxidative stress causes insulin resistance without disrupting oxidative phosphorylation. J Biol Chem. 2008;293:7315-28.
19. Koska J, Saremi A, Howell S, Bahn G, De Courten B, Ginsberg H, i sur. Advanced Glycation End Products, Oxidation Products, and Incident Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2018;41:570-6.
20. Crawford TN, Alfaro III DV, Kerrison JB, Jablon EP. Diabetic Retinopathy and Angiogenesis. Curr Diabetes Rev. 2009;1:8-13.
21. Barski L, Nevzorov R, Rabaev E, Jotkowitz A, Harman-Boehm I, Zektser M, i sur. Diabetic ketoacidosis: clinical characteristics, precipitating factors and outcomes of care. Isr Med Assoc J. 2012;14:299-303.
22. Laffel L. Ketone Bodies: a Review of Physiology, Pathophysiology and Application of Monitoring to Diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 1999;15:412-26.
23. Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Belanger R, Bertrand S, Beauregard H, Ékoé JM, i sur. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. CMAJ. 2003:168:859-66.
24. The International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care. 2009;32:1327-34.
25. Pippitt K, Li M, Gurgle HE. Diabetes Mellitus: Screening and Diagnosis. Am Fam Physician. 2016;15:103-9.
26. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2015;38:8-16.

27. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, i sur. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. Diabetes Care. 2010;33:562-8.
28. Picon MJ, Murri M, Muñoz A, Fernández, Garcıa JC, Gomez-Huelgas R, Tinahones FJ. Hemoglobin A1c versus oral glucose tolerance test in postpartum diabetes screening. Diabetes Care. 2012;35:1648-53.
29. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, i sur. SEARCH for Diabetes in Youth Study. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. JAMA. 2014;311:1778-86.
30. Buse JB, Kaufman FR, Linder B, Hirst K, El Ghormli L, Willi S. HEALTHY Study Group. Diabetes screening with hemoglobin A(1c) versus fasting plasma glucose in a multiethnic middle-school cohort. Diabetes Care. 2013;36:429-35.
31. Kester LM, Hey H, Hannon TS. Using hemoglobin A1c for prediabetes and diabetes diagnosis in adolescents: can adult recommendations be upheld for pediatric use? J Adolesc Health. 2012;50:321-3.
32. Wu E-L, Kazzi NG, Lee JM. Cost-effectiveness of screening strategies for identifying pediatric diabetes mellitus and dysglycemia. JAMA Pediatr. 2013;167:32-9.
33. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1997;20:1183-97.
34. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. Diabetes Care. 2008;31:899-904.
35. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2011. Diabetes Care. 2011;34:11-61.
36. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, i sur. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care. 2010;33:676-82.
37. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, Grobman WA, Guise JM, Mercer BM, i sur. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. NIH Consens State Sci Statements. 2013;29:1-31.

38. Horvath K, Koch K, Jeitler K, Matyas E, Bender R, Bastian H, i sur. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2010;340:1-18.
39. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol. 1982;144:768-73.
40. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. Diabetes. 1979;28:1039-57.
41. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, i sur. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. Br Med J. 2000;321:405-12.
42. UK Prospective Diab etes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352:837-53.
43. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;359:1577-89.
44. Inzucchi SE, Bergen stal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, i sur. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015;38:140-9.
45. Inzucchi SE, Bergen stal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, i sur. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia. 2015;58:429-42.
46. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, i sur. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:2545-59.
47. Reaven PD, Moritz TE, Schwenke DC, Anderson RJ, Criqui M, Detrano R, i sur. Intensive glucose-lowering therapy reduces cardiovascular disease events in veterans affairs diabetes trial participants with lower calcifi ed coronary atherosclerosis. Diabetes. 2009;58:2642-8.
48. Ismail-Beigi F, Mog Hissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. Ann Intern Med. 2011;154:554-9.

49. Akalin S, Berntorp K, Ceriello A, Das AK, Kilpatrick ES, Koblik T, i sur. Global Task Force on Glycaemic Control. Intensive glucose therapy and clinical implications of recent data: a consensus statement from the Global Task Force on Glycaemic Control. Int J Clin Pract. 2009;63:1421-5.
50. Lee SJ, Eng C. Goal s of glycemic control in frail older patients with diabetes. JAMA. 2011;305:1350-1.
51. Rahelić D, Altabas V, Bakula M, Balić S, Balint I, Bergman Marković B, i sur. Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. Liječ Vjesn. 2016;138:1-21.
52. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, i sur. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:2560-72.
53. Kokić S, Prašek M, Pavlić Renar I, Rahelić D, Pavić E, Jandrić Balen M, i sur. Hrvatske smjernice za liječenje šećerne bolesti tipa 2. Medix. 2011;2:8-34.
54. Heller SR, Choudhar y P, Davies C, Emery C, Campbell MJ, Freeman J, i sur. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. Diabetologia. 2007;50:1140-7.
55. Gandhi GY, Murad MH, Fujiyoshi A, Mullan RJ, Flynn DN, Elamin MB, i sur. Patient-important outcomes in registered diabetes trials. JAMA. 2008;299:2543-9.
56. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. Diabetes Care. 2002;25:608-13.
57. Franz MJ, Monk A, Barry B, McClain K, Weaver T, Cooper N, i sur. Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized, controlled clinical trial. J Am Diet Assoc. 1995;95:1009-17.
58. Willaing I, Ladelund S, Jørgensen T, Simonsen T, Nielsen LM. Nutritional counselling in primary health care: a randomized comparison of an intervention by general practitioner or dietician. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2004;11:513-20.
59. Rickheim PL, Weaver TW, Flader JL, Kendall DM. Assessment of group versus individual diabetes education: a randomized study. Diabetes Care. 2002;25:269-74.
60. Barclay A, Gilbertson H, Marsh K, Smart C. Dietary management in diabetes. Aust Fam Physician. 2010;39:579-83.

61. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C, White RD. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: a consensus statement from the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2006;29:1433-8.
62. Wing RR, Goldstein MG, Acton KJ, Birch LL, Jakicic JM, Sallis JF Jr, i sur. Behavioral science research in diabetes: lifestyle changes related to obesity, eating behavior, and physical activity. Diabetes Care. 2001;24:117-23.
63. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. Diabetes Care. 2006;29:2518-27.
64. Hu G, Jousilahti P, Barengo NC, Qiao Q, Lakka TA, Tuomilehto J, i sur. Physical activity, cardiovascular risk factors, and mortality among Finnish adults with diabetes. Diabetes Care. 2005;28:799-805.
65. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, Liu S, Colditz GA, Speizer FE, i sur. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. Ann Intern Med. 2001;134:96-105.
66. Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, Williamson DF, Narayan KM. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. Arch Intern Med. 2003;163:1440-7.
67. Church TS, LaMonte MJ, Barlow CE, Blair SN. Cardiorespiratory fitness and body mass index as predictors of cardiovascular disease mortality among men with diabetes. Arch Intern Med. 2005;165:2114-20.
68. Moy CS, Songer TJ, LaPorte RE, Dorman JS, Kriska AM, Orchard TJ, i sur. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. Am J Epidemiol.1993;137:74-81.
69. Nielsen PJ, Hafdahl AR, Conn VS, Lemaster JW, Brown SA. Meta-analysis of the effect of exercise interventions on fitness outcomes among adults with type 1 and type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2006;74:111-20.
70. Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, Di Biase N, Calandriello E, Leonetti F, i sur. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy. J Diabetes Complications. 2006;20:216-23.
71. Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, Spence MM, Chan J, Ettner SL, i sur. Longitudinal study of new and prevalent use of self-monitoring of blood glucose. Diabetes Care. 2006;29:1757-63.

72. Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, D'Agostino RB Jr, Ferrara A, Liu J, i sur. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. Am J Med. 2001;111:1-9.
73. Hirsch IB, Bode BW, Childs BP, Close KL, Fisher WA, Gavin JR, i sur. Self-Monitoring of Blood Glucose (SMBG) in insulin- and noninsulin-using adults with diabetes: consensus recommendations for improving SMBG accuracy, utilization and research. Diabetes Technol Ther. 2008;10:419-39.
74. Poolsup N, Suksomboon N, Jiamsathit W. Systematic review of the benefits of self-monitoring of blood glucose on glycemic control in type 2 diabetes patients. Diabetes Technol Ther. 2008;10:51-66.
75. Kokić S. Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 2. Medix. 2009;80/81:90-8.
76. Pavlić Renar I, Aganović I. Inzulin u liječenju šećerne bolesti: kome, koji, kako. Medix. 2007;13:104-9.
77. Pavlić Renar I. Dijagnostika i liječenje šećerne bolesti tipa 1. Medix. 2009;80/81:100-6.
78. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. Diabetes. 2008;57:3169-76.
79. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in Diabetes. Diabetes Care. 2003;26:1902-12.
80. MacLeod KM, Hepburn DA, Frier BM. Frequency and morbidity of severe hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients. Diabet Med. 1993;10:238-45.
81. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR, i sur. The British Diabetic Association Cohort Study. II. Cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. Diabet Med. 1999;16:466-71.
82. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. Lancet. 2017;389:2239-51.
83. Koršić M. Endokrini sustav i bolesti metabolizma. U: Vrhovac B i sur., ur. Interna medicina - treće, promijenjeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003. str. 1199-342.
84. Den Dekker MAM, Zwiers M, van den Heuvel ER, de Vos LC, Smit AJ, Zeebregts CJ, i sur. Skin Autofluorescence, a Non-Invasive Marker for AGE Accumulation, Is Associated with the Degree of Atherosclerosis. PloS One. 2013;8:1-7.
85. Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PH, Links TP, Jager JJ, Alderson NL, i sur. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. Diabetologia. 2004;47:1324-30.

86. Lutgers HL, Graaff R, Links TP, Ubink-Veltmaat LJ, Bilo HJ, i sur. Skin autofluorescence as a noninvasive marker of vascular damage in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006;29:2654-9.
87. Gerrits EG, Lutgers HL, Kleefstra N, Graaff R, Groenier KH, Smit AJ, i sur. Skin autofluorescence: a tool to identify type 2 diabetic patients at risk for developing microvascular complications. Diabetes Care. 2008;31:517-21.
88. King P, Peacock I, Donelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. Br J Clin Pharmacol. 1999;48:643-8.
89. Lutgers HL, Gerrits EG, Graaff R, Links TP, Sluiter WJ, Gans RO, i sur. Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score for the estimation of cardiovascular prognosis in type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2009;52:789-97.
90. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. JAMA. 1979; 241:2035-8.
91. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, i sur. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for health professionals from the American Heart Association. Circulation. 1999;100:1134-46.
92. Stitt AW, He C, Friedman S, Scher L, Rossi P, Ong L, i sur. Elevated AGE-modified ApoB in sera of euglycemic, normolipidemic patients with atherosclerosis: relationship to tissue AGEs. Mol Med. 1997;3:617-27.
93. Despres JP, Lemieux I, Bergeron J, Pibarot P, Mathieu P, Larose E, i sur. Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk. Arterioscler Thromb VascBiol. 2008;28:1039-49.
94. Kilhovd BK, Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Torjesen PA, Birkeland KI, i sur. High Serum Levels of Advanced Glycation End Products Predict Increased Coronary Heart Disease Mortality in Nondiabetic Women but not in Nondiabetic Men. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25:815-20.
95. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor cat-egories. Circulation. 1998;97:1837-47.
96. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, i sur. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovas-cular risk: a

report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63:2935-59.

97. Zoungas S, Woodward M, Li Q, Cooper ME, Hamet P, Harrap S, i sur. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. Diabetologia. 2014;57:2465-74.
98. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults-The Evidence Report. National Institutes of Health. Obes Res. 1998;6:S51-179.
99. Bays H. Adiposopathy: sick fat causes high blood sugar, high blood pressure, and dyslipidemia. Future Cardiol. 2005;1:39-59.
100. Bays HE, Chapman RH, Grandy S. The relationship of body mass index to diabetes mellitus, hypertension and dyslipidaemia: comparison of data from two national surveys. Int J Clin Pract. 2007;61:737-47.
101. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014;37:S81-90.
102. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. Lancet. 2016;387:1513-30.
103. Murray S. Is waist-to-hip ratio a better marker of cardiovascular risk than body mass index? CMAJ. 2006;174:308.
104. Cao Q, Yu S, Xiong W, Li Y, Li H, Li J, i sur. Waist-hip ratio as a predictor of myocardial infarction risk. Medicine (Baltimore). 2018;97:e11639.
105. Li Z, Wang G, Zhu Y, Li C, Tang Y, Jiang Z. The relationship between circulating irisin levels and tissues AGE accumulation in type 2 diabetes patients. Biosci Rep. 2017;37:BSR20170213.
106. Loho T, Venna V, Setiabudy RD, Sukartini N, Immanuel S, Kumalawati J. Correlation Between Vitreous Advanced Glycation End Products, and D-dimer with Blood HbA1c Levels in Proliferative Diabetic Retinopathy. Acta Med Indones. 2018;50:132-7.
107. Forbes JM, Soldatos G, Thomas MC. Below the Radar: Advanced Glycation End Products that Detour “around the side”. Is HbA1c not an accurate enough predictor of long term progression and glycaemic control in diabetes? Clin Biochem Rev. 2005; 26:123-34.

108. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. Diabetes. 1999;48:1-9.
109. Babaei-Jadidi R, Karachalias N, Ahmed N, Battah S, Thornalley PJ. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine. Diabetes. 2003;52:2110-20.
110. Ross R, Hudson R, Stotz PJ, Lam M. Effects of exercise amount and intensity on abdominal obesity and glucose tolerance in obese adults: a randomized trial. Ann Intern Med. 2015;162:325-34.
111. Vargas-Ortiz K, Macias-Cervantes MH, Diaz-Cisneros FJ, Perez-Vazquez V. Aerobic 12-week training reduces cardiovascular risk factors in overweight teenagers. Gac Med Mex. 2014;150:1207-4.
112. Macias-Cervantes MH, Malacara JM, Garay-Sevilla ME, Diaz-Cisneros FJ. Effect of recreational physical activity on insulin levels in Mexican/Hispanic children. Eur J Pediatr. 2009;168:1195-202.
113. Couppe C, Svensson RB, Grosset JF, Kovanen V, Nielsen RH, Olsen MR, i sur. Life-long endurance running is associated with reduced glycation and mechanical stress in connective tissue. Age (Dordr). 2014;36:9665-9.
114. Semba RD, Bandinelli S, Sun K, Guralnik JM, Ferrucci L. Relationship of an advanced glycation end product, plasma carboxymethyl-lysine, with slow walking speed in older adults: the InCHIANTI study. Eur J Appl Physiol. 2010;108:191-5.
115. Goon JA, Aini AH, Musalmah M, Anum MY, Nazaimoon WM, Ngah WZ. Effect of tai chi exercise on DNA damage, antioxidant enzymes, and oxidative stress in middle-age adults. J Phys Act Health. 2009;6:43-54.
116. Yoshikawa T, Miyazaki A, Fujimoto S. Decrease in serum levels of advanced glycation end-products by short-term lifestyle modification in non-diabetic middle-aged females. Med Sci Monit. 2009;15:65-73.
117. Ghanem AA, Elewa A, Arafa LF. Pentosidine and N-carboxymethyl-lysine: biomarkers for type 2 diabetic retinopathy. Eur J Ophthalmol. 2011;21:48-54.
118. Ni J, Yuan X, Gu J, Yue X, Gu X, Nagaraj RH, i sur. Plasma protein pentosidine and carboxymethyllysine, biomarkers for age-related macular degeneration. Mol Cell Proteomics. 2009;8:1921-33.

119. Macias-Cervantes MH, Rodriguez-Soto JM, Uribarri J, Diaz-Cisneros FJ, Cai W, Garay-Sevilla ME. Effect of an advanced glycation end product-restricted diet and exercise on metabolic parameters in adult overweight men. Nutrition. 2015;31:446-51.
120. Lutgers HL, Graaff R, Links TP, Ubink-Veltmaat LJ, Bilo HJ, Gans RO, i sur. Skin autofluorescence as a noninvasive marker of vascular damage in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006;29:2654-9.
121. Koetsier M, Lutgers HL, de Jonge C, Links TP, Smit AJ, Graaff R. Reference values of skin autofluorescence. Diabetes Technol Ther. 2010;12:399-403.
122. van Waateringe RP, Slagter SN, van der Klauw MM, van Vliet-Ostaptchouk JV, Graaff R, Paterson AD, i sur. Lifestyle and clinical determinants of skin autofluorescence in a population-based cohort study. Eur J Clin Invest. 2016;46:481-90.
123. Cerami C, Founds H, Nicholl I, Mitsuhashi T, Giordano D, Vanpatten S, i sur. Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997;94:13915-20.
124. van Waateringe RP, Mook-Kanamori MJ, Slagter SN, van der Klauw MM, van VlietOstaptchouk JV, Graaff R, i sur. The association between various smoking behaviors, cotinine biomarkers and skin autofluorescence, a marker for advanced glycation end product accumulation. PLoS One. 2017;12:e0179330.
125. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2002;25:894-9.
126. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, Stratton IM, Manley SE, Neil HA, Holman RR. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. Stroke. 2002;33:1776-81.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Marko Grahovac

Datum i mjesto rođenja: 2. listopada 1994. godine, Split, Republika Hrvatska

Državljanstvo: Hrvatsko

Adresa stanovanja: Ulica Nikole Tesle 11, 21 000 Split, Republika Hrvatska

Telefon: +385912202240

E-adresa: marko.grahovac@mefst.hr

OBRAZOVANJE

2001. – 2009. Osnovna škola Spinut, Split

2009. – 2013. III Gimnazija (Prirodoslovno-matematička) Split

2013. – 2019. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivno služenje engleskim (C1) jezikom

Posjedovanje organizacijskih, administrativnih i socijalnih vještina

Vozač B kategorije

OSTALE AKTIVNOSTI

2018. – 2019. Član Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu