

# Remisija šećerne bolesti tip 2 - mit ili stvarnost

---

**Gajski, Magda**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:735430>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-19**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Magda Gajski

**REMISIJA ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2 - MIT ILI STVARNOST**

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Magda Gajski

**REMISIJA ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2 - MIT ILI STVARNOST**

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Sanja Klobučar Majanović, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana 29. kolovoza 2022. godine, u/na Katedri za internu medicinu,  
pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Brankica Mijandrušić Sinčić, dr. med.

2. Izv. prof. dr. sc. Dijana Detel, dr. med.

3. Doc. dr. sc. Vanja Licul, dr. med.

Rad sadrži 41 stranica, 3 slike, 4 tablice, 76 literaturnih navoda.

## **ZAHVALA**

Ovaj je rad posveta mojoj obitelji, prijateljima i svima onima koji su mi bili podrška tijekom studija medicine, ali i tijekom cijelog života. Zahvaljujem se na beskrajnom razumijevanju svake moje odsutnosti zajedničkim događajima zbog fakultetskih obveza i daljine koja je bila prisutna.

Posebno se zahvaljujem roditeljima, bratu, sestri i nećaku na nesebičnoj ljubavi i podršci koju sam uvijek osjećala.

Nadalje, iznimno veliku zahvalu upućujem i Luki I. koji je bio uz mene od prvog dana studija i uz čiju sam neizmjernu ljubav, podršku, razumijevanje i motivaciju, kroz dobre i loše dane, ostvarivala ciljeve tijekom svih ovih godina zajedničkog studiranja. Zahvaljujući njemu i prijateljima koje sam stekla na fakultetu moj put kroz studij je ispunjen prekrasnim uspomenama.

Također se zahvaljujem i svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Sanji Klobučar Majanović, dr. med., na pomoći, trudu i razumijevanju u izradi završnog rada.

U Rijeci, 17. kolovoza, 2022.

## SADRŽAJ RADA

1. UVOD .....	1
2. SVRHA RADA .....	2
3. ŠEĆERNA BOLEST (DIABETES MELLITUS) .....	3
3.1. Definicija .....	3
3.2. Epidemiologija .....	4
3.3. Fiziologija .....	5
3.4. Patofiziologija .....	5
3.5. Podjela šećerne bolesti .....	6
3.5.1. Šećerna bolest tip 1 .....	7
3.5.2. Šećerna bolest tip 2 .....	8
3.6. Posljedice šećerne bolesti .....	9
3.6.1. Rizični faktori .....	10
3.6.2. Makrovaskularne komplikacije .....	10
3.6.3. Mikrovaskularne komplikacije .....	11
3.7. Dijagnoza šećerne bolesti tip 2 .....	11
3.8. Terapija šećerne bolesti tip 2 .....	13
3.9. Edukacija bolesnika .....	15
4. REMISIJA ŠEĆERNE BOLESTI .....	166
4.1. Kronična bolest .....	166
4.1.1. Što znači remisija bolesti? .....	16
4.1.2. Što znači izlječenje? .....	16
4.2. Kriteriji za remisiju šećerne bolesti tip 2 .....	177
4.3. Povezanost pretilosti i remisije šećerne bolesti tip 2 .....	18
4.4. Hipokalorijske i dijetne sa smanjenim unosom ugljikohidrata .....	19
4.5. Barijatrijska kirurgija .....	20
4.5.1. Barijatrijska kirurgija i remisija ŠBT2 .....	20
4.6. DiRECT studija .....	21
5. RASPRAVA .....	23
6. ZAKLJUČAK .....	25
7. SAŽETAK .....	26
8. SUMMARY .....	27
9. LITERATURA .....	28
13. ŽIVOTOPIS .....	35

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

ŠB – Šećerna bolest

ŠBT1 – Šećerna bolest tip 1

ŠBT2 – Šećerna bolest tip 2

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (eng. *World Health Organization*)

GLUT4 – prijenosnik za glukozu 4

OGTT – oralni test opterećenja glukozom (eng. *oral glucose tolerance test*)

DPP4 – dipeptidil-peptidaza 4

GLP-1 – glukagonu sličan peptid 1 (eng. *glucagon-like peptide 1*)

SGLT2 – koprijenosnik za natrij i glukozu 2 (eng. *sodium-glucose co-transporter-2*)

HIV – virus humane imunodeficijencije (eng. *Human immunodeficiency virus*)

HbA1c – glikirani hemoglobin

BMI – indeks tjelesne mase (eng. *body mass index*)

LCD – nisko kalorijska dijeta (eng. *low calorie diet*)

VLCD – vrlo nisko kalorijska dijeta (eng. *very low-calorie diet*)

LCKD – ketogena dijeta sa smanjenim unosom ugljikohidrata (eng. *low carbohydrate ketogenic diet*)

VLCKD – ketogena dijeta s vrlo smanjenim unosom ugljikohidrata (eng. *very low carbohydrate ketogenic diet*)

BPD/DS – biliopankreatična diverzija s isključenjem dvanaesnika (eng. *biliopancreatic diversion with duodenal switch*)

RYGB – Roux-en-Y želučana prenosnica (eng. *Roux-en-Y gastric bypass*)

SG – sleeve gastrektomija (eng. *sleeve gastrectomy*)

T2D – dijabetes tip 2 (eng. *type 2 diabetes*)

## 1. UVOD

Šećerna bolest tip 2 (ŠBT2) je do nedavno bila smatrana trajnim i vječno progresivnim stanjem koje utječe na velike brojke morbiditeta i mortaliteta diljem svijeta. Uz to, kvaliteta života oboljelih se bitno razlikuje od zdrave populacije. Porast incidencije oboljelih od ŠBT2 u posljednjih nekoliko desetljeća je dosegao visoke razine, te se u novije vrijeme na ovo stanje referira i s pojmom pandemija. Smatra se da je trenutno u oko 500 milijuna svjetske populacije dijagnosticirana ŠBT2 te da će se u narednim godinama taj broj dodatno povećavati, dijelom zbog bolje dijagnostike u područjima gdje do sada to nije bio slučaj, a dijelom zbog nastavka trenda sjedilačkog načina života i nereguliranih prehrambenih navika. Razlikuje se od šećerne bolesti tip 1 u kojoj je glavni faktor razvoja bolesti autoimune patofiziologije, odnosno gdje dolazi do uništenja beta stanica Langerhansovih otočića unutar gušterače koji su važni zbog njihove funkcije lučenja hormona inzulina. Glavna razlika između ŠBT1 i ŠBT2 je što promjena tjelesne mase, manja izloženost stresu, regulirana prehrana i još nekolicina vanjskih faktora u kombinaciji s farmakološkom terapijom mogu bitno utjecati na pojavu i razvoj ŠBT2. Brojna su istraživanja usmjerena na pronalazak najboljeg tretmana koji se može pružiti bolesnicima sa ŠBT2. Dio njih usmjeren je na farmakološku terapiju, dio na operativne zahvate, a posljednja skupina znanstvenika je orijentirana na utjecaj promjene načina života, regulirane prehrane i povećanja tjelesne aktivnosti, kao bitnog faktora u reguliranju glikemije u krvi. Svi oni imaju zajednički cilj, pokušaj ostvarivanja remisije šećerne bolesti tip 2 i održavanje tog stadija kroz što duži period. (1,5,7,9)



## 2. SVRHA RADA

U posljednjih nekoliko desetljeća porast incidencije ŠBT2 je zabilježen u svim dijelovima svijeta. Kroz naredne godine očekuje se rapidni porast, što zbog bolje dijagnostike, što zbog rastućeg problema debljine koja sve više prevladava među populacijom. Jedan od glavnih javnozdravstvenih ciljeva svake politike trebao bi biti sprječavanje nastupa bolesti, zagovaranje što bolje edukacije te pravovremene dijagnostike.

Svrha rada je staviti naglasak na važnost i opasnost koju predstavlja tako veliki porast ŠBT2 u svijetu, te kroz pregled dostupne literature obraditi uzroke, posljedice te mogućnost liječenja, odnosno raspraviti značenje i mogućnosti remisije ŠBT2. Šećerna bolest tip 2 je definitivno tema koja će se pomno obrađivati u još mnogo istraživanja i stanje o kojem će se pisati još bezbroj radova. Mogućnosti remisije ŠBT2 osim o izboru farmakološke terapije ovise i o promjeni načina života. Samim time spektar kontrole bolesti je raznovrstan.

Primarno je veoma važno obratiti pozornost i na prevenciju bolesti i edukaciju stanovništva. U tome bi glavnu ulogu trebali imati i liječnici obiteljske medicine jer oni zbog dugovječnih odnosa i stečenog povjerenja koje imaju s pacijentima i njihovim obiteljima imaju mogućnost djelovati na njihovo razmišljanje, promicati zdravlje i pravodobno reagirati ukoliko postoji sumnja na pojavu ŠBT2.

### 3. ŠEĆERNA BOLEST (DIABETES MELLITUS)

#### 3.1. Definicija

Šećerna bolest se još naziva i diabetes mellitus ili često samo dijabetes. To je kronična bolest koja obuhvaća skupinu metaboličkih poremećaja karakteriziranih povišenom razinom glukoze u krvi, odnosno hiperglikemijom, kroz duži period. Hiperglikemija je često znak nekontroliranog dijabetesa te kroz određeno vrijeme može dovesti do ozbiljnih zdravstvenih problema. Najčešće komplikacije kroničnog dijabetesa zahvaćaju živčani i krvožilni sustav. Neke od posljedica neliječene šećerne bolesti jesu kardiovaskularne bolesti, kronična bubrežna bolest, ulceracije, oštećenja na očima i živcima te ponekad i umanjivanje kognitivnih funkcija. Osim kroničnih postoje i akutne komplikacije šećerne bolesti od kojih je najozbiljnija dijabetička ketoacidoza. Diabetes mellitus je postao jedan od vodećih zdravstvenih problema u zapadnom svijetu, no s vremenom postaje i u ostatku svijeta. Često se ovo stanje naziva i takozvanim tihim ubojicom zbog činjenice da godišnje pridonosi smrtnosti od 18% u populaciji starijih od 25 godina u Sjedinjenim Američkim Državama. Glavni i rani simptomi šećerne bolesti su poliurija, polidipsija i polifagija.

Razlikujemo nekoliko vrsta šećerne bolesti, ovisno u uzroku zbog kojeg dolazi do pojave iste. Šećerna bolest tip 1 se pojavljuje u otprilike 10% oboljelih. Do razvoja ovog tipa dijabetesa dolazi zbog genetskih poremećaja ili zbog predispozicije imunosnog sustava da pod vanjskim utjecajima pokrene autoimunsko uništenje beta stanica Langerhansovih otočića u gušterači te posljedično tome nedovoljno lučenje ili potpunu insuficijenciju inzulina. (2,3,4,5,6,7).

Šećerna bolest tip 2 ima nešto kompliciraniju etiologiju koja obuhvaća kombinaciju inzulinske rezistencije i inzulinskog nedostatka. U ovom slučaju do inzulinskog nedostatka ne dolazi zbog uništenje beta Langerhansovih otočića već zbog njihovog iscrpljenja uzrokovanog hipersekrecijom inzulina.

Gestacijski dijabetes je onaj dijabetes kod kojeg dolazi do povećane razine glukoze u krvi, hiperglikemije, za vrijeme trudnoće. Najčešće se razina glukoze nakon poroda u potpunosti vrati u normalne vrijednosti, ali ipak te žene imaju veću mogućnost razvitka šećerne bolesti u budućnosti.

Osim navedenih, postoje tzv. ostali tipovi šećerne bolesti koji obuhvaćaju različitu skupinu poremećaja koji dovode do hiperglikemije kao što su bolesti egzokrinog dijela gušterače,

hormonalni poremećaji, monogenetski tipovi dijabetesa te šećerna bolest nastala kao posljedica primjene pojedinih lijekova.

Preddijabetes je stanje u kojem bolesnici imaju povišene razine glukoze u krvi kroz duži period, no ta razine glukoze još uvijek nije dovoljno visoka da bismo dijagnosticirali šećernu bolest tip 2. (5,7,8)

### **3.2. Epidemiologija**

Šećerna bolest tip 2 je široko rasprostranjena kronična bolest koja zahvaća veliki broj svjetske populacije i jedan je od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta te vodeći rizični faktor za rani nastanak koronarne srčane bolesti. Prema studiji iz 2019. godine, na koju se referira Internacionalno dijabetičko društvo, smatra se da 537 milijuna odrasle ljudske populacije boluje od dijabetesa te da se taj broj iznimno brzo povećava. Pretpostavka je da će do 2030. godine u svijetu biti oko 643 milijuna oboljelih. Šećerna bolest tip 2 je dominantan tip dijabetesa s oko 20 puta većom učestalošću u odnosu na šećernu bolest tip 1. Uzevši u obzir te podatke to bi u postocima bilo otprilike da dijabetes tip 2 ima oko 90% oboljelih, dijabetes tip 1 5 do 7%, a ostali tipovi dijabetesa su zastupljeni u otprilike 2 do 5% unutar populacije. (7,9,10)

ŠBT2 je kronična bolest koja se pojavljuje u cijelom svijetu iako je češće dijagnosticirana u razvijenim zemljama. No, međutim to nije nužno zbog toga što u manje razvijenim zemljama dijabetesa nema već su dijagnostičke mogućnosti ograničene. S obzirom na to i posljedično povećanu orijentaciju ka boljoj prevenciji i dijagnostici u manje razvijenim zemljama poput afričkih i azijskih zemalja pojavljuje se veliki porast u broju oboljelih u tim dijelovima svijeta posljednjih godina. Za tako veliki porast oboljelih zaslužnim se smatra i današnji ubrzani, ali sjedilački način života u kojem redovito prevladava visokokalorična prehrana bogata šećerima, ali siromašna nutrijentima. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) i njihovim podacima smrtnost uzrokovana dijabetesom zauzima 8. mjesto u svijetu dok je 2021. godine 6.7 milijuna ljudi umrlo zbog dijabetesa. Preddijabetes je stanje hiperglikemije kod kojeg je razina glukoze u krvi povišena no još nije dovoljno visoka kroz određeni period da bi se to stanje prozvalo dijabetesom. Svake godine 5 do 10% ljudi koji se nalaze u stadiju preddijabetesa će doživjeti progresiju u dijabetes, a u podjednakom postotku oboljelih će se stanje normalizirati.

Prvo spominjanje i dokumentiranje šećerne bolesti se smatra da je bilo još u doba starog Egipta. Postoje zapisi u kojima se referira na bolest koja uzrokuje gubitak na težini i poliuriju, no naziv diabetes mellitus je dao grčki liječnik Aertaeus. Riječ dijabetes dolazi iz grčkog jezika u kojem „diabetes“ znači „prolaz kroz“, a „mellitus“ dolazi iz latinskog jezika u kojemu to znači „med“ referirajući se na slatkoću. (8,11,12,13)

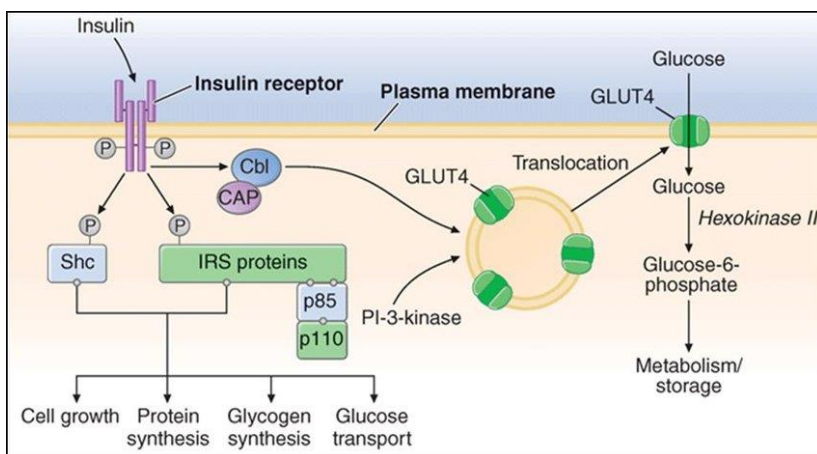
### **3.3. Fiziologija**

Gušterača (lat. pancreas) je dio probavnog sustava i endokrinološkog sustava koja proizvodi hormone. To je organ koji je smješten retroperitonealno i sastoji se od glave, vrata i tijela te unutarnjeg sustava kanalića. Dugačka je otprilike 15 centimetara, u razini L1 i L2 vertebralnih kralješaka. Teško je vidljiva i dohvatljiva te je ekstremno potentna, dok ujedno ako je nereguliranog lučenja njezin sadržaj može uzrokovati auto digestiju. U ovom poglavlju osvrnut ćemo se na gušteraču i njezinu endokrinološku funkciju. Ona regulira lučenje dva veoma važna hormona u krvi, inzulina i glukagona. Njihova uloga je od iznimne važnosti za pravilno održavanje razina glukoze, ali i metabolizam lipida i proteina. U zdravih ljudi gušterača luči hormone inzulin i glukagon ovisno o potrebama organizma. To je sustav negativne povratne sprege, odnosno u periodu od 20ak minuta nakon što unesemo u organizam obrok razina glukoze u krvi se povećava, a potom se ujedno povećava i razina inzulina. Razina inzulina se povećava zbog toga što povišena razina glukoze u krvi šalje signal beta stanicama gušterače i poticaj na lučenje inzulina u krv. Inzulin je hormon koji tada potiče glukozu iz krvi na ulazak u stanice unutar organizma, ponajviše u stanice mišića i u jetru. Nakon otprilike 2 do 4 sata poslije obroka razina lučenje inzulina pada jer nema više potrebe za skladištenjem glukoze. Kada su zadovoljene aktualne energetske potrebe višak glukoze se skladišti u obliku glikogena, ponajviše u jetri. U trenutku kada organizmu nedostaje glukoze, odnosno kada su razine glukoze niske, organizam potiče gušteraču i njezine alfa stanice na lučenje glukagona. Glukagon je hormon koji potiče oslobađanje glukoze iz glikogena i omogućava njezino iskorištavanje. (5,15,16)

### **3.4. Patofiziologija**

Unutar ljudskog organizma mnogo je čimbenika koji pridonose balansiranom i zdravom

funkcioniranju istog. Kada zbog, bilo unutarnjeg ili vanjskog čimbenika, dođe do disbalansa razvijaju se određena stanja, simptomi i bolesti. Inzulin je hormon koji djeluje pod mehanizmom negativne povratne sprege. Kada je razina glukoze u krvi visoka, beta stanice Langerhansovih otočića u gušterači su potaknute na lučenje inzulina. To je hormon, polipeptid, koji se sastoji od 51 aminokiseline. Građen je od dva lanca, A i B, koja su međusobno povezana s dva disulfidna mosta. Primarni oblik kojeg sintetizira gušterača je pro-inzulin koji se uz prisutnost pro-konvertaze 1 i 2 te egzoproteaze karboksipeptidaze pretvara u inzulin. Na površini stanica inzulin se veže za tirozin kinaza inzulin receptor i za njegovu beta podjedinicu, te se na taj način signalizira glukoza transporteru, GLUT4, da omogući prolaz glukoze u stanicu.



**Slika 1. Vežanje inzulina na receptor i njegov učinak na glukozu.**

Komentirano [MG1]: Provjeri označavanje slika!

IZVOR Ingle, Pravinkumar. (2018). *Current Trends in Pharmacological Treatment of Type II Diabetes Mellitus*.

### 3.5. Podjela šećerne bolesti

Šećerna bolest je naziv koji ne obuhvaća samo jednu bolest već skupinu stanja koja dovode do hiperglikemije. Šećerna bolest se dijeli u nekoliko kategorija s obzirom na uzrok zbog kojeg

dolazi do pojave bolesti. To su šećerna bolesti tip 1, šećerna bolest tip 2, gestacijski dijabetes te ostali tipovi dijabetesa (Tablica 1).

### 3.5.1. Šećerna bolest tip 1

Šećerna bolest T1 je stanje koje se nekad nazivalo i juvenilnim dijabetesom jer se najčešće pojavljuje u ranom djetinjstvu, adolescenciji i mlađoj životnoj dobi (<35 godina), no danas se zna da osim brzoprogresivnog oblika postoji i sporonapredujući oblik te se nerijetko ovaj tip šećerne bolesti dijagnosticira i u odrasloj dobi. Najčešće se radi o autoimunoj patofiziologiji u kojoj dolazi do destrukcije beta stanica Langerhansovih otočića unutar gušterače zbog infiltracije aktiviranih CD4+ i CD8+ T stanica i makrofaga. Uslijed mnogo provedenih genetičkih studija dokazano je da su HLA („human leucocyte antigen“) geni koji se nalaze na kromosomu 6 zaslužni za razvoj ovog tipa bolesti. U normalnim okolnostima HLA proteini se nalaze na površini stanica u ljudskom organizmu i sudjeluju u procesu raspoznavanja normalnih stanica tog organizma od stranih stanica. U stadiju razvitka ŠBT1 unutar HLA proteina postoji abnormalnost koja posljedično dovodi do pokretanja niza autoimunskih mehanizama i konačno uništenja beta stanica gušterače. Pacijenti s autoimunskim uzrokom pojave šećerne bolesti tipa 1 su često skloni i primijećeno je da je to skupina ljudi unutar populacije kod koje je povećana incidencija i drugih autoimunskih bolesti poput Gravesove bolesti, Hashimotovog tiroiditisa, Addisonove bolesti, vitiliga, celijakije, mijastenije gravis, autoimunskog hepatitisa i perniciozne anemije. Iako se ne može sa sigurnošću potvrditi, postoji nekoliko studija koje ukazuju na povezanost nekih okolišnih faktora i pojave ŠBT1 poput virusa, konkretno Coxsackie virusa.

Karakteristični simptomi s kojima se pacijenti susreću su posljedica hiperglikemije. Hiperglikemija uzrokuje osmotsku diurezu odnosno poliuriju te posljedično tome organizam pokušava nadomjestiti količine izbačene tekućine stoga bolesnik osjeća žeđ, odnosno polidipsiju koja je popraćena s povećanom glađu, odnosno polifagijom jer su stanice osiromašene energijom. Unatoč pojačanom unosu hrane zbog nemogućnosti iskorištavanja ugljikohidrata kao izvora energije dolazi do razgradnje masti i bjelančevina i često naglog gubitka na tjelesnoj masi težini. Zbog razgradnje masti raste razina slobodnih masnih kiselina i njihove konverzije u keto tijela. Keto tijela su aceton, acetoctena kiselina i

betahidroksimaslačna kiselina. To su tvari čije prekomjerno nakupljanje u organizmu može uzrokovati ozbiljne posljedice poput ketoacidoze, kome i smrti.

Osim autoimunosno uzrokovane ŠBT1 postoji i idiopatska ŠBT1 čija se patogeneza još uvijek sa sigurnošću ne može utvrditi. Više je zastupljen unutar afričke i azijske populacije i poznato je da ne postoji produkcija inzulina te da su skloni ketoacidozi. (5,6,14,18,19)

### 3.5.2. Šećerna bolest tip 2

Šećerna bolest T2 je najčešći tip bolesti i dijagnosticira se u 90-95% svih slučajeva oboljelih od šećerne bolesti. S obzirom na to da se najčešće razvija u kasnijoj životnoj dobi još se ponekad na njega referira s nazivom dijabetes odrasle dobi, odnosno adultni tip. Smatra se da ovo nije jedna bolest već skupina bolesti, odnosno sindrom kojima je različita genetska podloga i patofiziologija, ali imaju slične simptome i ishod. Uzrok bolesti nailazimo primarno u inzulinskoj rezistenciji, no s vremenom dolazi do smanjenog lučenja inzulina i disfunkcije beta stanica Langerhansovih otočića. U ranim stadijima bolesti koncentracije inzulina su visoke, često i previsoke, ali zbog periferne rezistencije, koju još nazivamo i inzulinska neosjetljivost, i povećanog stvaranja glukoze u jetri te koncentracije nisu dovoljne kako bi se uspostavila ravnotežna koncentracija glukoze u organizmu. S vremenom proizvodnja inzulina postaje sve manja zbog čega dolazi do sve veće hiperglikemije. Ovo je proces u kojem je put ka rezistenciji obostran, odnosno i sama hiperglikemija može prouzročiti smanjeno lučenje inzulina jer visoka koncentracija glukoze desenzibilizira beta stanice ili ih učini disfunkcionalnima. Taj učinak glukoze je poznat kao pojam „toksičnost glukoze“. Cijeli ovaj proces, od samog početka do razvijanja simptoma, može trajati godinama. Pojednostavljeno, ŠBT2 je kombinacija inzulinske rezistencije i inzulinske deficijencije kod kojih je sigurno da genetika ima veliki utjecaj iako se još uvijek ne zna koji su sve točno geni uključeni u razvoj bolesti. U većini slučajeva osobe sa ŠBT2 imaju prekomjernu tjelesnu masu. (24,25)

**Tablica 1. Klasifikacija šećerne bolesti**

IZVOR: World Health Organization (WHO). 2019. *Classification of Diabetes Mellitus*. Geneva: <https://www.who.int/publications-detail/classification-of-diabetes-mellitus>.

<b><i>Klasifikacija šećerne bolesti</i></b>	
<b>TIP ŠEĆERNE BOLESTI</b>	<b>UZROK NASTANKA ŠEĆERNE BOLESTI</b>
Šećerna bolest tip 1	Razaranje $\beta$ -stanica gušterače i posljedični apsolutni nedostatak inzulina
Šećerna bolest tip 2	Inzulinska rezistencija i progresivan defekt izlučivanja inzulina
Gestacijski tip šećerne bolesti	Reverzibilna hiperglikemija u drugom ili trećem tromjesečju trudnoće
Ostali tipovi šećerne bolesti	<ul style="list-style-type: none"><li>• genetski poremećaji <math>\beta</math>-stanične funkcije</li><li>• poremećaj u inzulinskom djelovanju</li><li>• bolesti egzokrinog dijela gušterače</li><li>• lijekovi</li><li>• kemikalije</li><li>• prekomjerno lučenje hormona čiji je učinak suprotan od inzulina (glukagona, kortizola, hormona rasta ili tiroksina)</li></ul>

### 3.6. Posljedice šećerne bolesti

Kroz tisuće objavljenih radova dokazano je i prikazano kako hiperglikemija ima važnu ulogu u nastanku komplikacija ŠBT2, no osim toga ističe se i važnost multifaktorijskog djelovanja rizičnih faktora: prekomjerne tjelesne mase, arterijske hipertenzije, dislipidemije, hiperuricemije. Posljedice s kojima se bolesnici susreću mogu biti makrovaskularne i mikrovaskularne prirode. Najčešće se susrećemo s mikrovaskularnim komplikacijama među kojima su najbrojnije dijabetička retinopatija, nefropatija i neuropatija. Među komplikacijama koje zahvaćaju velike krvne žile ističu se kardiovaskularna bolest, cerebrovaskularna bolest te periferna angiopatija donjih ekstremiteta. S odmicanjem bolesti kroz neki vremenski period pojava komplikacija je u ŠBT2 relativno česta i očekivana pojava. U studiji koja je provedena u 28 zemalja Afrike, Azije, Južne Amerike i Europe, prikazano je kako oko 50% bolesnika razvije mikrovaskularne komplikacije, a oko 27% makrovaskularne. (23,25,29)



### 3.6.1. Rizični faktori

Kao najveći rizični faktor za nastanak ŠBT2 smatra se pretilost, odnosno povećana tjelesna masa. Globalno, u međunarodnoj zajednici se za referentnu vrijednost iznad koje govorimo o pretilosti, uzima BMI >30 kg/m<sup>2</sup>. Po istraživanjima udio pretilih se među muškarcima popeo s 3.2% u 1975. godini na 10.8% u 2014., a među ženama s 6.4% na 14.9%. S obzirom na navedene podatke možemo zaključiti da porast pretilih unutar populacije raste te da ujedno raste i broj oboljelih od ŠBT2. Taj će se trend i dalje nastaviti ukoliko ne dođe do radikalnih promjena vezanih uz način života i navike u prehrani diljem svijeta.

Pušenje je također rizični faktori koji može dovesti do inzulinske rezistencije, odnosno ŠBT2. Edukacija od rane dobi o svim štetnim učincima cigareta na zdravlje bi trebala biti obavezan dio školskog i zdravstvenog sustava.

Postoji nekoliko studija koje ukazuju na povezanost konzumiranja umjerenih količina alkohola (1 do 2 pića dnevno) i smanjene mogućnosti od razvoja ŠBT 2. No, smatra se da treba postajati veliki oprez u prezentaciji podataka javnosti kada je o ovakvim zaključcima riječ.

Visoki arterijski tlak, odnosno sistolički kroz dijastolički krvi tlak koji je kroz duži period veći od 130/80 mmHg, koncentracija LDL-a u krvi >130 mg/dL, starija životna dob, slabiji socio-ekonomski status, genetska predispozicija u onih s promjenom na TCF7L2 genu, stres i još neki su dodatni rizični faktori koji utječu na razvoj ŠBT2. (23,24, 25)

### 3.6.2. Makrovaskularne komplikacije

Dugoročne komplikacije ŠBT 2 se dijele na one makrovaskularne i mikrovaskulare, ovisno o tome koji dio je zahvaćen. Obično se posljedice javljaju nakon mnogo godina bolesti unatoč liječenju, no ponekad one budu i prvi simptom bolesti kod onih kojima bolest nije dijagnosticirana ili se odbijaju liječiti.

Makrovaskularne komplikacije zahvaćaju veće krvne žile ljudskog organizma te posljedično postoji 2 do 10 puta veća šansa za nastanak moždanog udara, koronarne bolesti srca i perifernih vaskularnih bolesti. Zbog periferne vaskularne bolesti postoji povećana mogućnost nastanka ulceracija, gangrene i konačno amputacije stopala. (26,27,28)

### 3.6.3. Mikrovaskularne komplikacije

Mikrovaskularne komplikacije, koje se javljaju kao posljedica promjena koncentracija glukoze u organizmu, dovode do velikih promjena u organizmu. Dolazi do zahvaćanja manjih krvnih žila, njihova oštećenja zbog prisutnosti glukoze, te posljedično do oštećenja organa koje irigiraju. Najčešće se izdvajaju dijabetička neuropatija, dijabetička nefropatija odnosno dijabetička bolest bubrega i dijabetička retinopatija.

Dijabetička neuropatija, oštećenje perifernih živaca, je najčešća mikrovaskularna komplikacija ŠBT2 koja je prisutna u oko 60% oboljelih. U većini slučajeva ovo stanje utječe na periferne osjetne završetke u gornjim i donjim udovima te uzrokuje bol, parestezije, žarenje, trnce i utrnulost. S napredovanjem bolesti završeci motornih živaca na donjim ekstremitetima bivaju oštećeni stoga se javljaju simptomi poput gubitka ravnoteže i utrnulog stopala s gubitkom osjeta.

Dijabetička nefropatija, oštećenje bubrega, često nadilazi reverzibilno stanje te dovodi do oštećenja tkiva i stvaranja skleroze, gubitka proteina mokraćom i kroničnog bubrežnog zatajenja. Dolazi do zadebljanja bazalne membrane glomerula i ekspanzije mezangija, posljedične glomerulske hipertenzije i smanjene glomerulske filtracije.

Dijabetička retinopatija, oštećenje očiju, je stanje kod kojeg dolazi do oštećenja krvnih žila u mrežnici te dolazi do ablacije staklovine ili mrežnice. Postepeno se javljaju simptomi poput zamućenja vida, djelomičnog ili potpunog gubitka vida. Potrebno je jednom godišnje ići na oftalmološki pregled očne pozadine jer je to jedini način praćenja napredovanja oštećenja i preduvjet pravovremene intervencije. (13,30,31,32,33)

### 3.7. Dijagnoza šećerne bolesti tip 2

Nekoliko je osnovnih simptoma zbog kojih liječnik ili sami pacijenti posumnjaju na mogućnost razvoja šećerne bolesti. To su primarno poliurija, polidipsija i polifagija. Poliurija, stanje u kojemu je količina izlučene mokraće >50 ml po kg tjelesne mase unutar 24h. Polidipsija, stanje u kojemu pacijent popije 3 ili više od 3 L tekućine u 24h. Polifagija, stanje kod kojega je prisutna povećana potreba za uzimanjem obroka kroz 24h. (34) Nakon što je postavljena sumnja na šećernu bolest potrebno je učiniti dodatne dijagnostičke pretrage. Mjeri se koncentracija glukoze u krvi na tašte, odnosno nakon 8 do 12 sati bez obroka, pušenja i konzumiranja

alkohola. Nakon toga se pacijentu preda tekućina obogaćena glukozom, te se pričekava 2 sata nakon kojih se ponovno vadi krv i mjeri koncentracija glukoze u krvi nakon opterećenja glukozom. Ovaj test se naziva „oralni test opterećenja glukozom“, „OGTT“.

Normalna vrijednost glukoze u krvi prije opterećenja tekućinom obogaćenom glukozom je <5,6 mmol/l, odnosno <100 mg/dl. Vrijednosti više od 7 mmol/l ili >126 mg/dl pridonose dijagnozi dijabetesa. Normalna vrijednost glukoze u krvi nakon opterećenja otopinom glukoze iznosi <7,8 mmol/l, odnosno <140 mg/dl, a vrijednosti više od 11.1 mmol/l ili >200 mg/dl potvrđuju dijagnozu dijabetesa. (Tablica 2.) (35)

#### Tablica 2. Interpretacija oralnog testa opterećenja glukozom (OGTT)

IZVOR: laboratoryinfo.com. „Glucose tolerance test (GTT): Principle, procedure, indications and interpretation.“

#### *Oralni test opterećenja glukozom (OGTT)*

	VRIJEDNOSTI KONCENTRACIJE GLUKOZE		
	Normalna vrijednost	Poremećena glikemija natašte i poremećena tolerancija na glukozu	Dijagnostički prag za šećernu bolest
Natašte	< 5.6 mmol/L	5.6 – 6.9 mmol/L	≥ 7.0 mmol/L
2h nakon uzimanja glukozne otopine	< 7.8 mmol/L	7.8 – 11.0 mmol/L	≥ 11.1 mmol/L

Uz navedene dijagnostičke metode u praksi se koristi i mjerenje glikiranog hemoglobina, HbA<sub>1c</sub>. Glikirani hemoglobin prikazuje razinu glikemije u krvi u posljednja 2 do 3 mjeseca, iako vrijednosti mogu varirati i postoji opasnost od lažno visokih ili niskih rezultata. Normalna vrijednost HbA<sub>1c</sub> je < 39 mmol/l ili manje od 5,7% , a ukoliko je vrijednost veća od > 48 mmol/l ili > 6,5% smatra se da je u pitanju dijabetes. (35)

**Tablica 3. Povezanost prosječne koncentracije glukoze u krvi i vrijednosti HbA<sub>1c</sub>**

*IZVOR Significance of HbA<sub>1c</sub> Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients.*

*DOI:10.4137/BMI.S38440*

<b>GLUKOZA U KRVI mmol/L</b>	<b>HbA<sub>1c</sub> %</b>
5,4	5
7	6
8,6	7
10,2	8
11,8	9
13,4	10
14,9	11
16,5	12

### **3.8. Terapija šećerne bolesti tip 2**

Osnova terapije šećerne bolesti temelji se na kontroli glikemije u krvi. Uz pokušaj smanjivanja hiperglikemije veoma je važno posebnu pozornost obratiti na sprečavanje posljedične hipoglikemije. Preporučena razina glukoze u krvi tijekom dana trebala bi biti održavana između 4,4 i 6,7 mmol/l, odnosno 80 do 120 mg/dl. U večernjim satima, odnosno prije odlaska na spavanje razina glukoze u krvi bi trebala biti u rasponu između 5,6 i 7,8 mmol/l, što je od 100 do 140 mg/dl. Liječenje šećerne bolesti tip 2 nije samo farmakološko. Naime, osim peroralnih i injektibilnih antihyperglikemika prvenstveno se potiče bolesnike na promjenu načina života. Redovno provođenje regulirane prehrane i povećanje tjelesne aktivnosti mogu uvelike pridonijeti poboljšanju stanja. Bolesnici su dužni sami voditi računa o stanju glikemije kroz dan pomoću glukometra. Glukometar je aparat koji omogućava oboljelima od ŠB samokontrolu.

Peroralni antihyperglikemici se obično odmah pripisuju, dok se inzulin dodaje u terapiju ukoliko korištenje 2 ili više peroralnih lijekova nije učinkovito. Jedini slučajevi kada se inzulin daje odmah kao terapijska mjera je u slučaju izraženog katabolizma uz izrazito povišenu vrijednost HbA<sub>1c</sub>, kod trudnica i kod osoba s akutnom metaboličkom dekompenzacijom, na primjer u stanju dijabetičke ketoacidoze.

Metformin, lijek iz skupine biguanida, je najčešće korišteni antihyperglikemik na tržištu. Ne uzrokuje povećanje tjelesne mase, dapače ponekad dovodi do gubitke težine. Mehanizam djelovanja se temelji na povećanju osjetljivosti perifernih tkiva na inzulin, povećanju ulaska glukoze fosforilacijom GLUT faktora i smanjenju glukoneogeneze u jetri. Ukoliko ne dolazi do uspješne regulacije glikemije, uvode se drugi antihyperglikemici.

Sulfonilureje pripadaju skupini lijekova koji se nazivaju sekretagogi. Mehanizam njihova djelovanja je temeljen na snižavanju glukoze u krvi poticanjem rada beta stanica Langerhansovih otočića u gušterači na lučenje inzulina. To je moguće samo ako bolesnik ima barem minimalno održanu proizvodnju beta stanica. Istovremeno smanjenjem toksičnosti glukoze ispravljaju perifernu i jetrenu senzitivnost na glukozu. Pad glikemije uz njihovu uporabu iznosi oko 20%, a smanjenje HbA<sub>1c</sub> iznosi 1-2%. Često uzrokuju hipoglikemije, te treba biti oprezan pri njihovu korištenju. Osim toga, njihova nuspojava je i porast tjelesne mase.

Tiazolidindioni, glitazoni, su lijekovi koji svojim djelovanjem smanjuju rezistenciju na inzulin u adipocitima, skeletnim mišićima i jetri. Značajno reduciraju razinu HbA<sub>1c</sub> te doprinose boljem lipidnom profilu. Njihova glavna nuspojava je povećanje tjelesne mase uslijed retencije tekućine te je stoga njihova primjena kontraindicirana u osoba sa zatajivanjem srca.

Osim ovih, razvijeni su i neki noviji lijekovi poput inhibitora dipeptidil peptidaze-4 (DPP4 inhibitori) i analoga glukagonu-nalik peptida 1 (GLP-1 analozi) koji svoj učinak temelje na inkretinskom efektu te inhibitori suprijenosnika za natrij i glukozu (SGLT2 inhibitori) koji suvišak glukoze izlučuju putem bubrega. Prednost agonista GLP-1 receptora i SGLT-2 inhibitora je njihova dokazana kardiorrenalna protektivnost te učinak na smanjenje tjelesne mase. Rizik hipoglikemije kod ovih novijih skupina antihyperglikemika je zanemariv.

Inzulinski pripravci su češće korišteni u bolesnika sa ŠBT1, no ponekad ih se daje i bolesnicima sa ŠBT2. Razlikuju se po načinu i trajanju djelovanja, te ih stoga dijelimo na brzodjelujuće odnosno kratkodjelujuće, one čije je djelovanja srednje dugo te dugo djelujuće. Brzodjelujući su oni nakon čije se primjene glukoza u krvi snizi već unutar 15 minuta, ali djelovanje traje manje od 4 sata te se koriste za regulaciju postprandijalne hyperglikemije. Dugodjelujući inzulin pokriva bazalne potrebe te se stoga naziva i bazalni inzulin, a najčešće se primjenjuje jednom dnevno. Kod bolesnika sa ŠBT2 najčešće se koristi tzv. BOT terapijska shema tj. bazalni inzulin u kombinaciji s oralnim antihyperglikemicima. Terapiju je moguće po potrebi intenzivirati na način da se kao kod bolesnika sa ŠBT1 uz bazalni inzulin aplicira i više dnevnih injekcija

kratkodjelujućih inzulinski pripravaka. Neželjeni učinci primjene inzulina su porast tjelesne mase i hipoglikemija. ( 36, 37,47)

### **3.9. Edukacija bolesnika**

Edukacija bolesnika sa ŠBT2 je od iznimne važnost. Dokazano je da pravilna i redovna samokontrola glukoze u krvi mjerenjem glukometrom uz promjenu životnog stila uvelike pridonose boljoj prognozi bolesti, regulaciji i olakšanju svakodnevnog života. Osim edukacije o pravilnom korištenju uređaja za samokontrolu glikemije i važnosti poštivanja vremena kada se ista provjerava, treba obratiti pozornost na edukacija bolesnika o pravilnoj prehrani. Promjena prehrambenih navika, odnosno dijeta koja sadrži malo zasićenih masti i kolesterola uz umjeren sadržaj ugljikohidrata može imati veliki utjecaj na tijek bolesti. U Republici Hrvatskoj postoje formalni edukacijski programi koje bolesnici mogu pohađati i na koje bi svaki liječnik svoje pacijente trebao uputiti. Te programe provodi edukacijski tim važan dio kojeg su i medicinske sestre edukatori te nutricionisti. (36,38)

## **4. REMISIJA ŠEĆERNE BOLESTI**

### **4.1. Kronična bolest**

Kronična bolest je zdravstveno stanje koje traje 3 mjeseca ili duže, zahtjeva terapiju te narušava kvalitetu bolesnikovog svakodnevnog života. Ovo stanje se razlikuje od akutne bolesti koja uglavnom naglo nastaje, zahvaća jedan dio organizma i reagira na terapiju. Kroničnu bolest definira mogućnost dugoročnog života s njome, može i ne mora reagirati na terapiju i najčešće zahvaća više organskih sustava. Kronične bolesti današnjice su šećerna bolest, različite vrste raka, srčane bolesti, plućne bolesti, mentalni poremećaji, hipertenzija i još mnogi. U današnje vrijeme su neke terminalne bolesti postale kronične bolesti. Takav primjer su šećerna bolest i HIV. Kronične bolesti predstavljaju veliki financijski teret za zdravstvene sustave diljem svijeta, a ujedno su i vodeći uzrok smrti. Smatra se da je oko 60% smrti uzrokovano kroničnim bolestima. (39, 40,41,42)

#### **4.1.1. Što znači remisija bolesti?**

Definicija remisije je smanjenje, povlačenje ili nestajanje znakova ili simptoma bolesti. Postoji stanje parcijalne, ali i potpune remisije bolesti. Različite skupine bolesti imaju drugačije definicije značenja i shvaćanja pojma remisija. Kod raka parcijalna remisija od 50% u određenom periodu može govoriti u korist remisiji bolesti u konačnici, dok kod šećerne bolesti remisija bolesti treba biti 100% kako bi se moglo upotrijebiti pojam „remisija“. Potpuna remisija se definira potpunim nestankom simptoma i znakova bolesti. U tome smislu remisija je sinonim za izlječenje. (43,44,45)

#### **4.1.2. Što znači izlječenje?**

Definicija izlječenja je proces vraćanja zdravlja koji je rezultirao potpunim oporavkom organizma. Izlječenje se može odnositi na oporavak struktura i funkcija ozlijeđenog odnosno bolesnog tkiva ili na duševni oporavak. Ponekad pod pojmom izlječenje bolesti možemo koristiti i izraz potpuna remisija bolesti. (44,46)

## 4.2. Kriteriji za remisiju šećerne bolesti tip 2

Oko pojma „remisija šećerne bolesti tip 2,, vodi se mnoštvo rasprava unutar znanstvene zajednice. Potreban je još veliki broj istraživanja i vremena uložiti kako bi se što kvalitetnije mogao definirati taj pojam. „ADA“, odnosno „American Diabetes Association“ je udruženje znanstvenika i stručnjaka po čijemu se najnovijem konsenzusu iz 2021. godine vodimo u ovom radu. Kao što je već ranije u radu navedeno, patogeneza i evolucija ŠBT2 je kombinacija genetske predispozicije i vanjskih faktora poput načina prehrane, tjelesne aktivnosti, stresa i ostalih.

Dokazano je da je nakon dijagnosticirane ŠB moguće razinu glukoze vratiti na normalne vrijednosti. Ponekad bolesnici uspiju sniziti razinu glukoze u krvi u relativno brzom roku uz pomoć farmakoterapije, a ponekad im je za to potrebno više vremena zbog toga što se okreću promjeni životnih navika. Povećavanjem tjelesne aktivnosti i pravilnijom prehranom je moguće već nakon 6 mjeseci vidjeti pozitivne rezultate.

Konsenzusom je preporučeno da se pojam „remisija“ koristi u svrhe opisivanja stanja u kojem ŠB nije više aktivna i ne pogoršava se, ali postoji mogućnost ponovnog pogoršanja bolesti. Diskutabilno je može li se pojam „remisija“ upotrebljavati za sve kategorije bolesnika kod kojih ne postoji prisutnost bolesti jer ukoliko je do remisije ŠBT2 došlo zbog korištenja farmakoterapije, prestanak iste značio bi povratak bolesti. Kod onih čija je remisija bolesti uzrokovana promjenom načina života postoji veća mogućnost njezina duža opstanka.

Potrebno je usuglasiti kriterije koji ukazuju na remisiju ŠBT2. Najbolji parametar pomoću kojeg se prati razina glikemije kroz duži period je HbA<sub>1c</sub>. Vrijednost HbA<sub>1c</sub> < 6,5% koja je prisutna 3 ili više mjeseci bez primjene farmakoterapije ukazuje na remisiju ŠBT2. Za one koji koriste uređaje za kontinuirano mjerenje glukoze relevantnim se smatra procijenjeni A1c (eA1c, eng. *estimated A1c*) odnosno indikator upravljanja glukozom (GMI, eng. *glucose management indicator*).

Ukoliko je do remisije došlo zbog korištenja farmakoterapije, mjerenje HbA<sub>1c</sub> bi trebalo obaviti 3 mjeseca nakon prestanka farmakološkog liječenja i provjeravati stanje najčešće na tromjesečnoj bazi. Ukoliko je do remisije bolesti došlo zbog kirurškog zahvata, mjerenje HbA<sub>1c</sub> treba obaviti 3 mjeseca nakon operacije, a ukoliko je do remisije ŠBT 2 došlo zbog promjene životnih navika trebalo bi s određivanjem HbA<sub>1c</sub> pričekati barem 6 mjeseci. (Tablica 4.)



#### Tablica 4. Kriteriji za remisiju šećerne bolesti

IZVOR: Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission i Type 2 Diabetes Diabetes Care 2021;44:2438–2444 | <https://doi.org/10.2337/dci21-0034>

#### *Kriteriji za remisiju šećerne bolesti*

	VRIJEME 1. MJERENJA	VRIJEDNOST HbA1c, eA1C ili GMI	VRIJEME 2. MJERENJA
<b>Farmakoterapija</b>	3 mjeseca nakon prestanka korištenja farmakoterapije	<6.5%	3 -12 mjeseci nakon 1. mjerenja
<b>Promjena načina života (regulirana prehrana i tjelovježba)</b>	6 mjeseci nakon početka intervencije	<6.5%	
<b>Kirurški zahvat</b>	3 mjeseca nakon kirurškog zahvata	<6.5%	

#### 4.3. Povezanost pretilosti i remisije šećerne bolesti tip 2

Pretilost je s razlogom jedna od pandemija 21.stoljeća. Uz još nekolicinu kroničnih bolesti spada u skupinu onih koji su veliko opterećenje za zdravstveni sustav. Definicija pretilosti je višak tjelesne masnoće koji rezultira s BMI >30 kg/m<sup>2</sup>. U istraživanju provedenom 2016.godine ustanovljeno je da je u svijetu preko 500 milijuna osoba koje žive s debljinom. U posljednjem stoljeću se način života ekstremno promijenio posebice ako u središte pozornosti stavimo navike sjedilačkog načina života i lošu prehranu koja se razvila s globalnom industrijalizacijom. Povećanje tjelesne mase i nakupljanje masnog tkiva imaju veliku ulogu u razvitku šećerne bolesti tip 2. Debljina kao stanje kronične upale niskog stupnja dovodi do niza patofizioloških mehanizama koji doprinose razvoju inzulinske rezistencije i disfunkcije beta stanica gušterače te posljedično nastanka hiperglikemije i manifestne ŠBT2.

Po nekim istraživanjima se smatra da čak 90% pacijenata s dijagnozom ŠBT2 također pati od pretilosti. Postoji nekoliko objašnjenja na koji način su pretilost i manifestacija ŠBT2 povezani. Mehaničko objašnjenje nailazimo u činjenici da rastezanjem površine povećanih adipocita dolazi do fizičke promjene konfiguracije receptora i to uzrokuje smanjenu učinkovitost transportera glukoze. Biokemijskim objašnjenjem razlog pronalazimo u tome što prekomjerna prehrana uzrokuje oksidativni stres, a to inducira inaktivaciju glukoznog transportera, GLUT4. (48,49,50,51,52,53)

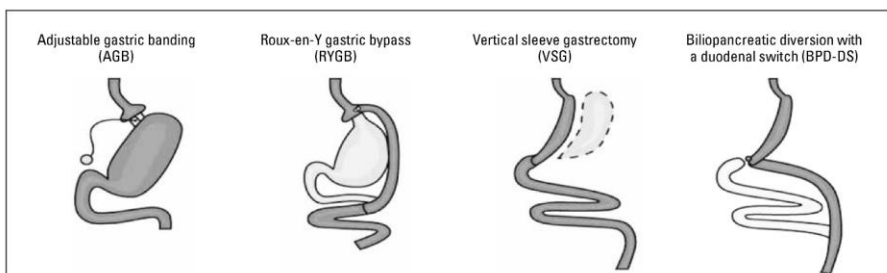
#### 4.4. Hipokalorijske i dijete sa smanjenim unosom ugljikohidrata

Prilikom pridržavanja hipokalorijske dijeta, unos kalorija je ograničen. Glavni cilj je gubitak težine u što kraćem vremenu zbog nekog zdravstvenog stanja poput pripreme za operativni zahvat ili pokušaja kontrole ŠBT2, a motivacija može biti i samo pokušaj smanjenja tjelesne mase. Ove dijetе još se nazivaju i LCD, *low-calorie diet*, odnosno nisko kalorične dijetе i dnevni unos treba biti u rasponu oko 800 kalorija, a konkretno unos ugljikohidrata <50 g/dan. Osim LCD razvijene su i VLCD, *very low – calorie diet* s još manjim dnevnim unosom kalorija, oko 400 kcal/dan. VLCD nije preporučeno primjenjivati duže od 12 tjedana i treba biti oprezan zbog mogućeg nastanka nuspojava poput umora, vrtoglavice, hipoglikemije, glavobolje, konstipacije ili dijareje, suhe kože i stanjene kose. Po novijim saznanjima DiRECT studje, korištenjem hipokalorijskih dijeta moguće je postići remisiju ŠBT2, odnosno vratiti glikemiju u normalne razine bez korištenja dodatnih farmakoterapijskih mjera na barem godinu dana, a moguće i na duži period. S obzirom na to da su istraživanja još u tijeku i da stručnjaci obrađuju svakih nekoliko godina nove informacije i statistike konačni zaključci o još dugoročnijem ili trajnom efektu ovih dijeta će se tek donositi. (58,59,60)

Ketogene dijetе odnosno dijetе s vrlo niskim unosom ugljikohidrata predstavljaju jednu od sve popularnijih prehrambenih navika kojoj se okreću oboljeli od ŠBT2 s ciljem postizanja euglikemije. Ovisno o ukupnom dnevnom unosu ugljikohidrata, proteina i masti razlikuju se ketogena dijetа s jako niskim unosom ugljikohidrata („VLCKD“) i ketogena dijetа s niskim unosom ugljikohidrata („LCKD“). Otprilike je dnevni unos ugljikohidrata ograničen na <50 g/dan, proteina 1-1.5 g/kg idealne tjelesne mase, 15-30 g masti/po danu što kalorijski gledano čini ukupno 500-800 kcal/dan. Toliko niski udio unesenih ugljikohidrata u organizmu potiče sintezu ketona. Ketonska tijela se koriste kao energija, odnosno „gorivo“ u skeletnim mišićima, središnjem živčanom sustavu i srcu. Osobe na ketogenoj dijeti gube na težini zbog lučenja manjih koncentracija inzulina, diuretskog učinka i generalno smanjenog osjećaja gladi. Najčešći negativni akutni događaj koji se pojavljuje naziva se „keto-flu“, odnosno keto-gripa u kojem su prisutni privremeni simptomi poput vrtoglavice, umora i konstipacije. Postoje istraživanja koja navode da LCKD omogućava veći i dugotrajniji gubitak tjelesne mase u odnosu na dijetе sa smanjenim unosom ugljikohidrata, ali ipak dovoljnim da se izbjegne ketoza. Pokazalo se da LCKD dovode do značajnijeg smanjenja hiperglikemije i HbA<sub>1c</sub>, povećanja osjetljivosti tkiva na inzulin i smanjenje vrijednosti kolesterola. (54,55,56,57,61,62,63)

#### 4.5. Barijatrijska kirurgija

Barijatrijska kirurgija je skup operativnih zahvata kojima se izvodi fizička promjena unutar probavnog sustava kako bi pacijentu bio olakšan proces mršavljenja ili snižavanje rizika od životno ugrožavajućih stanja povezanih s pretilosti. Ovaj zahvat obuhvaća operacije poput „sleeve“ gastrektomije („SG, sleeve gastrectomy“), želučane premosnice („RYGB, Roux-en-Y gastric bypass“) ili biliopankreatične diverzije s isključenjem dvanaesnika („BPD/DS, biliopancreatic diversion with/or duodenal switch“). Ovaj zahvat obično nije prvi izbor liječenja nego dolazi u obzir tek nakon neuspjelih pokušaja primjene farmakoloških mjera te promjene životnih navika. Postoje mnogi rizici i komplikacije koje se mogu pojaviti prilikom ili nakon ovih operativnih zahvata. Unutar spektra barijatrijske odnosno metaboličke kirurgije i njezinih mogućnosti SG je od 2005. do 2017. godine bila najizvođenija operacija. Relativno je jednostavna, a postoperativni oporavak brži u odnosu na zahtjevnije metode. U posljednjih nekoliko godina razrađuju se inovacije vezane uz endoskopsko liječenje debljine no većina tih novijih metoda nisu još dovoljno istražene da bi ih se mogle rutinski primjenjivati. (



**Slika 2. Opcije barijatrijske kirurgije.**

IZVOR Walter Pories, MD (East Carolina University, Greenville, NC).

##### 4.5.1. Barijatrijska kirurgija i remisija ŠBT2

Još je od 1995. godine povezanost između ishoda barijatrijske kirurgije i remisije ŠBT2 tema brojnih istraživanja. U Švedskoj studiji iz 2014. godine objavljeno je da je postotak pacijenata s remisijom bolesti 2 godine nakon operativnog zahvata bio oko 70%, a 15 godina nakon zahvata oko 30%. Nakon još nekolicine provedenih istraživanja na tu temu još se stručnjaka

složilo da remisija ŠBT2 nakon barijatrijske kirurgije nije trajna te da postoji dosta velika mogućnost povratka u aktivan stadij bolesti s promakom godina. Posljedično tome, razvile su se ideje u kojima operativan zahvat čini koheziju s farmakološkom terapijom. Nedavno istraživanje STAMPEDE („*Surgical Treatment and Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficacy*“) je dokazalo kako metabolička barijatrijska operacija u kombinaciji s farmakološkom terapijom puno efikasnije doprinosi snižavanju HbA<sub>1c</sub> kod pacijenata sa ŠBT2 u 5 godina nego te metode pojedinačno. Mehanizmi u podlozi remisije ŠBT2 nakon metaboličke kirurgije nisu samo odraz gubitak tjelesne mase već i modulacije lučenja probavnih hormona koji imaju važne implikacije ne samo u kontroli apetita i homeostazi energije već i metabolizmu ugljikohidrata i osjetljivosti na inzulin. Od trenutnih opcija najuspješniji u smanjivanju tjelesne mase, a ujedno i remisiji ŠBT2 je BPD/DS zahvat, nakon toga slijedi RYGB i s nešto manjom učinkovitosti je SG. Trenutno su u fazi ispitivanja brojne nove metode koje bi omogućile oboljelima od ŠBT2 što dugoročniju remisiju. S obzirom na to, zna se da će se vjerojatno već u dosta bliskoj budućnosti spektar mogućnosti vezanih uz operativne zahvate i remisiju ŠBT2 povećati i biti uspješniji no što je sada. (64,65,66,67,68)

#### **4.6. DiRECT studija**

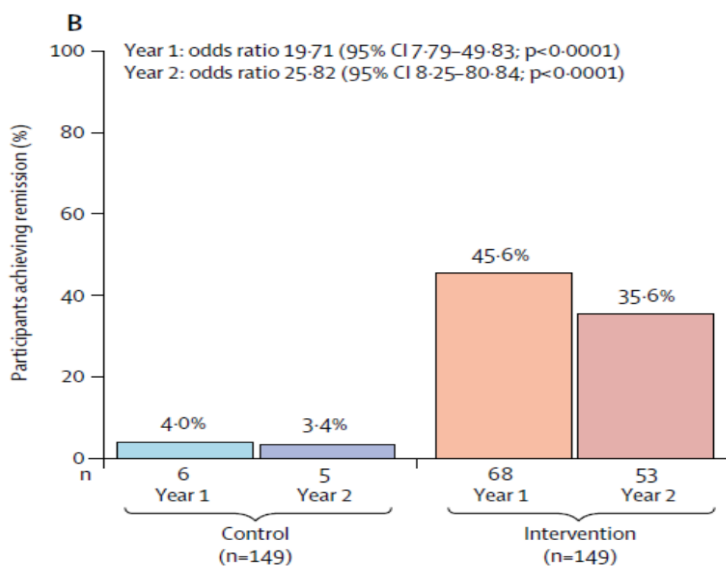
DiRECT, („*Diabetes Remission Clinical Trial*“), odnosno kliničko ispitivanje remisije dijabetesa je studija kojoj je svrha ispitivanje mogućnosti remisije šećerne bolesti tip 2. Osmišljeno je kako bi se utvrdilo može li strukturirani, intenzivni program kontrole tjelesne težine provoden kroz sustav primarne zdravstvene zaštite biti održiv tretman za postizanje trajne normoglikemije.

DiRECT studija je uključivala je 298 ispitanika, od koji su 149 bili kontrolna skupina, a 149 oboljelih od ŠBT2 kojima je bolest dijagnosticirana u posljednjih 6 godina. Kako bi studija bila relevantna, nužno je postaviti neke kriterije. Oboljeli su morali biti unutar skupine kojoj je BMI 27–45 kg/m<sup>2</sup> i HbA<sub>1c</sub> >48 mmol/mol (6.5%) ili >42 mmol/mol (6.0%) ako su na farmakološkoj terapiji. Starost ispitanika je bila između 20 – 65 godina.

Za vrijeme studije ispitanici su bili podvrgnuti dijetnom režimu. Plan i program studije se temeljio na 3 stadija. Prvi stadij je trajao 12-20 tjedana i u njemu je naglasak bio na reguliranoj prehrani, odnosno smanjenju tjelesne mase uz pomoć dijetetskih pripravaka, koji zamjenjuju prave namirnice, s dnevnim unosom od 825 do 853 kcal dnevno. Nakon prvog stadija uslijedila su 2–8 tjedana u kojima su se postupno ponovno uvodili pravi obroci, te im je bila pružana

strukturirana podrška za održavanje mršavljenja tijekom 2 godine. Farmakološka terapija je ukinuta te vraćana ovisno o rezultatima mjerenja glukoze u krvi.

Cilj je bio postići remisiju ŠBT2, smanjenje tjelesne težine >15 kg i postići vrijednosti HbA1c <48 mmol/mol (6.5%) uz prestanak korištenja antihyperglukemika na minimalno 2 mjeseca. Nakon 12 mjeseci, 46% ispitanika je postiglo remisiju ŠBT2 odnosno biokemijske vrijednosti koje su odgovarale normoglikemiji. Nakon 24 mjeseca u remisiji je bilo 36% sudionika. Utvrđeno je da je bitan faktor utjecaja na mogućnost remisije bio stupanj gubitka tjelesne mase. Što je gubitak kilograma bio veći, to je veća i duža bila mogućnost remisije bolesti. (69,70,71)



**Slika 3. Postotak sudionika DiRECT studije u remisiji nakon 12 i nakon 24 mjeseca**

IZVOR Lean MEJ, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(5):344-355.

## 5. RASPRAVA

Šećerna bolest tip 2 zahvaća 5-35% odrasle populacije. Veoma brzo nakon što je otkrivena, bolesnicima su kroz povijest bile preporučivane razno razne dijetete. Zajednički s onim modernim dijetama zaključak je bio jasan, uz smanjen unos ugljikohidrata tijekom bolesti se poboljšava. Naravno, prošle su godine istraživanja mehanizma nastanka bolesti, djelovanja pojedinačnih metaboličkih i biokemijskih procesa u organizmu u svrhu što boljeg razumijevanja ŠBT2. S vremenom su se promijenili vanjski faktori koji utječu na njezin nastanak, post-industrijalizacijska era je pogodovala razvoju sjedilačkog načina života, prehrambene navike populacije su se promijenile, a incidencija oboljelih godinama sve više raste. Osim toga što je ŠBT2 uzročnik velikog morbiditeta i mortaliteta, razvoj mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija koje se javljaju s napredovanjem bolesti je i veliki ekonomski teret za zdravstvene sustave diljem svijeta. Danas je dostupan veliki izbor farmakoterapije u svrhu snižavanja glikemije i/ili sprječavanja nastanka kardiovaskularnih komplikacija. Svaka farmakoterapija predstavlja i financijsko opterećenje te nosi sa sobom rizik pojave određenih nuspojava. Također, upitna je uspješnost dugoročne terapije i kontrole bolesti jer cilj kojem se teži je mogućnost remisije bolesti bez dodatne farmakoterapije. Skupina stručnjaka predvođena ADA-om donijela je 2021. godine konsenzus u kojem definira remisiju bolesti kao stanje u kojem šećerna bolest tip 2 više nije aktivna i ne pogoršava se, ali postoji mogućnost ponovnog relapsa. Remisijom se podrazumijeva vrijednost HbA<sub>1c</sub> manja od <6,5% ili 48 mmol/mol koja je prisutna 3 ili više mjeseci bez upotrebe farmakoterapije. Također, trebalo bi izbjegavati pojam izlječenje zbog toga što još nema jasnih podataka, niti je dovoljno vremena prošlo od detaljnijeg istraživanja remisije ŠBT2 da bi bilo opravdano upotrebljavati pojam izlječenja. Osim genetske predispozicije glavni uzročnik pojave ŠBT2 je pretilost. Posljedično tome, u posljednje je vrijeme veliki fokus na postizanju glikemije promjenom životnog stila, reguliranjem prehrane i povećanjem fizičke aktivnosti. Osim toga, postoji mogućnost remisije ŠBT2 uz pomoć barijatrijske kirurgije kojom se fizički mijenja anatomija probavnog sustava u svrhu postizanja manje tjelesne težine, no uz povećan rizik od komplikacija i nedovoljno dugoročan učinak remisije bolesti te se većina bolesnika olako ne podvrgava ovoj metodi. Dokazano je da sve metode djeluju bolje ukoliko je proces praćen smanjenjem tjelesne težine. Stručnjaci su ustanovili kroz studije da što ranije i što više ispitanik smanji tjelesnu težinu to će mogućnost manifestiranja remisije bolesti nastupiti ranije i biti dugotrajnija. Remisija šećerne bolesti tip 2 je stanje kojemu svaki bolesnik sa ŠBT2 teži, a s obzirom na količinu zahvaćene populacije jasno je da će se još brojna istraživanja i analitike

provoditi u svrhu postizanja tog stanja. U fazi ispitivanja su trenutno neki noviji farmakološki pripravci, posljedice i uspješnost operativnih zahvata će se s brojem operacija statistički obrađivati, a regulacija prehrane će uvijek biti prvi izbor liječenja. Zaključno svim informacijama koje smo obradili u ovome radu, može se reći da je remisija šećerne bolesti tip 2 moguća, no uz mogućnost vraćanja aktivne bolesti. Najuspješniji pristup liječenju ove bolesti je multidisciplinarnan, a činjenicu da je remisija moguća posebice u osoba s trajanjem dijabetesa kraćim od šest godina treba aktivno promovirati i komunicirati s oboljelima kao dodatni motivacijski čimbenik da trajnom promjenom životnih navika postignu remisiju ili barem zadovoljavajuću glukoregulaciju i na taj način trajno izbjegnu ili prolongiraju vrijeme do nastanka komplikacija i produže očekivani životni vijek. (72,73,74,75)

## 6. ZAKLJUČAK

Šećerna bolest tip 2 zahvaća preko 500 milijuna svjetskog stanovništva. S obzirom na veliku rasprostranjenost i posljedice koje uzrokuje velika je važnost posvećena prevenciji, kontroli i istraživanju mogućnosti remisije bolesti. U ovom smo se radu koristili pregledom već postojeće literature na temu ŠBT2 i njezine remisije. U stručnoj literaturi na ovu temu se koristeći pojmom „remisija“ znanstvena zajednica referira na izostanak simptoma bolesti bez potpune farmakološke terapije uz moguću ponovnu pojavu hiperglikemije u budućnosti. Najveća klinička studija, DiRECT, koja se bavi proučavanjem remisije ŠBT2 je u fokus svojeg istraživanja stavila i smanjenje tjelesne težine. Pretilost je jedan od vodećih uzročnika razvoja ŠBT2. Imajući to na umu očekivano je kao primarnu preporuku oboljelima savjetovati smanjenje tjelesne mase. Osim tjelovježbe, potrebno je regulirati prehrambene navike. Najučinkovitije su se pokazale nisko kalorijske dijetе u kojima je dnevni unos kalorija oko 800 kcal, a ugljikohidrata < 50 g. U DiRECT studiji je dokazano da što su više kilograma ispitanici uspjeli skinuti, to je uspješnija i dugotrajnija remisija bila. Od ispitanika koji su izgubili < 5 kg njih 5,2% je bilo u stanju remisije nakon 2 godine, od onih koji su izgubili između 5-10 kg unutar 2 godine u remisiji je još bilo njih 28.8%. Oko 60% ispitanika koji su izgubili između 10-15 kg su još uvijek u drugoj godini bili u remisiji, a od onih koji su izgubili >15 kg njih je čak 70% bilo u remisiji nakon 2 godine. Farmakološkom terapijom se postižu željene razine glikemije u krvi, no veliki nedostatak je njezin utjecaj na druge procese u organizmu. U fazi kliničkih ispitivanja se nalaze trenutno brojni novi lijekovi te možemo očekivati sve bolje metode liječenja farmakoterapijom iako se stanje remisije tim putem pristiže samo prividom jer prestankom korištenja lijekova ponovno se javlja hiperglikemija. Osim promjene načina života, smanjenja tjelesne mase, i korištenja farmakoterapije postoji opcija barijatrijske kirurgije. To je skup operativnih zahvata kojima se mijenja anatomija probavnog sustava u svrhu što lakšeg postizanja željene tjelesne mase. Postoji niz komplikacija i rizika koji su mogući tijekom i nakon operativnog zahvata te se ne preporučuje široj populaciji oboljelih već onima kojima je to doista nužno. Remisija ŠBT2 ima potencijal stvaranja i održavanja dugoročnog zdravlja, produženje životnog vijeka oboljelih i mogućnost velike ekonomske uštede u zdravstvenom sustavu. Poznata izreka kaže: „ono smo što jedemo“ i time se treba voditi kada je u pitanju prevencija i remisija ŠBT2. Pravilna, uravnotežena prehrana s ograničenim kalorijskim unosom je jedan od najvažnijih čimbenika u održavanju remisije ŠBT2.



## 7. SAŽETAK

Rasprostranjenost oboljelih od šećerne bolesti tip 2 je veliki globalni zdravstveni izazov koji zahvaća 9% populacije. ŠBT2 je stanje povezano s ozbiljnim mikrovaskularnim i makrovaskularnim komplikacijama. Pretilost, kao najveći rizični faktor za pojavu ŠBT2 je ujedno i glavna meta terapijskih opcija kojima se pokušava dostići stanje remisije bolesti. Po ADA konsenzusu iz 2021. godine remisija je stanje u kojem ŠBT2 više nije aktivna i ne pogoršava se, ali postoji mogućnost ponovne pojave hiperglikemije. Kriterij za remisiju ŠBT2 je vrijednost HbA1c < 6,5% koja je prisutna 3 ili više mjeseci bez primjene antihiperglikemika. Promjena životnih navika vezanih uz prehranu i tjelovježbu značajno pridonosi smanjenju tjelesne težine, a upravo je to ono što je u studijama pokazalo veliki utjecaj na povratak euglikemije. Kliničko ispitivanje DiRECT, osmišljeno kako bi se utvrdilo može li strukturirani, intenzivni program kontrole tjelesne težine proveden kroz sustav primarne zdravstvene zaštite biti održiv tretman za postizanje trajne normoglikemije, pokazalo je da je među ispitanicima koji su izgubili > 15 kg, njih čak 70% postiglo stanje remisije. Osim promjenom načina života značajan gubitak tjelesne mase moguće je ostvariti primjenom lijekova za liječenje debljine ili metodama barijatrijske kirurgije. Činjenicu da je remisija ŠBT2 moguća, posebice u osoba s trajanjem dijabetesa kraćim od šest godina, treba aktivno promovirati i komunicirati s oboljelima kao dodatni motivacijski čimbenik da promjenom životnih navika i/ili primjenom drugih metoda liječenja debljine postignu remisiju i na taj način trajno izbjegnu komplikacije šećerne bolesti koje skraćuju životni vijek, smanjuju kvalitetu života i značajno financijski opterećuju zdravstveni sustav.

Ključne riječi: šećerna bolest tip 2, pretilost, remisija, antihiperglikemici, glikirani hemoglobin, barijatrijska kirurgija

## 8. SUMMARY

The prevalence of type 2 diabetes is a major global health challenge affecting 9% of the population. T2D is a condition associated with serious microvascular and macrovascular complications. Obesity, as the major risk factor for the occurrence of T2D, is also the main target of therapeutic options aiming to reach a state of disease remission. According to the ADA consensus from 2021., remission is a state in which T2D is no longer active and does not worsen, but there is a possibility of a recurrence of hyperglycemia. The criterion for the remission of T2D is the value of HbA1c < 6.5%, which is present for 3 or more months without the use of antihyperglycemic agents. Changing lifestyle habits related to diet and exercise significantly contributes to weight loss, and this is exactly what studies have shown to have a great impact on the return of euglycemia. The DiRECT clinical trial, designed to determine whether a structured, intensive weight management program delivered through the primary care system can be a viable treatment for achieving sustained normoglycemia, found that among subjects who lost > 15 kg, as many as 70% achieved T2D remission. In addition to lifestyle modification, significant weight loss can be achieved with the use of antiobesity drugs or bariatric surgery methods. The fact that remission of T2D is possible, especially if duration of diabetes is less than six years, should be actively promoted and communicated with patients. Being motivated to achieve remission by changing lifestyle habits and/or applying other methods of obesity treatment, may help permanently avoid the occurrence of diabetes complications that are known to shorten life expectancy, reduce the quality of life and put a significant financial burden on the healthcare system.

Keywords: type 2 diabetes, obesity, remission, antihyperglycemics, glycosylated hemoglobin, bariatric surgery

## 9. LITERATURA

1. Guyton i Hall: Medicinska fiziologija 13.izdanje. Medicinska Naklada. Zagreb, 2017.
2. „About diabetes". World Health Organization. Archived from the original on 31 March 2014. Retrieved 4 April
3. "Diabetes Fact sheet N°312". *WHO*. October 2013. Archived from the original on 26 August 2013. Retrieved 25 March 2014.
4. Saedi E, Gheini MR, Faiz F, Arami MA (September 2016). "Diabetes mellitus and cognitive impairments". *World Journal of Diabetes*. **7** (17): 412–422. doi:10.4239/wjd.v7.i17.412. PMC 5027005. PMID [27660698](#)
5. Guthrie, R. A., & Guthrie, D. W. (2004). Pathophysiology of Diabetes Mellitus. *Critical Care Nursing Quarterly*, *27*(2), 113–125. doi:10.1097/00002727-200404000-00003
6. (2012). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, *36*(Supplement\_1), S67–S74. doi:10.2337/dc13-s067
7. Bailes, B. K. (2002). Diabetes Mellitus and its Chronic Complications. *AORN Journal*, *76*(2), 265–282. doi:10.1016/s0001-2092(06)61065-x
8. Tabák, A. G., Herder, C., Rathmann, W., Brunner, E. J., & Kivimäki, M. (2012). Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *The Lancet*, *379*(9833), 2279–2290. doi:10.1016/s0140-6736(12)60283-9
9. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021.
10. Janka HU, Michaelis D. Epidemiologie des Diabetes mellitus: Häufigkeit, Pathogenese, Prognose [Epidemiology of diabetes mellitus: prevalence, incidence, pathogenesis, and prognosis]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*. 2002 Mar;*96*(3):159-65. German. PMID: 12017759.
11. World Health Organization, *Global Report on Diabetes*. Geneva, 2016. Accessed 30 August 2016
12. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H (2004). "Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030". *Diabetes Care*. *27* (5): 1047–53. doi:10.2337/diacare.27.5.1047. PMID 15111519
13. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H (2004). "Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030". *Diabetes Care*. *27* (5): 1047–53. doi:10.2337/diacare.27.5.1047. PMID 1511151

14. Kaul, K., Tarr, J. M., Ahmad, S. I., Kohner, E. M., & Chibber, R. (2013). Introduction to Diabetes Mellitus. *Diabetes*, 1–11. doi:10.1007/978-1-4614-5441-0\_1
15. Moore, K. L., Dalley, A. F., & Agur, A. M. R. (2014). *Clinically Oriented Anatomy* (7th ed.). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins
16. Ross, M. H., & Pawlina, W. (2010). *Histology: A text and atlas, with correlated cell and molecular biology* (6th ed.). Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins
17. "First Successful Laboratory Production of Human Insulin Announced". News Release. Genentech. 1978-09-06. Archived from the original on 2016-09-27. Retrieved 2016-09-26
18. Wolsdorf JJ, Garvey KC (2016). "Management of Diabetes in Children". In Jameson JL (ed.). *Endocrinology: Adult and Pediatric* (7 ed.). Saunders. pp. 854–882. ISBN 978-0-323-18907-1
19. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in U.S. adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998 ; 21(4):518-524
20. Donovan PJ, McIntyre HD (October 2010). "Drugs for gestational diabetes". *Australian Prescriber*. 33 (5): 141–144. doi:10.18773/austprescr.2010.066
21. "Gestational Diabetes". NIDDK. September 2014. Archived from the original on 16 August 2016. Retrieved 31 July 2016
22. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Emerging Risk Factors Collaboration*. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio et al. *Lancet*. 2010; 26;375:2215-2222
23. Ceriello, A., & Prattichizzo, F. (2021). Variability of risk factors and diabetes complications. *Cardiovascular Diabetology*, 20(1). doi:10.1186/s12933-021-01289-4
24. Baliunas, D. O. et al. Alcohol as a risk factor for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 32, 2123–2132 (2009)
25. Zheng, Yan; Ley, Sylvia H.; Hu, Frank B. (2017). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*
26. "Diabetes - long-term effects". betterhealth.vic.gov.au
27. Boyle PJ. Diabetes mellitus and macrovascular disease: mechanisms and mediators. *Am J Med* 200 7; 120(9 Suppl 2):S12-S 17
28. Cole, J. B., & Florez, J. C. (2020). Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nature Reviews Nephrology*. doi:10.1038/s41581-020-0278-5

29. Litwak, L. et al. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study. *Diabetol Metab. Syndr.* 5, 57 (2013)
30. Casellini CM, Vinik AI. Clinical manifestations and current treatment options for diabetic neuropathies. *Endocr Pract* 2007; 13(5):550 -566 .
31. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT et al. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacology & Therapeutics*. 2008 ; 120(1):1-34
32. Sevçican Demir; Peter P. Nawroth; Stephan Herzig; Bilgen Ekim Üstünel; (2021). Emerging Targets in Type 2 Diabetes and Diabetic Complications.
33. "Diabetes Programme". World Health Organization. Archived from the original on 26 April 2014. Retrieved 22 April 2014
34. Refardt, J. (2020). Diagnosis and differential diagnosis of diabetes insipidus: update. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101398. doi:10.1016/j.beem.2020.101398
35. Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Landgraf, R., Nauck, M., Freckmann, G., ... Schleicher, E. (2019). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 127(S 01), S1–S7. doi:10.1055/a-1018-9078
36. Tan, S. Y., Mei Wong, J. L., Sim, Y. J., Wong, S. S., Mohamed Elhassan, S. A., Tan, S. H., ... Candasamy, M. (2018). Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. doi:10.1016/j.dsx.2018.10.008
37. Donner T, Sarkar S (2000). "Insulin – Pharmacology, Therapeutic Regimens, and Principles of Intensive Insulin Therapy". In Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G (eds.). *Endotext*. MDText.com, Inc. PMID 25905175. Retrieved November 16, 2019
38. "Diabetes Fact sheet N°312". WHO. October 2013. Archived from the original on 26 August 2013. Retrieved 25 March 2014
39. Jaeger J, Borod JC, Peselow E (September 1996). "Facial expression of positive and negative emotions in patients with unipolar depression". *Journal of Affective Disorders*. 11 (1): 43–50. doi:10.1097/00006416-199609000-00014
40. Bernell S, Howard SW (2016-08-02). "Use Your Words Carefully: What Is a Chronic Disease?". *Frontiers in Public Health*. 4: 159. doi:10.3389/fpubh.2016.00159

41. "WHO | Noncommunicable diseases country profiles 2011". WHO. Archived from the original on March 28, 2013. Retrieved 2020-09-11
42. Noncommunicable diseases, World Health Organization, retrieved April 5, 2016
43. WebMD, LLC. (2018). Martin, Laura J. (ed.). "Remission: What Does It Mean?". WebMD.com
44. "What Does Cancer Remission Really Mean?". WebMD. Retrieved 2019-06-22
45. "Definitions of the word 'remission'". Medical Dictionary. TheFreeDictionary.com.
46. healing. (n.d.) Farlex Trivia Dictionary. (2011). Retrieved August 12 2022 from <https://www.thefreedictionary.com/healing>
47. Matthew C. Riddle, William T. Cefalu, Philip H. Evans, Hertz C. Gerstein, Michael A. Nauck, William K. Oh, Amy E. Rothberg, Carel W. le Roux, Francesco Rubino, Philip Schauer, Roy Taylor, Douglas Twenefour; Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 1 October 2021; 44 (10): 2438–2444
48. Boden G, Homko C, Barrero CA, et al. Excessive caloric intake acutely causes oxidative stress, GLUT4 carbonylation, and insulin resistance in healthy men. *Sci Transl Med.* 2015;7(304):1-16
49. Malone, J. I., & Hansen, B. C. (2018). Does Obesity Cause Type 2 Diabetes? OR Is it the Opposite? A Commentary. *Pediatric Diabetes.* doi:10.1111/pedi.12787
50. Golay, A., & Ybarra, J. (2005). Link between obesity and type 2 diabetes. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 19(4), 649–663. doi:10.1016/j.beem.2005.07.010
51. World Health Organization. Obesity and overweight. 2018. [cited 2018 Feb 9]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
52. Stumvoll M, Goldstein BJ & van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333–1346.
53. Halpern A & Mancini MC. Diabetes: are weight loss medications effective? *Treat Endocrinol* 2005; 4: 65-74
54. Muscogiuri G, Barrea L, Laudisio D, Pugliese G, Salzano C, Savastano S, et al. The management of very low-calorie ketogenic diet in obesity outpatient clinic: a practical guide. *J Transl Med.* 2019 Oct;17(1):356.

55. Westman EC, Feinman RD, Mavropoulos JC, Vernon MC, Volek JS, Wortman JA, et al. Low-carbohydrate nutrition and metabolism. *Am J Clin Nutr.* 2007 Aug;86(2):276–84.
56. Moreno B, Crujeiras AB, Bellido D, Sajoux I, Casanueva FF. Obesity treatment by very lowcalorie-ketogenic diet at two years: reduction in visceral fat and on the burden of disease. *Endocrine.* 2016 Dec;54(3):681–90.
57. Muscogiuri, G., El Ghoch, M., Colao, A., Hassapidou, M., Yumuk, V., & Busetto, L. (2021). European Guidelines for Obesity Management in Adults with a Very Low-Calorie Ketogenic Diet: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity Facts*, 14(2), 222–245. doi:10.1159/000515381
58. Westman, E. C., Tondt, J., Maguire, E., & Yancy, W. S. (2018). Implementing a low carbohydrate, ketogenic diet to manage type 2 diabetes mellitus. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism.* doi:10.1080/17446651.2018.1523713
59. Hernández-Reyes, A., Cámara-Martos, F., Molina-Luque, R., Romero-Saldaña, M., Molina-Recio, G., & Moreno-Rojas, R. (2019). Changes in body composition with a hypocaloric diet combined with sedentary, moderate and high-intense physical activity: a randomized controlled trial. *BMC Women’s Health*, 19(1). doi:10.1186/s12905-019-0864-5
60. Ahmad, N., & Alfaris, N. (2018). VLCD for weight loss and remission of type 2 diabetes? *The Lancet*, 392(10155), 1306–1307. doi:10.1016/s0140-6736(18)31889-0
61. Hamdy, O.; Tasabehji, M.W.; Elseaidy, T.; Tomah, S.; Ashrafzadeh, S.; Mottalib, A. Fat versus carbohydrate-based energy-restricted diets for weight loss in patients with type 2 diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2018, 18, 128
62. Abbasi, J. Interest in the Ketogenic diet grows for weight loss and type 2 diabetes. *JAMA* 2018, 319, 215–217
63. Dashti, H. M., Mathew, T. C., & Al-Zaid, N. S. (2020). Efficacy of low carbohydrate ketogenic diet in the treatment of Type 2 Diabetes. *Medical Principles and Practice.* doi:10.1159/000512142
64. Buchwald, H., & Buchwald, J. N. (2019). Metabolic (Bariatric and Nonbariatric) Surgery for Type 2 Diabetes: A Personal Perspective Review. *Diabetes Care*, 42(2), 331–340. doi:10.2337/dc17-2654
65. Angrisani L, Santonicola A, Iovino A, et al Bariatric surgery and endoluminal procedures: IFSO worldwide survey 2014. *Obes Surg* 2017; 27:2279–2289

66. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995; 222:339–350; discussion 350–352
67. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 2014;311:2297–2304
68. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al.; STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—5-year outcomes. *N Engl J Med* 2017;376:641–651
69. Leslie WS, Ford I, Sattar N, Hollingsworth KG, Adamson A, Snihotta FF, McCombie L, Brosnahan N, Ross H, Mathers JC, Peters C, Thom G, Barnes A, Kean S, McIlvenna Y, Rodrigues A, Rehackova L, Zhyzhneuskaya S, Taylor R, Lean ME. The Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT): protocol for a cluster randomised trial. *BMC Fam Pract*. 2016 Feb 16;17:20. doi: 10.1186/s12875-016-0406-2. PMID: 26879684; PMCID: PMC4754868.
70. Rehackova, L., Rodrigues, A. M., Thom, G., Brosnahan, N., Barnes, A. C., McCombie, L., ... Snihotta, F. F. (2021). Participant experiences in the Diabetes REmission Clinical Trial (DiRECT). *Diabetic Medicine*. doi:10.1111/dme.14689
71. Xin, Y., Davies, A., Briggs, A. et al. Type 2 diabetes remission: 2 year within-trial and lifetime-horizon cost-effectiveness of the Diabetes Remission Clinical Trial (DiRECT)/Counterweight-Plus weight management programme. *Diabetologia* 63, 2112–2122 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05224-2>
72. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2016) Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 387(10027):1513–1530. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00618-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00618-8)
73. Lascar N, Brown J, Pattison H, Barnett AH, Bailey CJ, Bellary S (2018) Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6(1):69–80. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30186-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30186-9)
74. Nagi D, Hambling C, Taylor R (2019) Remission of type 2 diabetes: a position statement from the Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) and the Primary Care Diabetes Society (PCDS). *Br J Diabetes* 19:73–76. <https://doi.org/10.15277/bjd.2019.221>
75. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R (2011) Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with



decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 54(10):2506–2514.  
<https://doi.org/10.1007/s00125-011-2204-7>

76. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157

### 13. ŽIVOTOPIS

Magda Gajski rođena je 24. rujna 1994. godine u Zagrebu. 2009. godine završava Osnovnu školu Vladimira Nazor nakon čega 2013. godine upisuje II. Gimnaziju u Zagrebu. Tijekom osnovnoškolskog obrazovanja paralelno upisuje i završava osnovnu glazbenu školu Pavao Markovac u Zagrebu, te uz engleski uči njemački i španjolski jezik.

Godine 2015. upisuje Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Tijekom studija je aktivna u brojnim studentskim i izvannastavnim aktivnostima. Od prve do posljednje godine studija je bila članica studentske udruge Fakultetski odbor svih studenata (FOSS MEDRI), Croomsic udruge studenata medicine i Europske studentske medicinske udruge studenata (EMSA). Naknadno se pridružuje i u Studentski zbor Medicinskog fakulteta i Studentski zbor Sveučilišta u Rijeci. Kroz organizaciju ili aktivno i pasivno sudjelovanje je bila prisutna na studentskim kongresima i radionicama. Kao posebno priznanje za trud u području studentskih aktivnosti dodijeljena joj je dekanova nagrada za studentski aktivizam 2021. godine.

Sudjelovala je u 3 razmjene tijekom studentskog obrazovanja. Prisustvovala je i sudjelovala u organizaciji „Twinning projekta“, internacionalnoj bilateralnoj razmjeni studenata, 2018. godinu u Skopju, Makedoniji i 2019. godine u Kišinjevu u Moldaviji. Posljednju godinu studija medicine pohađa u Madridu u Španjolskoj na Sveučilištu Rey Juan Carlos.