

# Procjena zadovoljstva bolesnika načinom liječenja šećerne bolesti tipa 2

---

Šimičić, Dario

Professional thesis / Završni specijalistički

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:288319>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-29**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Dario Šimičić

**PROCJENA ZADOVOLJSTVA BOLESNIKA NAČINOM LIJEČENJA  
ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2**

Specijalistički rad

Zagreb, 2023.

Poslijediplomski specijalistički studij: Klinička farmacija

Mentor rada: nasl. izv. prof. dr. sc. Srećko Marušić

Specijalistički rad obranjen je 14. studenoga 2023. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. nasl. doc. dr. sc. Ivana Samardžić

KB Dubrava

2. nasl. izv. prof. dr. sc. Srećko Marušić

KB Dubrava

3. dr. sc. Vesna Bačić Vrca, red. prof. u mir.

Rad ima 97 listova.

## **PREDGOVOR**

Specijalistički rad izrađen je pod vodstvom nasl. izv. prof. dr. sc. Srećka Marušića. Presječno istraživanje na temu *Procjena zadovoljstva bolesnika načinom liječenja šećerne bolesti tipa 2* provedeno je u Gradskoj ljekarni Zagreb, Šestinska cesta 1, Zagreb na uzorku od 50 pacijenata.

## SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Primaran cilj ovog istraživanja je utvrditi zadovoljstvo bolesnika s farmakoterapijom koju koriste za liječenje šećerne bolesti tipa 2 i utvrditi antidijabetike koji su pridonijeli većem zadovoljstvu bolesnika s liječenjem šećerne bolesti tipa 2 prema rezultatima DTSQ-a. Sekundarni cilj istraživanja je utvrditi kako i ostali parametri (socio-demografski, klinički, antropometrijski i adherencijski) utječu na zadovoljstvo bolesnika s liječenjem šećerne bolesti tipa 2.

**Ispitanici i metode:** Ovo presječno istraživanje provelo se na razini primarne zdravstvene zaštite u Gradskoj ljekarni Zagreb, Šestinska cesta 1, Zagreb u trajanju od prosinca 2022. do veljače 2023. godine. U istraživanju je bilo uključeno 50 ispitanika. Uključujući kriteriji za sudjelovanje u istraživanju su bili životna dob od 18 i više godina, dijagnosticirana šećerna bolest (dijabetes) tipa 2 unazad najmanje 3 mjeseca i potpisani informirani pristanak.

U svrhu prikupljanja podataka, koristio se obrazac koji se sastoji od 2 dijela. Prvi dio obrasca je kreiran za potrebe rada i u njega se bilježe: socio-demografske karakteristike pacijenata (dob, spol, razina obrazovanja, radni i bračni status, životne navike), antropometrijske mjere (visina, tjelesna masa, indeks tjelesne mase), kliničke karakteristike pacijenata (vrijednost glukoze u krvi natašte, HbA1c, komplikacije dijabetesa, komorbiditeti, trajanje dijabetesa i terapija za liječenje dijabetesa) i adherencija u uzimanju lijekova. Drugi dio obrasca za prikupljane podataka je DTSQ koji mjeri zadovoljstvo pacijenata s liječenjem šećerne bolesti.

Deskriptivnom statistikom analiziralo se postojanje povezanosti između zadovoljstva s liječenjem šećerne bolesti tipa 2 utvrđenog DTSQ-om i socio-demografskih i kliničkih osobina pacijenata te adherencije utvrđenih u prvom dijelu obrasca. Podaci su analizirani statističkim programom TIBCO Statistica v.13 (TIBCO Software Inc., Kalifornija, SAD).

**Rezultati:** Prosječna vrijednost rezultata DTSQ-a je bila  $31,16 \pm 4,36$ . S obzirom na veličinu uzorka i vrstu farmakoterapije, pacijenti su podijeljeni u 4 skupine: prva skupina je koristila samo oralne antidijabetike, druga skupina je uz oralne antidijabetike koristila i inzuline, treća skupina je uz oralne antidijabetike koristila i GLP-1 agoniste (supkutana primjena), dok je četvrta skupina uz oralne antidijabetike koristila inzuline i GLP-1 agoniste (supkutana primjena). Rezultati po skupinama su bili redom: 1. skupina ( $31,06 \pm 4,64$ ), 2. skupina ( $30,80 \pm 4,76$ ), 3. skupina ( $32,10 \pm 3,07$ ), 4. skupina ( $29,00 \pm 7,07$ ). Nije utvrđena statistička značajnost između ovih skupina što se tiče utjecaja na DTSQ rezultat (ANOVA test ;  $F=0,32$  ;  $P=0,810$ ). Od ostalih parametara koji su se ispitivali statistička značajnost je jedino ustanovljena za duljinu trajanja dijabetesa (ANOVA test ;  $F=4,21$  ;  $P=0,021$ ), vrijednost glikiranog hemoglobina (T-test ;  $t=3,61$  ;  $P<0,001$ ) i percipiranu hipoglikemiju (Pearsonov koeficijent korelacije ;  $r= -0,31$  ;  $P=0,026$ ).

**Zaključak:** Putem DTSQ upitnika nije ustanovljeno da određene vrste farmakoterapije statistički značajno rezultiraju povećanim zadovoljstvom pacijenata s obzirom na druge. Ovakvi rezultati idu u prilog individualiziranom liječenju šećerne bolesti tipa 2, a od parametara za koje je ustanovljena statistička značajnost svakako bi pri odabiru farmakoterapije trebalo pripaziti na mogućnost izazivanja hipoglikemije koja je kod naših pacijenata statistički značajno narušavala zadovoljstvo liječenjem. Vrijednost glikiranog hemoglobina osim pokazatelja kontrole glikemije, može poslužiti kao i parametar koji sugerira zadovoljstvo farmakoterapijom. S obzirom na duljinu trajanja dijabetesa, trebalo bi se više posvetiti pacijentima u eventualnoj modifikaciji farmakoterapije ili liječenju popratnih komorbiditeta kako se s vremenom ne bi narušavalo zadovoljstvo liječenjem.

## SUMMARY

**Objectives:** The primary goal of this research is to determine patient satisfaction with pharmacotherapy used for the treatment of type 2 diabetes and to determine the antidiabetic drugs that contributed to greater patient satisfaction with type 2 diabetes treatment according to the results of the DTSQ. The secondary goal of the research is to determine how other parameters (socio-demographic, clinical, anthropometric and adherence) affect the satisfaction of patients with type 2 diabetes treatment.

**Patients and methods:** This cross-sectional study was conducted at the level of primary health care in the Gradska ljekarna Zagreb, Šestinska cesta 1, Zagreb from December 2022 to February 2023. 50 patients were included in the study. Inclusion criteria for participation in the study were age of 18 years and older, type 2 diabetes diagnosed at least 3 months ago and signed informed consent.

For the purpose of data collection, a form consisting of 2 parts was used. The first part of the form was created for the needs of the work and it records: socio-demographic characteristics of patients (age, gender, level of education, work and marital status, lifestyle habits), anthropometric measurements (height, body mass, body mass index), clinical characteristics of patients (fasting blood glucose value, HbA1c, complications of diabetes, comorbidities, duration of diabetes and therapy for the treatment of diabetes) and adherence to medication. The second part of the data collection form is the DTSQ, which measures patient satisfaction with diabetes treatment.

Descriptive statistics were used to analyze the existence of a connection between satisfaction with the treatment of type 2 diabetes as determined by the DTSQ and socio-demographic and clinical characteristics of patients and adherence determined in the first part of the data

collection form. The data were analyzed with the statistical program TIBCO Statistica v.13 (TIBCO Software Inc., California, USA).

**Results:** The average value of the DTSQ score was  $31,16 \pm 4,36$ . Considering the size of the sample and the type of pharmacotherapy, the patients were divided into 4 groups: the first group used only oral antidiabetics, the second group used oral antidiabetics as well as insulin, the third group used oral antidiabetics and GLP-1 agonists (subcutaneous administration), while the fourth group, in addition to oral antidiabetics, used insulin and GLP-1 agonists (subcutaneous administration). The results by group were: Group 1 ( $31,06 \pm 4,64$ ), Group 2 ( $30,80 \pm 4,76$ ), Group 3 ( $32,10 \pm 3,07$ ), Group 4 ( $29,00 \pm 7,07$ ). No statistical significance was determined between these groups regarding the influence on the DTSQ score (ANOVA test ;  $F=0,32$  ;  $P=0,810$ ). Of the other parameters that were examined, statistical significance was only established for the duration of diabetes (ANOVA test ;  $F=4,21$  ;  $P=0,021$ ), glycated hemoglobin value (T-test ;  $t=3,61$  ;  $P<0,001$ ) and perceived hypoglycemia (Pearson's correlation coefficient ;  $r=-0,31$  ;  $P=0,026$ ).

**Conclusion:** Through the DTSQ questionnaire, it was not established that certain types of pharmacotherapy statistically significantly result in increased patient satisfaction compared to others. These results are in favor of individualized treatment of type 2 diabetes, and of the parameters for which statistical significance was established, when choosing pharmacotherapy, the caution is required due possibility of inducing hypoglycemia, which in our patients statistically significantly impaired satisfaction with treatment. The glycated hemoglobin value, in addition to being an indicator of glycemic control, can also serve as a parameter that suggests satisfaction with pharmacotherapy. Considering the duration of diabetes, more attention should be paid to patients in the eventual modification of pharmacotherapy or the treatment of accompanying comorbidities so that the satisfaction with treatment is not impaired over time.



# SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....	1
1.1. Uvod .....	1
1.2. Pregled dosadašnjih istraživanja .....	1
1.3. Šećerna bolest tipa 2 .....	2
1.4. DTSQ .....	3
1.5. Zadovoljstvo liječenjem .....	4
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	7
3. ISPITANICI I METODE .....	8
3.1. Ispitanici .....	8
3.2. Postupak provođenja ispitivanja .....	8
3.3. Statistička obrada podataka .....	8
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	10
4.1. Prosječna vrijednost dobivenih DTSQ rezultata i Cronbachova alfa .....	10
4.2. Spol .....	10
4.3. Dob .....	11
4.4. BMI .....	14
4.5. Stručna sprema .....	16
4.6. Radni status .....	17
4.7. Bračni status .....	19
4.8. Pušačke navike .....	21
4.9. Dijeta .....	24
4.10. Tjelesna aktivnost .....	26
4.11. Trajanje dijabetesa .....	31
4.12. Farmakoterapija .....	33
4.13. Adherencija .....	42
4.14. Bezreceptni preparati .....	48
4.15. Glukoza natašte .....	51
4.16. HbA1c .....	53
4.17. Komorbiditeti .....	55
4.18. Percipirana hiperglikemija .....	61
4.19. Percipirana hipoglikemija .....	63
4.20. Metodološke poteškoće .....	69

4.21. Ograničenje studije.....	69
5. ZAKLJUČAK.....	70
6. LITERATURA.....	71
7. PRILOZI.....	86
Prilog 1. Informirani pristanak.....	86
Prilog 2. Obrazac za prikupljanje podataka .....	91
8. ŽIVOTOPIS.....	96

# 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

## 1.1. Uvod

Šećerna bolest (dijabetes) tipa 2 predstavlja sve veći medicinski, socijalni i ekonomski teret, uglavnom povezan s razvojem dugotrajnih komplikacija i komorbiditeta (1).

Važnost kontrole glikemije kako bi se spriječile komplikacije šećerne bolesti tipa 2 i postigla razina glikiranog hemoglobina (HbA1c) <7% navode se kao terapijski ciljevi u većini smjernica. Ishod liječenja šećerne bolesti tipa 2 ne bi se trebao evaluirati samo po razinama HbA1c nego i evaluacijom psiholoških aspekata pacijenata, uključujući i zadovoljstvo terapijom. Upitnik o zadovoljstvu s liječenjem šećerne bolesti (DTSQ, engl. *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*) je upitnik koji se koristi u procjeni zadovoljstva pacijenata s liječenjem šećerne bolesti. DTSQ je jedan od najčešće korištenih upitnika na području dijabetologije. U ovom istraživanju analizirat će se zadovoljstvo pacijenata s liječenjem šećerne bolesti tipa 2 primjenom DTSQ-a (2).

## 1.2. Pregled dosadašnjih istraživanja

Postoji tek nekoliko studija koje procjenjuju zadovoljstvo pacijenata s liječenjem šećerne bolesti tipa 2 (3). Utvrđeno je da je veće zadovoljstvo povezano s većom suradljivošću, nižim vrijednostima HbA1c i nižom tjelesnom masom, što sugerira da je veća razina zadovoljstva povezana s boljim kliničkim ishodima. Čimbenike koji utječu na zadovoljstvo liječenjem teško je procijeniti zbog međuodnosa među njima. Prijašnje studije mjerile su samo jedan ili nekoliko parametara (4).

Karakteristike pacijenata kao što su dob, spol i etnička pripadnost, kao i druge kliničke varijable kao što su HbA1c i trajanje šećerne bolesti tipa 2 objasnile su neke od varijacija u

zadovoljstvu liječenjem među pacijentima. Odnos između stanja bolesti, karakteristika bolesnika i zadovoljstva liječenjem nije u potpunosti utvrđen. Postoje nedosljedni podaci u odnosu između zadovoljstva bolesnika s liječenjem i karakteristika bolesti. Iz ove perspektive, odnos između socio-demografskih i kliničkih varijabli pacijenata te zadovoljstva s liječenjem šećerne bolesti tipa 2 ostaje nejasan (5).

### 1.3. Šećerna bolest tipa 2

Šećerna bolest (dijabetes) tipa 2 je metabolički poremećaj koji je karakteriziran visokom razinom glukoze u krvi zbog inzulinske rezistencije i relativnog nedostatka inzulina (6). Šećerna bolest tipa 2 je najčešći oblik dijabetesa i čini 90% do 95% svih oblika dijabetesa. Štoviše, očekuje se da će do 2030. godine broj pacijenata sa šećernom bolesti porasti na 439 milijuna i tako postati sedmi vodeći uzrok smrti. Rizik od razvoja ove bolesti usko je povezan s načinom života, prehranom i čimbenicima okoliša (7, 8). Dijabetes tipa 2 smatra se glavnim uzrokom mortaliteta i morbiditeta zbog svojih mikrovaskularnih (retinopatija, nefropatija i neuropatija) i makrovaskularnih (koronarna bolest srca, periferna vaskularna bolest te moždani udar i amputacija) komplikacija (9) te dovodi do povećanog korištenja resursa zdravstvene skrbi (10).

Štetni učinci šećerne bolesti tipa 2 uglavnom su uzrokovani komorbiditetima kao što su hipertenzija, dislipidemija, prekomjerna tjelesna težina i pretilost. Ova stanja mogu rezultirati niskom kvalitetom života i skraćenim životnim vijekom (11).

Prevalencija ove bolesti raste u zemljama s niskim i srednjim dohotkom više nego u zemljama s visokim dohotkom, što je čini jednom od vodećih nezaraznih bolesti s visokim udjelom prijevremenih smrti (12).

Prema podacima CroDiab Registra osoba sa šećernom bolešću, u Hrvatskoj je u 2022. godini bilo 388.213 osoba sa šećernom bolesti, a broj oboljelih povećava se iz godine u godinu. Ranija istraživanja pokazuju da u Hrvatskoj tek 60% oboljelih osoba ima postavljenu dijagnozu tako da se procjenjuje da je ukupan broj oboljelih blizu 500.000. Šećerna bolest je u 2021. godini bila 4. vodeći uzrok smrti sa udjelom od 7,11% (13).

#### 1.4. DTSQ

Upitnik o zadovoljstvu s liječenjem šećerne bolesti (DTSQ, engl. *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*) je posebno osmišljen za mjerenje zadovoljstva režimima liječenja šećerne bolesti i prikladan je za pacijente sa šećernom bolesti tipa 1 i tipa 2. Razvila ga je Clare Bradley, engleska zdravstvena psihologinja 1990-ih godina, a sastoji se od osam pitanja, od kojih svako ocjenjuju pacijenti na ljestvici koja se kreće od nule (npr. „vrlo nezadovoljan”, „vrlo neprikladno”) do šest (npr. „vrlo zadovoljan”, „vrlo prikladno”). Upitnik se sastoji od dva različita faktora. Prvi faktor ocjenjuje zadovoljstvo liječenjem i sastoji se od šest pitanja (pitanja 1, 4, 5, 6, 7 i 8). Ovih šest pitanja postavljaju pitanja o „zadovoljstvu trenutnim liječenjem”, „fleksibilnosti liječenja”, „prikladnosti liječenja”, „razumijevanju dijabetesa”, „preporuci liječenja drugima” i „spremnosti za nastavak trenutnim liječenjem”. Drugi faktor sastoji se od dva pitanja (pitanja 2 i 3), koja istražuju percipiranu učestalost hiperglikemijskih i hipoglikemijskih epizoda (nula je „nikada” do šest „veći dio vremena”). Zadovoljstvo liječenjem ocjenjuje se kao zbroj rezultata šest pitanja o prvom faktoru (ukupni rezultat 36), pri čemu viši rezultat označava veće zadovoljstvo liječenjem. Pitanja 2 i 3, koja se tiču razine glukoze u krvi, obrađuju se odvojeno od stavki zadovoljstva i jedna od druge. Na ove dvije stavke, niske ocjene predstavljaju dobru percipiranu kontrolu glukoze u krvi. DTSQ je preveden na više od 100 jezika i široko se koristi u mnogim zemljama, budući da je međunarodno potvrđen i službeno odobren od strane Svjetske zdravstvene organizacije i Međunarodne dijabetičke federacije (1, 2, 14-17).

Izvorni DTSQ sada se naziva verzija statusa (DTSQs, prema engl. *DTSQ status*) kako bi se razlikovala od verzije promjene DTSQ-a (DTSQc, prema engl. *DTSQ change*) koja je razvijena za prevladavanje potencijalnih učinaka gornje granice tj. gdje ispitanici postižu maksimalno ili gotovo maksimalno zadovoljstvo na početku i pokazuju malo ili nikakvo poboljšanje pri praćenju. Statusna verzija upitnika istražuje nedavno pacijentovo zadovoljstvo liječenjem dijabetesa, dok verzija promjene istražuje usporedbu trenutnog liječenja s prethodnim. DTSQc je relevantan za studije koje uključuju intervenciju kao što je promjena inzulina, oralne terapije ili edukaciju (18, 19). Poput DTSQ-a, DTSQc sadrži osam stavki koje se ocjenjuju na ljestvici od 7 stupnjeva. Tekst samih stavki je isti i za verziju statusa i za verziju promjene, dok je mala iznimka dio teksta stavke 7 (preporuka liječenja). Važne razlike leže u formulaciji opcija odgovora i uputama, koje u DTSQc upućuju ispitanika da usporedi svoje iskustvo trenutnog liječenja sa svojim iskustvom liječenja prije početka studije. Koristeći verziju statusa, može se činiti da se zadovoljstvo pacijenata novom vrstom liječenja ne razlikuje od njihovog zadovoljstva starom vrstom liječenja kada su već bili zadovoljni prethodnom vrstom liječenja, a razlike između različitih modaliteta liječenja mogu biti podcijenjene. To može dovesti do potencijalno pogrešnih zaključaka, jer se čini da pacijenti ne cijene novu terapiju tako visoko kao što to zapravo čine (17).

## **1.5. Zadovoljstvo liječenjem**

Zadovoljstvo liječenjem, definirano kao kognitivna procjena zadovoljava li skrb ili premašuje osobne subjektivne standarde pacijenta, važan je čimbenik u odlučivanju o ishodima liječenja i ključno je obilježje učinkovite terapije. U bolesnika s dijabetesom zadovoljstvo liječenjem važna je odrednica izbora povezanih sa zdravljem. Osim toga, zadovoljstvo liječenjem povezano je s poboljšanom kontrolom glikemije, smanjenim morbiditetom te s poboljšanjem zdravstvene kvalitete života.

Može se očekivati da će bolesnici s dijabetesom tipa 2 s nekontrolirano povišenim HbA1c imati komplikacije; kao takvi, nije iznenađujuće da mogu biti manje zadovoljni svojim liječenjem (20).

Zadovoljstvo pacijenata liječenjem važna je mjera za kvalitetu zdravstvenih usluga i ponašanja povezanih sa zdravljem. Zadovoljstvo pacijenata složen je fenomen koji utječe na mnoge aspekte zdravstvene skrbi, uključujući svojstva zdravstvenog sustava, individualna očekivanja, zdravstveni status i osobne atributa. Zadovoljstvo je povezano s time kako se iskustvo pojedinca uspoređuje s njegovim očekivanjima.

Zadovoljstvo liječenjem ključni je pokretač angažmana pacijenata i važan je pokazatelj kvalitete skrbi. Kada su pacijenti angažirani i slijede planove liječenja onda to rezultira boljim ishodima. Mehanizam kojim se utječe na zadovoljstvo može uvelike varirati ovisno o nekoliko čimbenika kao što su pojedinac, pružatelj usluga, zdravstveni sustav ili praksa te situacija.

Dokazi sugeriraju da razlike u razinama zadovoljstva mogu biti ukorijenjene u osobnim uvjerenjima. Konkretno, pacijenti često gledaju na susrete sa zdravstvenim osobljem iz svjetovne ili životne perspektive, dok pružatelji usluga gledaju na interakcije iz kliničke perspektive. Prethodna istraživanja pokazuju da se zadovoljstvo pacijenata javlja kada postoji dogovor pacijenta i pružatelja usluga i kada pacijenti imaju autonomiju te se osjećaju dobrodošlo i sigurno (21).

Ljekarnici bi trebali provoditi intervencije i više savjetovati i educirati o važnosti zadovoljstva liječenjem. Budući da je primarni uzrok neadherencije u pojedinim studijama zaboravljivost, ljekarnici trebaju objasniti pacijentima važnost pridržavanja uzimanja lijekova i povezati vrijeme uzimanja lijeka s rutinskim dnevnim aktivnostima pacijenata. Na kraju, ljekarnici bi trebali objasniti važnost kontrole glikemije u smislu komplikacija i progresije

bolesti. Uloga kliničkog farmaceuta kroz intervencije uključuje: poboljšanje kliničkih ishoda, kao što je kontrola glikemije i smanjenje čimbenika rizika (kao što su krvni tlak, lipidi, indeks tjelesne mase te probir pacijenata s obzirom na komplikacije i nuspojave povezane s lijekovima). Uloga koju predlažu klinički farmaceuti može se provoditi i realizirati u sveobuhvatnom pristupu s drugim zdravstvenim djelatnicima. Strukturirani okvir između kliničkog farmaceuta i drugih zdravstvenih djelatnika za konzultacije s pacijentima može poboljšati način na koji pacijenti uzimaju svoje lijekove i spriječiti moguće probleme sa sigurnošću ili interakcijama lijekova (20).



## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Primaran cilj ovog istraživanja je utvrditi zadovoljstvo bolesnika s farmakoterapijom koju koriste za liječenje šećerne bolesti tipa 2 i utvrditi antidijabetike koji su pridonijeli većem zadovoljstvu bolesnika s liječenjem šećerne bolesti tipa 2 prema rezultatima DTSQ-a. Sekundarni cilj istraživanja je utvrditi kako i ostali parametri (socio-demografski, klinički, antropometrijski i adherencijski) utječu na zadovoljstvo bolesnika s liječenjem šećerne bolesti tipa 2. Utvrđivanje svih čimbenika je važno jer je napredak u zadovoljstvu bolesnika s liječenjem šećerne bolesti tipa 2 povezan sa smanjenim troškovima liječenja, boljom adherencijom prema terapiji i boljom kvalitetom života pacijenata (22).

Identifikacija pacijenata s niskom razinom zadovoljstva s liječenjem šećerne bolesti tipa 2 omogućuje kliničkim farmaceutima da utvrde čimbenike koji posebno negativno utječu na zadovoljstvo liječenjem. Klinički farmaceut putem farmaceutskih intervencija može pokušati otkloniti uzroke nezadovoljstva s liječenjem te tako pozitivno utjecati na ishode liječenja, kvalitetu života pacijenata, adherenciju prema terapiji te dovesti do odgode ili minimiziranja vaskularnih komplikacija šećerne bolesti tipa 2.

## 3. ISPITANICI I METODE

### 3.1. Ispitanici

Ovo presječno istraživanje provelo se na razini primarne zdravstvene zaštite u Gradskoj ljekarni Zagreb, Šestinska cesta 1, Zagreb u trajanju od prosinca 2022. do veljače 2023. godine. U istraživanju je bilo uključeno 50 ispitanika. Uključujući kriteriji za sudjelovanje u istraživanju su bili životna dob od 18 i više godina, dijagnosticirana šećerna bolest (dijabetes) tipa 2 unazad najmanje 3 mjeseca i potpisani informirani pristanak (**prilog 1.**). Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Gradske ljekarne Zagreb i Povjerenstvo za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

### 3.2. Postupak provođenja ispitivanja

U svrhu prikupljanja podataka, koristio se obrazac koji se sastoji od 2 dijela (**prilog 2.**). Prvi dio obrasca je kreiran za potrebe rada i u njega se bilježe: socio-demografske karakteristike pacijenata (dob, spol, razina obrazovanja, radni i bračni status, životne navike), antropometrijske mjere (visina, tjelesna masa, indeks tjelesne mase), kliničke karakteristike pacijenata (vrijednost glukoze u krvi natašte, HbA1c, komplikacije dijabetesa, komorbiditeti, trajanje dijabetesa i terapija za liječenje dijabetesa) i adherencija u uzimanju lijekova.

Drugi dio obrasca za prikupljane podataka je DTSQ koji mjeri zadovoljstvo pacijenata s liječenjem šećerne bolesti.

### 3.3. Statistička obrada podataka

Deskriptivnom statistikom analiziralo se postojanje povezanosti između zadovoljstva s liječenjem šećerne bolesti tipa 2 utvrđenog DTSQ-om i socio-demografskih i kliničkih osobina pacijenata te adherencije utvrđenih u prvom dijelu upitnika. Podaci su analizirani

statističkim programom TIBCO Statistica v.13 (TIBCO Software Inc., Kalifornija, SAD). Numerički parametri prikazani su kao aritmetička sredina (AS) i standardna devijacija (SD). S obzirom na broj podataka koji su se uspoređivali s rezultatima DTSQ-a koristila su se 3 parametrijska testa: Pearsonov koeficijent korelacije (korelacija između ispitivane varijable i rezultata DTSQ-a), T-test (testiranje značivosti razlike između 2 varijable) i ANOVA (testiranje značivosti razlike između 3 ili više varijabli). Rezultati su okarakterizirani kao statistički značajni ukoliko je  $P < 0,05$ . Rezultati testiranja T-testom i ANOVA analizom prikazani su numerički (tabelarno), a Pearsonov koeficijent korelacije prikazan je točkastim dijagramom (scatter plot).

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Prosječna vrijednost dobivenih DTSQ rezultata i Cronbachova alfa

Tablica 1. Prosječna vrijednost DTSQ rezultata

	AS	SD	RASPON
DTSQ	31,16	4,36	20,00-36,00

Prosječna vrijednost DTSQ rezultata iz tablice pokazuje da su ispitanici bili bliži gornjoj granici upitnika (maksimalno 36 bodova). Kako bi utvrdili unutarnju konzistentnost (dosljednost) upitnika izračunata je Cronbachova alfa koja je iznosila 0,74 čime se utvrdilo da je upitnik bio pouzdan.

Tablica 2. Cronbachova alfa za DTSQ verziju na hrvatskome jeziku

Reliability Statistics	
Cronbach's Alpha	N of Items
,740	6

### 4.2. Spol

T-testom je utvrđeno da nema statistički značajne razlike u rezultatima DTSQ-a između muškog i ženskog spola ( $t=-0,39$  ;  $P=0,702$ ).

Tablica 3. Prosječne vrijednosti DTSQ rezultata prema spolu ispitanika

	Ženski spol		Muški spol		t	df	P
	AS	SD	AS	SD			
DTSQ	30,92	4,69	31,40	4,09	-0,39	48	0,702

Multivarijantne analize pokazale su da se razlike prema spolu mogu pripisati čimbenicima kao što su brige povezane s dijabetesom, višestruke komplikacije povezane s dijabetesom i vještine suočavanja s tom bolešću (23).

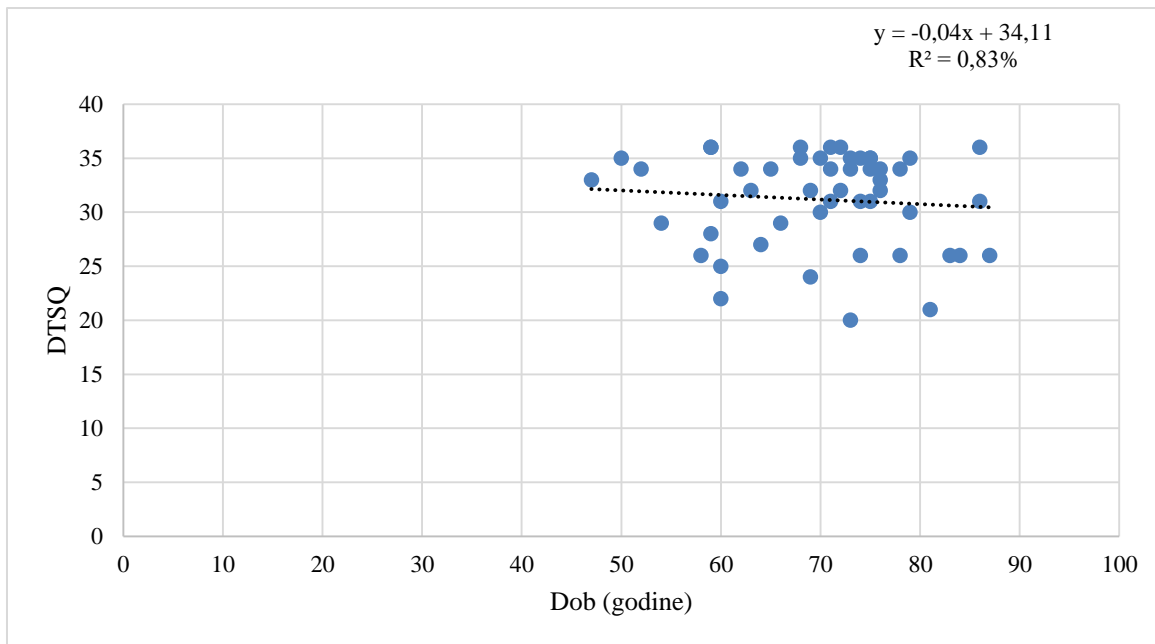
U odnosu na muškarce, žene kako im se dob povećava su posebno osjetljive na smanjenje kognicije zbog dijabetesa (24). Izložene su i povećanom riziku od kardiovaskularnih komplikacija povezanih s dijabetesom. Također su i više od 1,5 puta većem i trostruko većem relativnom riziku od smrtnog ishoda koronarne bolesti srca naspram muškaraca s dijabetesom i žena bez dijabetesa.

Studije na dijabetičarima pokazale su da su kod muškaraca češće pušenje, konzumacija alkohola i povišen sistolički krvni tlak, dok su hiperurikemija i niska uobičajena tjelesna aktivnost češće u žena. Također nedavno je utvrđeno da žene dijabetičarke s kardiovaskularnim bolestima imaju lošiju kontrolu nad promjenjivim čimbenicima rizika i primaju manje intenzivnu terapiju u snižavanju lipida za razliku od muškaraca.

Prema američkim kohortnim studijama, starije i pretile žene s komplikacijama povezanim s dijabetesom imale su slabiju kvalitetu života, što je najvjerojatnije povezano s nižim obrazovanjem, prihodima i tjelesnom aktivnošću (25).

### **4.3. Dob**

Pomoću Pearsonovog koeficijenta korelacije, utvrđeno je da povezanost između dobi i DTSQ rezultata nije statistički značajna ( $r=-0,091$  ;  $P=0,528$ ).



Slika 1. Korelacija između dobi ispitanika i postignutih DTSQ rezultata

Broj starijih osoba u općoj populaciji će se kao rezultat produljenog očekivanog životnog vijeka, znatno povećati u sljedećih nekoliko godina, a više od polovice populacije dijabetičara sastojati će se od starijih ljudi. Stariji ljudi mogu imati drugačije prioritete od mlađih ljudi i kvaliteta života može im biti važnija od duljine života.

Šećerna bolest u starijih osoba razlikuje se od šećerne bolesti u mlađih osoba te bi pristup terapiji trebao biti drugačiji.

Potrebne su personalizirane strategije kako bi se izbjegla polipragmazija kod slabih starijih osoba. U starijih osoba s dijabetesom i višestrukim komorbiditetima i/ili slabostima, treba koristiti strategije za striktno sprječavanje hipoglikemije, koje uključuju izbor antihiperглиkemijske terapije i manje stroge ciljne vrijednosti glikiranog hemoglobina.

Sulfonilureje treba primjenjivati s oprezom jer rizik od hipoglikemije značajno raste s godinama. Umjesto njih trebali bi se koristiti DPP-4 inhibitori (inhibitori dipeptidil peptidaze 4) zbog manjeg rizika od hipoglikemije. Također, dugodjelujući bazalni analozi povezani su s

manjom učestalošću hipoglikemije nego srednjedugodjelujući ili predmiješani inzulin u ovoj dobnoj skupini.

Program farmaceutске skrbi (npr. praćenje simptoma, savjetovanje o lijekovima) također može značajno poboljšati adherenciju ovih pacijenata, kao i kontrolu dijabetesa i s njima povezanih čimbenika rizika.

U starijih osoba s višegodišnjim dijabetesom i utvrđenim komplikacijama, intenzivna kontrola glikemije smanjila je rizik od mikrovaskularnih događaja, ali nije smanjila kardiovaskularne događaje ili ukupnu smrtnost. Ukupna smrtnost je bila povećana u ACCORD (engl. *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) studiji pa se zbog toga kod starijih osoba s dugotrajnim dijabetesom i više komorbiditeta, intenzivna kontrola glikemije ne savjetuje.

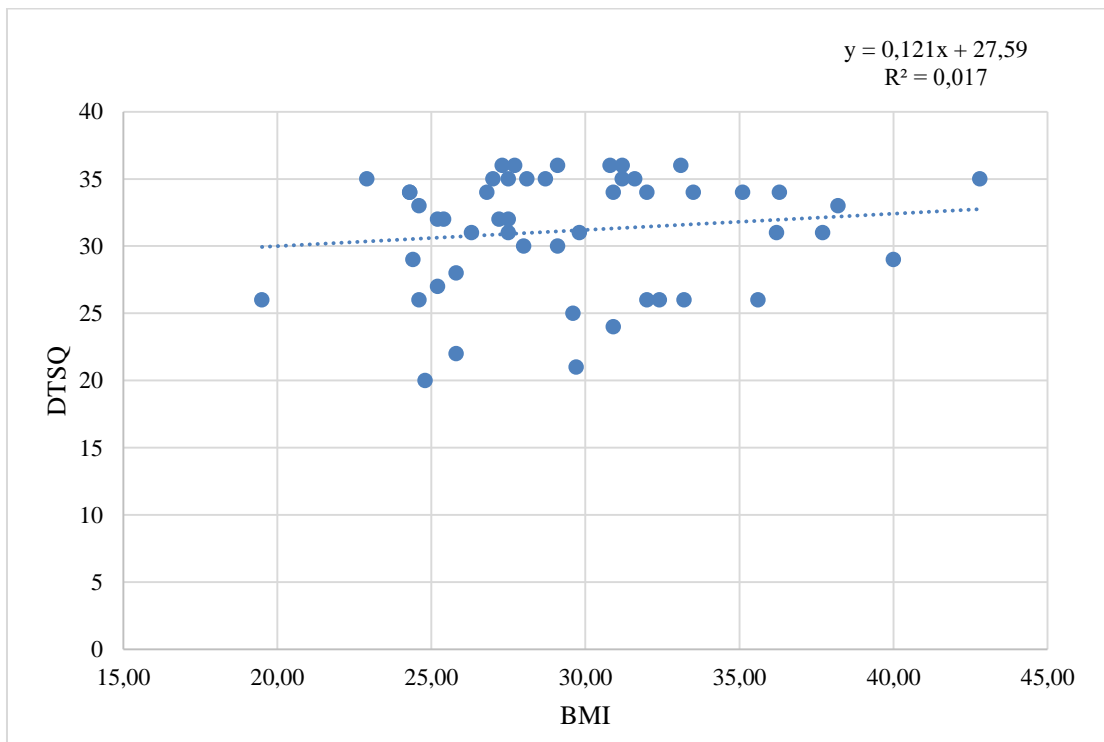
Pretpostavlja se da su postprandijalne vrijednosti glukoze bolji prediktor ishoda kod starijih osoba s dijabetesom za razliku od glikiranog hemoglobina ili vrijednosti preprandijalne glukoze. Nedavne međunarodne smjernice usredotočile su se na funkcionalni status kao ključni čimbenik u određivanju ciljanog glikiranog hemoglobina u starijih osoba s dijabetesom. Postoji suglasnost da kako se funkcionalna neovisnost gubi i/ili se životni vijek skraćuje, korist nižih ciljeva glikemije se smanjuje i rizik od hipoglikemije se povećava. Stoga je funkcionalni status i očekivani životni vijek, a ne sama dob, ono što pomaže u određivanju ciljeva glikemije, uključujući HbA1c.

Starije osobe s dijabetesom često uzimaju više lijekova, od kojih mnogi mogu biti neprikladni u kontekstu složenih komorbiditeta i ograničenog životnog vijeka. U ovoj populaciji trebalo bi razmotriti depreskripciju kako bi se smanjila složenost terapije, nuspojave i neželjene interakcije lijekova. Lijekovi koji se mogu uzeti u obzir kao prvi za

depreskripciju kod starijih osoba uključuju statine i sulfonilureje, zbog nedostatka benefita kod ljudi s ograničenim životnim vijekom i povećanim rizikom od hipoglikemije (26, 27).

#### 4.4. BMI

BMI (indeks tjelesne mase, engl. *Body Mass Index*) se računao tako da se tjelesna masa osobe u kilogramima podijelila s kvadratom visine u metrima. Povezanost između rezultata DTSQ-a i BMI indeksa nije statistički značajna prema Pearsonovom koeficijentu korelacije ( $r=0,131$  ;  $P=0,364$ ).



Slika 2. Korelacija između indeksa tjelesne mase (engl. BMI) ispitanika i postignutih DTSQ rezultata

Podaci prijašnjih studija pokazuju da je otprilike 90% bolesnika s dijabetesom tipa 2 pretilo ili prekomjerne težine. Zadovoljstvo težinom ukazuje na osobne osjećaje ili razmišljanja o vlastitoj težini.



S druge strane, dokazi pokazuju da su pojedinci s vremenom postali tolerantniji na veću tjelesnu težinu. Dok mnoge žene i muškarci žele imati manje kilograma, ne pokušavaju svi koji imaju prekomjernu tjelesnu težinu ili su pretili stvarno smršavjeti. Postoje kompleksne povezanosti između zadovoljstva tjelesnom veličinom i praksi mršavljenja koje ovise o nizu čimbenika, kao što su stvarna ili percipirana veličina tijela, psihološki čimbenici i zdravstveno stanje, a ti se čimbenici mogu razlikovati ovisno o dobi, rasi i spolu. S rastućim udjelom osoba s prekomjernom tjelesnom težinom/pretilih pojedinaca u našem društvu koji su općenito zadovoljni svojom težinom, poriv i motivacija za mršavljenje možda neće biti dovoljno izraženi. Stoga je ključno da se ovi problemi pravilno riješe, posebno za dijabetičare kod kojih je praksa kontrole tjelesne težine važna za sprječavanje komplikacija bolesti.

Moguće je da je i visina jedan od faktora koji je povezan sa zadovoljstvom tjelesnom težinom.

Noor i sur. su 2011. godine zaključili da zadovoljstvo tjelesnom težinom nije ključni čimbenik koji utječe na kontrolu glikemije među pacijentima s dijabetesom tipa 2. Međutim, s obzirom na goleme prednosti gubitka tjelesne težine na poboljšanu toleranciju glukoze i osjetljivost na inzulin kod dijabetičara, dosljedno je važno educirati i poticati te pacijente da izgube prekomjernu težinu odgovarajućim postupcima (28).

Utvrđeno je da je dobivanje na težini povezano sa smanjenim zadovoljstvom liječenjem i posljedično može imati negativne učinke na adherenciju i kontrolu glikemije (29).

Nažalost, šećerna bolest tipa 2 i pretilost su u korelaciji s lošim kardiovaskularnim ishodima. Međutim, gubitak tjelesne težine od samo jednog kilograma povezan je s poboljšanjima kontrole glikemije, krvnog tlaka i lipida u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2. Kao rezultat toga, upravljanje tjelesnom težinom postalo je sve važnije u ovih bolesnika.

Dodatni izazov za ove bolesnike koji pokušavaju kontrolirati svoju tjelesnu težinu je to što je nekoliko lijekova za dijabetes povezano s debljanjem. Nasuprot tome, nekoliko drugih antidijabetičkih lijekova povezano je s gubitkom tjelesne težine ili neutralnošću težine, a ti se lijekovi mogu koristiti kao alternativa liječenju pacijenata s istodobnim ciljevima mršavljenja (30).

#### 4.5. Stručna sprema

ANOVA testom je utvrđeno da rezultati DTSQ-a ne ovise statistički značajno o stručnoj spremi ( $F=2,13$  ;  $P=0,109$ ), odnosno nema statistički značajne razlike u DTSQ rezultatima s obzirom na stupanj obrazovanja.

Tablica 4. Prosječne vrijednosti DTSQ rezultata prema stručnoj spremi ispitanika

Stručna sprema	N	DTSQ		F	P
		AS	SD		
osnovna škola	2	27,50	2,12	2,13	0,109
srednja	26	30,31	4,58		
viša	5	34,60	2,07		
visoka	17	31,88	4,12		

Međutim, povezanost između postignuća u obrazovanju i zdravstvenih rezultata nije nepoznata. Uz očekivani životni vijek, obrazovanje je povezano s brojnim ishodima mentalnog i tjelesnog zdravlja, uključujući dijabetes.

Pojedinci s nižim primanjima i nižim obrazovanjem imaju dva do četiri puta veću vjerojatnost da će razviti dijabetes i veću vjerojatnost da će biti pogođeni komplikacijama dijabetesa. Dok je prevalencija dijabetesa s vremenom porasla među svim obrazovnim skupinama, dijabetes je i dalje rašireniji među osobama s nižim obrazovnim postignućima. Osim toga, intenzivne intervencije u načinu života i farmakološko liječenje, mogu biti

učinkovitiji kod osoba s višim obrazovnim postignućima, što rezultira poboljšanim zdravstvenim ishodima.

Povezanost između obrazovanja i zdravstvenih ishoda objašnjena je na nekoliko načina u literaturi zdravstvene ekonomije. Obrazovanje može povećati učinkovitost s kojom netko postaje i ostaje zdrav. Primjerice, osoba s višim obrazovanjem mogla bi brže prepoznati simptome bolesti i stoga brže dobiti liječenje. Obrazovanje može utjecati na to koliko brzo pojedinci mogu dobiti i obraditi nove informacije vezane uz zdravstvenu skrb. Također može utjecati na to koliko dobro pojedinci slijede i upravljaju uputama vezanim uz zdravstvenu skrb, kao što su smjernice za liječenje. U obrnutoj povezanosti, zdravstveni ishodi mogu utjecati na obrazovna postignuća; ljudi s lošim zdravstvenim ishodima mogli bi imati nižu razinu obrazovanja. Manje je vjerojatno da će ova povezanost postojati u slučaju dijabetesa tipa 2 jer se dijabetes tipa 2 općenito dijagnosticira kasnije u odrasloj dobi nakon završetka obrazovanja.

Povezanost obrazovanja i zdravlja može biti posredovana preferencijama liječenja. Primjerice kada su liječnici zadovoljili želje svojih pacijenata za informacijama, pacijenti s dijabetesom tipa 2 postigli su bolju metaboličku kontrolu, adherenciju i zadovoljstvo liječenjem. Stoga naponi u pružanju liječenja dijabetesa mogu biti učinkovitiji ako su prilagođeni individualnim preferencijama i obrazovanju pacijenata (31).

#### **4.6. Radni status**

Budući da je tek jedan ispitanik bio nezaposlen, isti se ispušta iz analize. Veća je vrijednost DTSQ-a među ispitanim umirovljenicima u odnosu na ispitanu zaposlene pojedince, dok prisutnost ovisnosti DTSQ-a o radnom statusu putem T-testa nije utvrđena ( $t=2,00$  ;  $P=0,052$ ).

Tablica 5. Prosječne vrijednosti DTSQ rezultata prema radnom statusu ispitanika

	Umirovljenik/ca		Zaposlen/a		t	df	P
	AS	SD	AS	SD			
DTSQ	31,74	4,19	28,29	4,54	2,00	47	0,052

Odlazak u mirovinu može utjecati na zdravlje pacijenata na više načina. Utvrđen je pozitivan odnos između umirovljenja i zdravstvenih ishoda. Umirovljenjem se povećava slobodno vrijeme pacijenata što može smanjiti fizički i mentalni stres, poboljšavajući subjektivno blagostanje i zdravlje pacijenata.

Ovi dokazi su u skladu sa stajalištem da je zdravlje temeljna varijabla koja se ne mijenja odmah nakon umirovljenja, već se razvija tijekom vremena.

Pojedine literature sugeriraju da pojedinci u mirovini više vježbaju, nemaju stresa na poslu, bolje spavaju, manje puše i provode više vremena pripremajući hranu kod kuće.

Konačno, u skladu s poboljšanjima zdravlja tijekom umirovljenja, Gorry i sur. su 2018. godine utvrdili da odlazak u mirovinu ne dovodi do statistički značajnog povećanja korištenja zdravstvene zaštite, nego čak smanjenja u nekim kategorijama. Stoga se može zaključiti da zdravstvena poboljšanja do kojih dolazi nakon umirovljenja vjerojatno dolaze bez dodatnih troškova (32).

S druge strane, nezaposlenost je povezana s raznim negativnim učincima na ishode tjelesnog i mentalnog zdravlja, npr. kardiovaskularne bolesti, dijabetes tipa 2 i onkološke bolesti. Pregled 237 presječnih i 87 longitudinalnih studija utvrdio je prevalenciju od 34% za mentalne poremećaje za nezaposlene u usporedbi sa 16% za zaposlene pojedince. Različiti negativni zdravstveni učinci pojačani su kada su pojedinci dugotrajno nezaposleni (33).

Suzuki i sur. su 2021. godine utvrdili da zaposleni pacijenti imaju tri puta manju vjerojatnost da će se pridržavati svog liječenja u usporedbi s nezaposlenim pacijentima (34).

#### 4.7. Bračni status

Tablica 6. Prosječne vrijednosti DTSQ rezultata prema bračnom statusu ispitanika

Bračni status	N	DTSQ		F	P
		AS	SD		
udovac/ica	8	30,38	4,24	0,66	0,582
oženjen/udana	34	31,74	4,19		
rastavljen/na	5	29,60	5,94		
samac/kinja	3	29,33	4,93		

ANOVA testom nije utvrđena prisutnost statistički značajne ovisnosti DTSQ rezultata o bračnom statusu ( $F=0,66$  ;  $P=0,582$ ), odnosno ne razlikuje se DTSQ rezultat među pacijentima različitih bračnih statusa.

Povećanjem zadovoljstva u braku povećava se kompatibilnost nošenja s dijabetesom i obrnuto. Zapravo, zadovoljstvo u braku utječe na mentalno zdravlje pojedinaca što je utvrdilo više studija u kojima se ispitala veza između mentalnog zdravlja i zadovoljstva u braku kod osoba s kroničnim bolestima. Poboľšanjem odnosa među parovima poboljšat će se i mentalno zdravlje. Rezultati drugih studija u kojima je ispitan odnos između podrške obitelji i kontrole glukoze u krvi kod starijih osoba s dijabetesom tipa 2 otkrili su da podrška obitelji povećava zadovoljstvo brakom što je u skladu s povećanjem mentalnog zdravlja starijih osoba. Pojedine studije su zaključile da su bliski odnosi glavni izvor zadovoljstva i podrške tijekom života. Osobe koje imaju bliskije odnose bile su u boljem fizičkom i psihičkom stanju (35).

Veliki broj istraživanja sugerira da podrška drugih može olakšati oporavak od fizičke bolesti i poboljšati sposobnost suočavanja s posljedicama kronične bolesti i prilagodbe na

njih. Podskupina studija socijalne podrške usredotočila se na obitelj kao glavni izvor podrške, otkrivajući da je snažnija obiteljska podrška povezana s različitim ishodima kao što su bolja psihološka prilagodba i poboljšana usklađenost s različitim oblicima liječenja.

Istraživanja obitelji osoba s dijabetesom potvrdila su važnost obiteljske podrške. Studije djece i adolescenata s dijabetesom tipa 1, kao i studije odraslih s dijabetesom tipa 2, otkrili su da su bolja prilagodba na bolest i adherencija prema liječenju povezani s visokom obiteljskom kohezijom. Jedna studija u kojoj su sudjelovali oboljeli od dijabetesa tipa 2 je otkrila da smanjenje socijalne podrške predviđa pogoršanje kontrole glukoze u krvi tijekom vremena.

Trenutačni nalazi pokazuju da bi bračni odnos mogao biti od većeg značaja od opće podrške obitelji u smislu njegovog utjecaja na kontrolu glikemije.

Bolje zadovoljstvo brakom povezano je s višim razinama zadovoljstva povezanim s dijabetesom, kao i s manjim stresom povezanim s dijabetesom i boljom općom kvalitetom života. Također, više razine bračne intimnosti povezane su s boljom kvalitetom života specifičnom za dijabetes i općom kvalitetom života (36).

Iskustvo rastave ili razvoda donosi rizik za loše zdravstvene ishode, uključujući 23% veću stopu smrtnosti. Međutim, većina ljudi se dobro nosi nakon prekida braka ili dugotrajne veze. Unatoč tome mali postotak ljudi (otprilike 10% – 15%) ima dosta problema i čini se da su sveukupno povećani štetni zdravstveni rizici uzrokovani lošim funkcioniranjem ove skupine (37).

## 4.8. Pušačke navike

Tablica 7. Prosječne vrijednosti DTSQ rezultata prema pušačkim navikama ispitanika

Pušenje	N	DTSQ		F	P
		AS	SD		
nepušač/ica	22	30,14	4,83	1,68	0,197
bivši pušač/ica	18	32,61	3,16		
pušač/ica	10	30,80	4,83		

ANOVA testom je utvrđeno da DTSQ rezultat statistički značajno ne ovisi o pušačkim navikama ( $F=1,68$  ;  $P=0,197$ ).

Kombinirani štetni učinci pušenja cigareta i hiperglikemije mogu ubrzati vaskularno oštećenje u bolesnika s dijabetesom koji puše, kao što je dobro poznato.

Prestanak pušenja pokazuje jasne prednosti u smislu smanjenja ili usporavanja rizika od kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta kod bolesnika s dijabetesom.

Prestanak pušenja, pokazalo se da ima negativan učinak na tjelesnu težinu, kontrolu glikemije i posljedično povećan rizik od novonastale šećerne bolesti. Prestanak pušenja može biti od koristi za prevenciju i liječenje dijabetesa te njegovih makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija. Nažalost, postizanje dugotrajne apstinencije nije lako (38).

Aktivno pušenje povezano je sa smanjenim apetitom i gubitkom težine. S druge strane, prestanak pušenja često je povezan s debljanjem. U nekim studijama, prestanak pušenja cigareta je također povezan s povećanom učestalošću šećerne bolesti tipa 2, vjerojatno zbog povećanja težine nakon prestanka uzimanja nikotina.

Štoviše, prestanak pušenja zajedno s kontrolom tjelesne težine nakon prestanka treba promicati kao ključnu javnozdravstvenu praksu za prevenciju dijabetesa (39).

Mnoga su istraživanja pokazala da pušenje ima štetne učinke na bolesnike s dijabetesom. Pušenje povećava učestalost dijabetesa i pogoršava homeostazu glukoze i kronične komplikacije dijabetesa. Kod mikrovaskularnih komplikacija, pojava i progresija dijabetičke nefropatije uvelike su povezani s pušenjem. U makrovaskularnim komplikacijama, pušenje je povezano s 2 do 3 puta većom incidencijom koronarne bolesti srca i smrtnosti. Međutim, prevencija pušenja i prestanak pušenja možda nisu dovoljno naglašeni dijabetičarima pa su stoga edukacija pacijenata o važnosti nepušenja i uključivanje u programe prestanka pušenja, važne strategije u liječenju dijabetesa (40).

Bivši pušači su velikom većinom izjavili da su sada sretniji nego kad su pušili. Postoji mnogo mogućih razloga za ovo otkriće, ali pruža barem djelomično utjehu onima koji žele prestati pušiti u nadi da će se kvaliteta života vjerojatno poboljšati ako uspiju.

Čak i pušači koji pokušavaju prestati pušiti u sklopu kliničkog programa kažu da je užitak važan dio njihovog pušenja. Ipak, mnogi su pušači razočarani pušenjem, a većina pušača žali što su uopće počeli pušiti. Štoviše, iako je uzročna veza između depresije i pušenja nejasna, ankete dosljedno pokazuju da pušači imaju višu razinu depresije od onih koji nikad nisu pušili ili bivših pušača te da započinjanje pušenja prati povećanje stope kliničke depresije (41).

Dob za pojavu dijabetesa i prelazak na inzulinsku terapiju kraći je u pušača nego u nepušača. Ovi rezultati otkrivaju da je kontrola glikemije poremećena pušenjem i pacijenti moraju prijeći na liječenje inzulinom u kraćem vremenu.

Poznato je da pušenje neizravno stimulira lučenje endotelina-1 (ET-1). Zabilježeno je da ET-1 inducira proizvodnju proupalnih citokina i povećava inzulinsku rezistenciju utječući na aktivaciju stanica otočića gušterače; kao rezultat, utječući na razvoj dijabetesa. Smatra se



da je jedan od razloga što pušači prijeđu na liječenje inzulinom u kraćem vremenu posredni doprinos ET-1.

Pušenje je opisano kao drugi vodeći čimbenik rizika za ranu smrt i invaliditet diljem svijeta. Međutim, pušenje se smatra neovisnim i promjenjivim čimbenikom rizika za šećernu bolest tipa 2 kod žena i muškaraca. Rezultati nedavne meta-analize 88 opservacijskih prospektivnih studija s približno 6 milijuna sudionika i 300 tisuća slučajeva dijabetesa tipa 2 pokazali su da pušači imaju 37% veći rizik od razvoja dijabetesa tipa 2 nego nepušači. Kao rezultat ove meta-analize, otkriven je odnos doza-odgovor između pušenja i razvoja dijabetesa tipa 2.

Pušenje nije samo čimbenik rizika za razvoj šećerne bolesti tipa 2, već ima i učinak na kontrolu glikemije. Predloženi su različiti mehanizmi za učinak pušenja na kontrolu glikemije. Studije su otkrile da pušenje dovodi do sustavne upale, povećava oksidativni stres i endotelnu disfunkciju. Dodatno, pušenje može uzrokovati promjene u raspodjeli masti i ima izravan toksični učinak na  $\beta$ -stanice gušterače kroz mehanizme kronične upale i inzulinske rezistencije. Nadalje, nikotin u cigaretama povećava razinu hormona rasta i kortizola te utječe na razine peptida koji kontroliraju tjelesnu težinu i unos hrane, a sve to može pridonijeti lošoj kontroli glikemije (7, 42).

Meta-analiza je otkrila da pušenje povećava rizik od smrtnosti i kardiovaskularnih događaja kod pacijenata s dijabetesom. Druga meta-analiza također je pokazala da je aktivno pušenje povezano sa značajno povećanim rizikom od ukupne smrtnosti i kardiovaskularnih događaja u usporedbi s bolesnicima s dijabetesom koji su nepušači.

Iako negativni učinci pušenja na zdravlje traju dugo, čini se da prestanak pušenja smanjuje rizik od nepovoljnih zdravstvenih ishoda na dugoročnoj osnovi. Prestanak pušenja glavni je cilj liječenja dijabetesa. Međutim, mnogi pacijenti nastavljaju pušiti čak i nakon što

im se dijagnosticira dijabetes, a stopa uspješnosti intervencija za prestanak pušenja kod pacijenata sa dijabetesom je niska (oko 20%).

Choi i sur. su 2020. godine utvrdili da je prestanak pušenja nakon pojave dijabetesa tipa 2 povezan sa smanjenim rizikom smrtnosti od svih uzroka. Iako se čini da je prestanak pušenja učinkovitiji prije dijagnoze dijabetesa, prestanak pušenja nakon dijagnoze dijabetesa ima zdravstvene benefite i povezano je sa smanjenim rizikom smrtnosti (43).

Pušenje je čimbenik rizika za dijabetes tipa 2, a u bolesnika s dijabetesom pušenje je povezano s povišenim razinama HbA1c i mikroalbuminurijom. Jedna studija je pokazala da žene s dijabetesom koje puše imaju tri do četiri puta veću smrtnost od žena s dijabetesom koje nikada nisu pušile. U meta-analizi muškaraca sa i bez dijabetesa, zaključeno je da je prestanak pušenja najbolji način za produljenje života pacijenata s dijabetesom (44).

#### 4.9. Dijeta

Tablica 8. Prosječne vrijednosti DTSQ rezultata prema dijetnim navikama ispitanika

Dijeta	N	DTSQ		F	P
		AS	SD		
nije	25	31,24	4,50		
redovito	10	32,10	3,45	0,45	0,638
povremeno	15	30,40	4,79		

ANOVA test je utvrdio da DTSQ rezultat statistički značajno ne ovisi o dijetnim navikama ispitanika (F=0,45 ; P=0,638).

Pacijenti s dijabetesom koji mogu češće slijediti svoje planove obroka mogu postići niže razine HbA1c. Naime, dijeta je posebno težak aspekt režima liječenja dijabetesa.

Utvrđeno je da mnogi čimbenici utječu na pridržavanje dijete. Osobna motivacija, znanje o tome koju hranu kupiti, razumijevanje plana obroka i naknadni sastanci planiranja obroka s nutricionistom mogu povećati stope pridržavanja dijete (45).

Medicinska nutricionistička terapija, kao sastavni dio edukacije o dijabetesu, kamen je temeljac cjelovitog pristupa dijabetesu. Provedba intervencija koje olakšavaju promjenu stila života ključna je za postizanje terapijskih ciljeva i odgađanje njegovih uznapredovalih komplikacija (46). Budući da je dijabetes kronična bolest, potrebno je doživotno liječenje za održavanje kontrole glikemije. Prije svega, dijetoterapija bi trebala biti osnovni pristup u liječenju svih bolesnika sa šećernom bolešću (47). Promjene u ishrani pacijenata mogu dovesti do poboljšanog zadovoljstva pacijenata i mogu se pokazati isplativima (48).

Smatra se da je pretilost primarni uzrok dijabetesa tipa 2 kod ljudi koji su genetski predisponirani za tu bolest, a stope dijabetesa tipa 2 značajno su porasle tijekom posljednjih 50 godina usporedno s pretilošću (6, 49).

Jedno je istraživanje pokazalo da je gotovo 50% pretilih osoba izjavilo da im liječnici nisu dali nikakvu preporuku o kontroli težine (50). Međutim postoji jasna potreba za pristupačnim i na dokazima utemeljenim intervencijama koje se bave složenim načinom života koji utječe na upravljanje dijabetesom, a vođene kognitivno bihevioralne terapije su također jedne od njih. One su obećavajuća opcija liječenja za smanjenje poremećaja prehrane i poboljšanje upravljanja dijabetesom.

Smatra se da se poremećaj prehrane češće javlja kod bolesnika s dijabetesom tipa 2 nego u općoj populaciji jer stres povezan s dijabetesom može dovesti do prejedanja i velikih promjena težine. Ti čimbenici, povezani s ključnim ponašanjem u liječenju dijabetesa tipa 2, mogu zauzvrat povećati rizik od poremećaja prehrane.

Studija iz 2002. godine procijenila je grupnu kognitivno bihevioralnu terapiju za prejedanje među ženama s dijabetesom tipa 2 i otkrila da je bila učinkovita intervencija za prejedanje, raspoloženje i kontrolu glikemije.

Intervencija životnog stila u kombinaciji s dostupnom, na dokazima utemeljenoj psihoterapiji, također je obećavajući pristup rješavanju složene prirode života s dijabetesom tipa 2 (51).

Pojedine studije su također proučavale mediteransku prehranu te su zaključile da su bolesnici sa šećernom bolešću koji su se više pridržavali ove vrste prehrane postigli veće zadovoljstvo u liječenju, ali i veću kvalitetu života (46, 52).

#### 4.10. Tjelesna aktivnost

Tablica 9. Prosječne vrijednosti DTSQ rezultata prema tjelesnoj aktivnosti ispitanika

Tjelesna aktivnost	N	DTSQ		F	P
		AS	SD		
nije	8	30,25	4,53	0,21	0,890
intenzivno, $\geq 3$ puta tjedno	7	32,00	5,92		
umjereno	32	31,25	4,26		
intenzivno, 1-2 puta tjedno	3	30,67	1,53		

ANOVA testom je utvrđeno da DTSQ rezultat statistički značajno ne ovisi o tjelesnoj aktivnosti ispitanika ( $F=0,21$  ;  $P=0,890$ ).

Tjelesna aktivnost je relevantna komponenta liječenja šećerne bolesti tipa 2 (53). Još 2009. godine poznati američki sportski epidemiolog Blair istaknuo je da će nedovoljna tjelesna aktivnost biti najveći javnozdravstveni problem u 21. stoljeću. Godine 2010., Svjetska zdravstvena organizacija svrstala je nedovoljnu tjelesnu aktivnost kao četvrti najvažniji faktor rizika za ljudsku smrt (54). Međutim, mnogi liječnici navode da nisu sigurni

u svoju sposobnost pružanja savjetovanja u vezi tjelesne aktivnosti i da kratkoća većine kliničkih susreta otežava pružanje savjetovanja o tjelesnoj aktivnosti (55).

Tjelesna aktivnost može koristiti osobama s dijabetesom tipa 2 i spriječiti s njime povezane bolesti. Tjelesna aktivnost poboljšava osjetljivost na inzulin i kontrolu glukoze u krvi, smanjuje rizik od kardiovaskularnih bolesti, povećava ravnotežu i koordinaciju, povećava razinu energije i izdržljivost te ima blagotvorne učinke na kontrolu čimbenika povezanih s dijabetesom (hipertenzija, profil lipida i gubitak težine).

Prethodna istraživanja pokazuju da osobe sa šećernom bolešću tipa 2 pokazuju niske razine tjelesne aktivnosti.

Tradicionalno se navodi da žene koje su nezadovoljne svojom tjelesnom veličinom ili imidžom imaju tendenciju odabrati dijetu kao strategiju mršavljenja, dok se muškarci nezadovoljni svojim tijelom ili imidžom više usredotočuju na tjelovježbu i prehranu kako bi izgradili mišiće i izgubili tjelesnu težinu (53).

Jačanje tjelovježbe u zajednici jedna je od najisplativijih mjera koje preporučuje Svjetska zdravstvena organizacija za borbu protiv učinaka šećerne bolesti tipa 2. Pridržavanje terapije vježbanjem primarni je prediktor za osiguranje učinkovitosti terapije vježbanjem i dobre dugoročne prognoze, što izravno utječe na klinički terapijski učinak i kvalitetu života starijih bolesnika s ovom bolešću (56).

Vrijeme sjedenja prepoznato je kao neovisni čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti, šećernu bolest tipa 2 i smrtnost od svih uzroka. Američka dijabetička udruga preporučila je da se bolesnike s dijabetesom treba poticati da smanje vrijeme u kojem sjede i da ne sjede dulje od 90 minuta. Promjena sjedilačkog načina života u aktivniji je ključ za bolje upravljanje šećernom bolešću tipa 2. Nadalje, vrijeme sjedenja možda neće utjecati na smrtnost od svih uzroka ako se kombinira s vremenom hodanja, što sugerira da je pozitivna

povezanost između vremena sjedenja i smrtnosti vidljiva samo kod pojedinaca koji sjede vrlo dugo.

Hodanje je jedna od najčešćih tjelesnih aktivnosti svakodnevnog života. Međutim, većina pacijenata sa šećernom bolešću tipa 2 se ne bavi nikakvom tjednom tjelesnom aktivnošću kroz hodanje, što pokazuje da bi ovi bolesnici trebali hodati češće. Epidemiološke studije sugeriraju da je hodanje povezano sa smanjenim rizikom nastanka šećerne bolesti tipa 2. Pokazalo se da hodanje od najmanje 30 minuta dnevno smanjuje rizik od šećerne bolesti tipa 2 za približno 50%. Uz to, hodanje je povezano sa smanjenjem smrtnosti.

I stajanje i hodanje značajno utječu na postprandijalne promjene glukoze, inzulina i neesterificiranih masnih kiselina u usporedbi s produljenim sjedenjem. Dakle, dijabetičari mogu samo stajati kako bi poboljšali svoj metabolički profil (57).

Aerobna vježba uključuje ponavljano i kontinuirano kretanje velikih mišićnih skupina. Aktivnosti kao što su hodanje, vožnja bicikla, trčanje i plivanje prvenstveno se oslanjaju na aerobne sustave za proizvodnju energije. Training otpora (snage) uključuje vježbe sa slobodnim utezima, spravama s utezima, tjelesnom težinom ili elastičnim otpornim trakama. Vježbe fleksibilnosti poboljšavaju opseg pokreta oko zglobova. Vježbe ravnoteže pogoduju hodu i sprječavaju padove. Aktivnosti poput tai chija i joge kombiniraju aktivnosti fleksibilnosti, ravnoteže i otpora.

Dijabetes je neovisni čimbenik rizika za nisku mišićnu snagu te ubrzani pad mišićne snage i funkcionalnog statusa. Vježbe fleksibilnosti i ravnoteže vjerojatno su važne za starije osobe s dijabetesom. Često je prisutna ograničena pokretljivost zglobova, koja je dijelom posljedica stvaranja uznapredovalih krajnjih produkata glikacije, koji se nakupljaju tijekom normalnog starenja i ubrzava ih hiperglikemija. Istezanje povećava raspon pokreta oko zglobova i fleksibilnost, ali ne utječe na kontrolu glikemije. Vježbanje ravnoteže može

smanjiti rizik od pada poboljšanjem ravnoteže i hoda, čak i kada je prisutna periferna neuropatija (58).

Odrasli s dijabetesom tipa 2 trebali bi se redovito baviti tjelesnom aktivnošću (>150 min/tjedan aerobne aktivnosti umjerenog do jakog intenziteta) raspoređeno kroz najmanje 3 dana i treba ih poticati da smanje vrijeme sjedenja.

Aerobnu aktivnost treba nadopuniti s dva do tri treninga otpora, fleksibilnosti i/ili ravnoteže tjedno. Treninzi ravnoteže posebno su prigodni za starije osobe ili osobe s ograničenom pokretljivošću ili slabom fizičkom funkcijom. Metaboličku operaciju treba razmotriti kao opciju liječenja kod odraslih s dijabetesom tipa 2 koji su prikladni kandidati za operaciju i koji ne postižu trajan gubitak težine i poboljšanje komorbiditeta (uključujući hiperglikemiju) nekirurškim metodama (59, 60, 61).

Dugotrajno sjedenje trebalo bi prekinuti napadima lagane aktivnosti svakih 30 minuta radi poboljšanja glukoze u krvi, barem kod odraslih s dijabetesom tipa 2. Čak i trening male količine (samo 400 kcal tjedno) poboljšava djelovanje inzulina kod odraslih osoba koje su prethodno sjedile.

Štoviše, aerobna tjelovježba jasno poboljšava kontrolu glikemije kod dijabetesa tipa 2, osobito ako se vježba najmanje 150 minuta tjedno. Vježbe s otporom (slobodni utezi ili strojevi s utezima) povećavaju snagu kod odraslih s dijabetesom tipa 2 za oko 50% i poboljšavaju HbA1c za 0,57% (58).

Bolesnici s dijabetesom tipa 2 koji ne koriste inzulin ili inzulinske sekretagoge vjerojatno neće doživjeti hipoglikemiju povezanu s tjelesnom aktivnosti. Korisnicima inzulina i inzulinskih sekretagoga savjetuje se nadopuna ugljikohidratima prema potrebi kako bi se spriječila hipoglikemija tijekom i nakon vježbanja (62).

Tjelesna aktivnost ima blizak odnos s kvalitetom života. Studija koja je provedena na odraslim osobama sa šećernom bolesti tipa 2 u Kanadi, pokazala je značajnu povezanost između tjelesne aktivnosti i kvalitete života povezane sa zdravljem. Opservacijska studija u Švedskoj pokazala je da su se tjelesna aktivnost i kvaliteta života kod bolesnika kojima je pružena tjelesna aktivnost poboljšali tijekom razdoblja praćenja od 2 godine. Istodobno, neki autori smatraju da bi se razina tjelesne aktivnosti trebala koristiti kao jedan od važnih pokazatelja za mjerenje kvalitete života starijih osoba (54).

Povećanje razine tjelesne aktivnosti kroz tjelovježbu smanjuje učestalost ishemijske bolesti srca i moždanog udara kod pacijenata sa šećernom bolešću i smanjuje stope smrtnosti od svih uzroka i stope smrtnosti od ishemijske bolesti srca.

Neke studije su potvrdile da što je viša razina tjelesne aktivnosti, to je niži HbA1c. To se može objasniti činjenicom da su ispitanici s visokom razinom tjelesne aktivnosti imali dobru kontrolu glikemije jer terapija vježbanjem promiče korištenje glukoze i slobodnih masnih kiselina od strane skeletnih mišića i ublažava inzulinsku rezistenciju u perifernim tkivima (uglavnom skeletnim mišićima) (63).

Sudjelovanje u tjelesnoj aktivnosti s partnerom također može promicati uživanje u tjelesnoj aktivnosti, što je još jedan pospješivač tjelesne aktivnosti. U dijadnoj studiji parova sa šećernom bolesti tipa 2, uključenost supružnika bila je povezana s višim razinama tjelesne aktivnosti, potrošnjom energije i učinkovitošću vježbanja (64).

Pojedine studije su također utvrdile da su intervencije temeljene na webu koje koriste dodatne metode za promicanje pridržavanja, kao što su osobna podrška putem e-pošte i dnevnika, uspješne u pronalaženju značajnih promjena u tjelesnoj aktivnosti (65). Slično tome, nakon korištenja uređaja za brzo praćenje glukoze, Ida i sur. su 2020. godine utvrdili



da se povećala tjelesna aktivnost kod bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2, a ujedno su postigli i veće rezultate zadovoljstva liječenjem putem DTSQ-a (66).

#### 4.11. Trajanje dijabetesa

Tablica 10. Prosječne vrijednosti DTSQ rezultata prema duljini trajanja dijabetesa kod ispitanika

Trajanje dijabetesa	N	DTSQ		F	P
		AS	SD		
>10 godina	29	29,72	4,97		
6-10 godina	12	32,58	1,98	4,21	0,021
1-5 godina	8	33,88	2,59		

DTSQ rezultat statistički značajno ovisi o trajanju dijabetesa prema ANOVA testu. Porastom trajanja dijabetesa je utvrđen porast vrijednosti na DTSQ skali (F=4,21 ; P=0,021). Samo 1 ispitanik je imao dijabetes u trajanju od 3 mjeseca do 1. godine pa se isti ispušta iz analize.

Ghouse i sur. su 2020. godine zaključili da je učinak kontrole glikemije (mjeren HbA1c) na smrtnost od svih uzroka ovisio o trajanju dijabetesa. Od posebne kliničke važnosti, otkrili su da je stroga kontrola glikemije povezana s povećanim rizikom od smrti među osobama s dugim ( $\geq 5$  godina) trajanjem dijabetesa. Nasuprot tome, za osobe s kratkim trajanjem dijabetesa, stroga kontrola glikemije bila je povezana s najmanjim rizikom od smrti. Ovi rezultati pokazuju da stroga kontrola glikemije može biti korisna kod osoba s kratkim trajanjem dijabetesa, dok bi manje strogi cilj mogao biti opravdan kod bolesnika s duljim trajanjem dijabetesa (67).

U bolesnika s dijabetesom tipa 2, dob pri postavljanju dijagnoze i trajanje dijabetesa neovisno su povezani s makrovaskularnim događajima i smrću, dok je samo trajanje

dijabetesa neovisno povezano s mikrovaskularnim događajima i taj je učinak veći u najmlađih bolesnika zaključili su Zoungas i sur. 2014. godine (68).

Neki autori su izvjestili da dugotrajni dijabetes pridonosi većoj vjerojatnosti za razvoj dijabetičke retinopatije, kao i da težine dijabetičke retinopatije ovisi o trajanju dijabetesa (69).

Bolesnici s produljenim trajanjem dijabetesa ( $\geq 10$  godina) koji su bili liječeni SGLT2 (engl. *sodium/glucose cotransporter 2*) inhibitorima imali su značajno smanjenje velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (MACE, engl. *major adverse cardiovascular events*), u usporedbi s onima s kraćim trajanjem dijabetesa kako su utvrdili Diallo i sur. 2022. godine (70).

Trajanje bolesti utječe na dijabetičke parametre, TNF- $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor alpha*) i neke hormone koji reguliraju kalcij (kalcitonin i vitamin D), dok komplikacije bolesti utječu na dijabetičke parametre i kalcitonin. Iz toga se može zaključiti da je trajanje dijabetesa jedna od najjačih odrednica rizika od komplikacija.

Trajanje dijabetesa značajan je prediktor za razvoj teške hiperglikemije u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2. Pozitivna korelacija između glukoze u krvi natašte i trajanja dijabetesa pokazuje da se incidencija teške hiperglikemije povećava s dobi i trajanjem (9, 71).

Osim toga, dulje trajanje dijabetesa povećava autonomnu dijabetičku neuropatiju koja uključuje simpatička aferentna vlakna, ključnu komponentu percepcije srčane boli što dovodi do odsutnosti ili oslabljenog upozorenja na simptome angine tijekom ishemije, dakle, tihi infarkt. To ukazuje na ubrzaniji proces ateroskleroze s bržom progresijom koronarne lezije u dijabetičara s najduljim trajanjem dijabetesa u usporedbi s onima s kraćim trajanjem. U skladu s tim nalazima proizlazi da je dulje trajanje dijabetesa povezano sa štetnim kardiovaskularnim događajima (72).

Yu i sur. su 2022. godine zaključili da su stariji bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2 s trajanjem dijabetesa od 1 do 5 godina imali veću vjerojatnost da će postići ciljanu kontrolu HbA1c, dok su bolesnici s trajanjem dijabetesa od  $\geq 10$  godina imali veću vjerojatnost da će postići sveobuhvatne ciljeve kontrole lipidnog profila. Uz to, trajanje dijabetesa bilo je neovisno povezano s dijabetičkim makrovaskularnim komplikacijama (koronarna bolest srca i bolest perifernih arterija) u starijih bolesnika s ovom bolešću u trajanju dijabetesa od 5 do 10 godina ili  $\geq 10$  godina i bilo je značajno povezano s dijabetičkom bolesti bubrega u bolesnika s trajanjem dijabetesa od  $\geq 10$  godina (11).

#### 4.12. Farmakoterapija

ANOVA analizom je zaključeno da vrsta farmakoterapije nema statistički značajan utjecaj na DTSQ rezultat ( $F=0,32$  ;  $P=0,810$ ).

Tablica 11. Prosječne vrijednosti DTSQ rezultata za oralne hipoglikemike i za oralne hipoglikemike kada se kombiniraju sa inzulinima i GLP-1 agonistima (supkutana primjena)

Farmakoterapija s obzirom na način primjene	N	DTSQ		F	P
		AS	SD		
oralni hipoglikemici	33	31,06	4,64	0,32	0,810
oralni hipoglikemici + inzulini	5	30,80	4,76		
oralni hipoglikemici + GLP-1 agonist	10	32,10	3,07		
oralni hipoglikemici + inzulin + GLP-1 agonist	2	29,00	7,07		

Tablica 12. Prosječne vrijednosti DTSQ rezultata za farmakoterapijske skupine unutar oralnih hipoglikemika

Farmakoterapijske skupine oralnih hipoglikemika	n	DTSQ rezultat	
		AS	SD
DPP-4 inhibitor + derivat sulfonilureje	2	34,50	2,12
DPP-4 inhibitor + bigvanid	9	32,89	4,23
DPP-4 inhibitor + derivat sulfonilureje + bigvanid	2	31,00	7,07
bigvanid + derivat sulfonilureje	5	30,40	4,56
SGLT2 inhibitor + bigvanid	2	33,00	1,41

SGLT2 inhibitor + DPP4-inhibitor + bigvanid	2	23,50	4,95
bigvanid	3	29,33	5,13
tiazolidindion	2	26,50	7,78
DPP4-inhibitor + bigvanid + derivat meglitinida	1	29,00	n/a
DPP4-inhibitor + tiazolidindion	1	31,00	n/a
DPP4-inhibitor + SGLT2 inhibitor	1	36,00	n/a
DPP4-inhibitor + derivat meglitinida	1	30,00	n/a
bigvanid + derivat sulfonilureje + SGLT2 inhibitor	1	34,00	n/a
tiazolidindion + derivat sulfonilureje	1	32,00	n/a

Tablica 13. Prosječne vrijednosti DTSQ rezultata po generičkim imenima unutar skupine oralnih hipoglikemika

Oralni hipoglikemici	n	DTSQ rezultat	
		AS	SD
linagliptin + gliklazid	2	34,50	2,12
sitagliptin + metformin	2	33,50	2,12
vildagliptin + metformin	7	32,71	4,79
sitagliptin + glimepirid + metformin	1	36,00	n/a
vildagliptin + gliklazid + metformin	1	26,00	n/a
metformin + gliklazid	3	33,33	3,06
metformin + glimepirid	2	26,00	0,00
dapagliflozin + metformin	1	34,00	n/a
empagliflozin + metformin	1	32,00	n/a
empagliflozin + vildagliptin + metformin	1	27,00	n/a
dapagliflozin + sitagliptin + metformin	1	20,00	n/a
metformin	3	29,33	5,13
pioglitazon	2	26,50	7,78
vildagliptin + metformin + repaglinid	1	29,00	n/a
vildagliptin + pioglitazon	1	31,00	n/a
vildagliptin + dapagliflozin	1	36,00	n/a
vildagliptin + repaglinid	1	30,00	n/a
metformin + gliklazid + empagliflozin	1	34,00	n/a
pioglitazon + gliklazid	1	32,00	n/a

Tablica 14. Prosječne vrijednosti DTSQ rezultata po generičkim imenima unutar skupine oralnih hipoglikemika kada se kombiniraju sa inzulinima

Oralni hipoglikemici u kombinaciji sa inzulinima	n	DTSQ rezultat	
		AS	SD
vildagliptin + gliklazid + inzulin glargin	1	36,00	n/a
empagliflozin + inzulin aspart	1	31,00	n/a
metformin + inzulin aspart	1	26,00	n/a
vildagliptin + metformin + inzulin degludek + inzulin aspart	1	26,00	n/a
vildagliptin + metformin + ljudski inzulin	1	35,00	n/a

Tablica 15. Prosječne vrijednosti DTSQ rezultata za različite skupine oralnih hipoglikemika kada se kombiniraju sa semaglutidom, dulaglutidom ili liraglutidom (supkutana primjena)

Oralni hipoglikemici u kombinaciji sa GLP-1 agonistima	n	DTSQ rezultat	
		AS	SD
oralni hipoglikemici + SEMAGLUTID	5	33,00	2,00
oralni hipoglikemici + DULAGLUTID	4	32,50	3,00
oralni hipoglikemici + LIRAGLUTID	1	26,00	n/a

Tablica 16. Prosječne vrijednosti DTSQ rezultata po generičkim imenima unutar skupine oralnih hipoglikemika kada se kombiniraju sa GLP-1 agonistima (supkutana primjena)

Oralni hipoglikemici u kombinaciji sa GLP-1 agonistima	n	DTSQ rezultat	
		AS	SD
metformin + semaglutid	4	33,50	1,91
empagliflozin + metformin + gliklazid + semaglutid	1	31,00	n/a
metformin + dulaglutid	1	35,00	n/a
empagliflozin + metformin + dulaglutid	1	29,00	n/a
metformin + gliklazid + dulaglutid	2	33,00	2,83
metformin + dapagliflozin + repaglinid + pioglitazon + liraglutid	1	26,00	n/a

Tablica 17. Prosječne vrijednosti DTSQ rezultata po generičkim imenima unutar skupine oralnih hipoglikemika kada se kombiniraju sa inzulinima i GLP-1 agonistima (supkutana primjena)

Oralni hipoglikemici u kombinaciji sa inzulinim i GLP-1 agonistima	n	DTSQ rezultat	
		AS	SD
metformin + inzulin degludek + semaglutid	1	34,00	n/a
vildagliptin + metformin + gliklazid + inzulin glargin + liksisenatid	1	24,00	n/a

GLP-1 (engl. *Glucagon-like peptide-1*) agonisti povećavaju izlučivanje inzulina ovisno o glukozi i vrše supresiju glukagona, usporavaju pražnjenje želuca, obuzdavaju porast glikemije nakon obroka i smanjuju apetit, unos energije i tjelesnu težinu. Osim poboljšanja HbA1c kod odraslih s dijabetesom tipa 2, GLP-1 agonisti su također odobreni za smanjenje rizika od MACE-a u odraslih osoba s dijabetesom tipa 2 s utvrđenom kardiovaskularnom bolesti (dulaglutid, liraglutid i supkutani semaglutid) ili višestrukim kardiovaskularnim čimbenicima rizika (dulaglutid), kao i za kroničnu regulaciju tjelesne težine (supkutano liraglutid titriran na 3,0 mg jednom dnevno; supkutani semaglutid titriran na 2,4 mg jednom tjedno). GLP-1 agonisti prvenstveno su dostupni kao injekcijske terapije (supkutana primjena), s jednim oralnim GLP-1 agonistom koji je sada dostupan (oralni semaglutid).

Nedavne studije s višim dozama GLP-1 agonista ukazale su na inkrementalne dobrobiti za glukozu i težinu pri višim dozama GLP-1 agonista, s većim udjelom bolesnika koji su postigli ciljeve glikemije i sposobnošću postupnog povećanja doze za poboljšanje gastrointestinalne podnošljivosti.

Najčešće nuspojave GLP-1 agonista su gastrointestinalne prirode (mučnina, povraćanje i proljev) i imaju tendenciju da se pojave tijekom inicijacije i eskalacije doze te se smanjuju tijekom vremena. Preporuča se postupno povećanje doze kako bi se ublažili gastrointestinalni učinci. Potrebno je osigurati edukaciju pri započinjanju terapije GLP-1 agonistima. GLP-1 agonisti potiču osjećaj sitosti, olakšavajući smanjenje unosa hrane. Važno

je pomoći pacijentima da razlikuju mučninu, negativan osjećaj, i sitost, pozitivan osjećaj koji podržava gubitak težine. Treba poticati pažljivo jedenje: jesti polako, prestati jesti kada si sit i ne jesti kada nisi gladan. Također se preporučuju manji obroci ili međuobroci, smanjenje unosa masne i začinjene hrane, umjereni unos alkohola i povećanje unosa vode. U slučaju gastrointestinalne nepodnošljivosti može se razmotriti sporije ili fleksibilno povećanje doze.

Podaci o drugim sigurnosnim područjima interesa, kao što su pankreatitis, rak gušterače i medularni karcinom štitnjače ukazuju da nema povećanja ovih rizika s GLP-1 agonistima. GLP-1 agonisti su kontraindicirani u osoba s rizikom od rijetkog medularnog karcinoma štitnjače, to jest, onih s poviješću ili obiteljskom poviješću medularnog karcinoma štitnjače ili višestruke endokrine neoplazije tipa 2, zbog tumora C-stanica štitnjače viđenih u glodavaca liječenih GLP-1 agonistima u pretkliničkim ispitivanjima. GLP-1 agonisti također se povezuju s većim rizikom od bolesti žučnog mjehura i žuči.

U meta-analizi od 453 ispitivanja koja su procjenjivala hipoglikemike iz devet farmakoterapijskih skupina, najveće smanjenje HbA1c primijećeno je s inzulinskim režimima i GLP-1 agonistima. Meta-analiza koja uspoređuje učinke hipoglikemika na tjelesnu težinu i krvni tlak pokazuje da je najveća učinkovitost za smanjenje tjelesne težine vidljiva kod supkutane primjene semaglutida, nakon čega slijede drugi GLP-1 agonisti i SGLT2 inhibitori, a najveće smanjenje krvnog tlaka je viđeno sa skupinama SGLT2 inhibitora i GLP-1 agonista.

Temeljna patofiziologija dijabetesa tipa 2 je složena, s višestrukim abnormalnostima koje rezultiraju prirodnom progresijom bolesti i povećanjem HbA1c tijekom vremena kod mnogih. Dok su se tradicionalne preporuke usredotočile na postupno dodavanje terapije, dopuštajući jasno razgraničenje pozitivnih i negativnih učinaka novih lijekova, postoje podaci koji pružaju dobre rezultate kombiniranih pristupa u liječenju dijabetesa. Kombinirana terapija ima nekoliko potencijalnih prednosti, uključujući: povećanu trajnost glikemijskog

učinka, rješavanje terapijske inercije, istovremeno ciljanje na višestruke patofiziološke procese karakterizirane dijabetesom tipa 2, utjecaje na opterećenje lijekovima, adherenciju prema liječenju i komplementarne kliničke koristi (npr. na kontrolu glikemije, tjelesnu težinu i profile kardiovaskularnog rizika).

Komparativna studija učinkovitosti (GRADE, engl. *Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: A Comparative Effectiveness Study*) dizajnirana je za testiranje četiri različite skupine lijekova za dijabetes u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i usporedbu njihove sposobnosti da postignu i održe razine HbA1c <53 mmol/mol (<7%). Sudionicima koji ispunjavaju uvjete optimizirana je terapija metforminom i nasumično su raspoređeni u skupine koje primaju sulfonilureju (glimepirid), DPP-4 inhibitor (sitagliptin), GLP-1 agonist (liraglutid) ili bazalni inzulin (inzulin glargin). Inzulin glargin i liraglutid bili su značajno, iako skromno, učinkovitiji u postizanju i održavanju ciljnih vrijednosti HbA1c.

Liraglutid je pokazao niži rizik od zajedničkog učinka ostala tri lijeka na kompozitni kardiovaskularni ishod koji uključuje MACE, revaskularizaciju, zatajenje srca ili nestabilnu anginu koja zahtijeva hospitalizaciju.

Kod osoba s utvrđenom kardiovaskularnom bolesti ili s visokim rizikom od kardiovaskularne bolesti, GLP-1 agonist ima prioritet u odnosu na SGLT2 inhibitor. S obzirom na povoljan učinak u smanjenju zatajenja srca zbog hipertenzije i progresije kronične bolesti bubrega, SGLT2 inhibitori imaju prioritet kod osoba sa zatajenjem srca, posebno onih sa smanjenom ejekcijskom frakcijom ili kroničnom bolesti bubrega.

Pojavljuju se dokazi o potencijalnim prednostima kombiniranog liječenja sa SGLT2 inhibitorima i GLP-1 agonistima. Post hoc analiza podataka iz *Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL)* pokazala je da kombinacija eksenatida jednom tjedno i SGLT2 inhibitora smanjuje stope smrtnosti od svih uzroka i ublažava pad



procijenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR, engl. *estimated glomerular filtration rate*) u usporedbi s liječenjem samo eksenatidom. Važno je da je unaprijed određena eksplorativna analiza ispitivanja koja je pronašla usporedive benefite liječenjem GLP-1 agonistima kod sudionika koji su primali SGLT2 inhibitore kao temeljnu terapiju (15% ukupne populacije ispitivanja) i onih koji nisu (61).

Kombinirana terapija s GLP-1 agonistima i DPP-4 inhibitorima trenutno nije preporuka zbog statistički beznačajnog poboljšanja glikemije i pojačanih hipoglikemijskih učinaka. Interakcije između GLP-1 agonista i drugih oralnih antidijabetika i dalje ostaju nejasne (73).

Odabir antidijabetika trebao bi biti usmjeren individualnim profilom bolesnika s dijabetesom tipa 2, posebno prisutnošću komorbiditeta, rizikom od nuspojava i preferencijama pacijenta. Dok se težnja za kontrolom glikemije i težnja za zaštitom specifičnom za organe (npr. srce i bubreg) nadopunjuju i ne isključuju, neki lijekovi, posebno SGLT2 inhibitori, pokazali su da štite organe (srce, bubreg) djelomično neovisno o njihovom učinku na snižavanje glukoze, budući da se ova zaštita organa javlja i kod onih koji nisu pogođeni dijabetesom tipa 2.

Na temelju ovih načela, bez obzira na razinu HbA1c ili prisutnost drugih antihiperglikemijskih lijekova, svim osobama s dijabetesom i utvrđenom ili subkliničkom kardiovaskularnom bolešću treba propisati lijek s dokazanim kardiovaskularnim benefitima iz skupine GLP-1 agonista ili SGLT2 inhibitora. Dokazi o kardiovaskularnim benefitima GLP-1 agonista i SGLT2 inhibitora u onih koji imaju samo čimbenike rizika za kardiovaskularne bolesti, temeljeni na MACE (infarkt miokarda, moždani udar ili kardiovaskularna smrt), manje su čvrsti, jer je manje ljudi s nižom stopom događaja uključeno u studije.

Svi bolesnici s dijabetesom i kroničnom bolesti bubrega (eGFR <60 ml/min po 1,73 m<sup>2</sup>) trebali bi primiti lijek s dokazanim benefitima za bubrege iz skupine SGLT2 inhibitora (ili iz skupine GLP-1 agonista ako su SGLT2 inhibitori kontraindicirani ili nisu poželjni). Isto tako, oni sa srčanom insuficijencijom (zatajenje srca sa smanjenom e젝cijskom frakcijom ili srčanom insuficijencijom s očuvanom e젝cijskom frakcijom) trebaju primiti lijek iz skupine SGLT2 inhibitora s dokazanim benefitom kod srčane insuficijencije. U oba slučaja, cilj zaštite organa s SGLT2 inhibitorima ili GLP-1 agonistima trebao bi biti neovisan o osnovnim terapijama za snižavanje glukoze, trenutnoj razini HbA1c ili ciljnoj razini HbA1c. Iako postoje uvjerljivi dokazi koji daju prioritet SGLT2 inhibitorima i GLP-1 agonistima u liječenju mnogih bolesnika s dijabetesom tipa 2 na temelju njihovih izravnih učinaka na zaštitu organa, priznaje se da su ti lijekovi do danas i dalje skupi. U postavljanju ograničenja resursa, može biti potrebno određivanje prioriteta najrizičnijih skupina za pristup tim lijekovima, uz razmatranje apsolutnog smanjenja rizika uz relativno smanjenje rizika.

Pojavljuju se dokazi o specifičnim uzročnicima i njihovim učincima na druge komorbiditete, kao što je nealkoholna masna bolest jetre. Za one s nealkoholnom masnom bolesti jetre ili nealkoholnim steatohepatitisom s visokim rizikom od fibroze, može se razmotriti pioglitazon.

Inzulin je korisno i učinkovito sredstvo za snižavanje glukoze. Kada mjerenje glikemije ne dosegne ciljane vrijednosti, a inzulin je najbolji izbor za pojedinca, njegovo uvođenje ne treba odgađati. Međutim, sa sve većim brojem dokaza koji podupiru upotrebu određenih lijekova kod bolesnika s dijabetesom tipa 2 sa specifičnim profilima (popratne bolesti, prekomjerna tjelesna težina/pretilost) i s dostupnošću više lijekova za snižavanje glukoze s dobrom učinkovitošću i prihvatljivim profilima nuspojava, početak primjene inzulina može se odgoditi u mnogim kasnijim fazama bolesti. GLP-1 agoniste treba uzeti u obzir u svim slučajevima kada nema kontraindikacija prije početka terapije inzulinom, budući

da oni omogućuju postizanje nižih ciljeva glikemije s manjom frekventnošću supkutane primjene i manjim rizikom od hipoglikemije i debljanja nego sa samim inzulinom.

Lijekove koji sami po sebi uzrokuju hipoglikemiju, poput sulfonilureje, potrebno je prekinuti s primjenom inzulina.

U posebnim okolnostima, inzulin može biti preferirani lijek za snižavanje glukoze, posebno u uvjetima teške hiperglikemije ( $HbA1c > 86$  mmol/mol [ $>10\%$ ]), osobito kada je povezan s gubitkom tjelesne težine ili ketonurijom/ketozom i s akutnom disregulacijom glikemije (npr. tijekom hospitalizacije, kirurškog zahvata ili akutne bolesti), kod ljudi s pothranjenošću ili kada se sumnja na dijagnozu dijabetesa tipa 1. Ako su cjenovno dostupni, formulacije analoga bazalnog inzulina preferiraju se od NPH inzulina (suspencija inzulina s protaminom) zbog smanjenog rizika od hipoglikemije, osobito noćne hipoglikemije, kada se titriraju na istu ciljnu razinu glukoze natašte. Bazalni inzulini obično se daju prije spavanja, ali s novijim analogima moguća je veća fleksibilnost u vremenu ubrizgavanja inzulina (tj. u bilo koje doba dana).

Još jedan jednostavniji i još uvijek popularan način kombiniranja komponenti bazalnog inzulina za vrijeme obroka je korištenje predmiješanih inzulina. Kombinacije zasnovane na inzulinskim analogima imaju prednost jer rezultiraju s manjim brojem hipoglikemijskih događaja i povećanjem tjelesne težine nego što se obično opaža s ljudskim prethodno miješanim inzulinom (61). Također, pojedine kliničke studije su izvijestile o većem zadovoljstvu pacijenata s dijabetesom koji su primali terapiju analogima inzulina u usporedbi s ljudskim inzulinom (74).

Potrebno je naglasiti da kod svih bolesnika liječenih inzulinom s dijabetesom tipa 2, lijekove povezane s kardioresnalnom zaštitom ili smanjenjem tjelesne težine treba zadržati u

režimu liječenja kada god je to moguće. Kombinacija analoga bazalnog inzulina i GLP-1 agonista u jednoj injekciji može biti jednostavan način za smanjenje složenosti liječenja.

Zaključno, za liječenje hiperglikemije, metformin ostaje sredstvo izbora kod većine pacijenata s dijabetesom, na temelju njegove učinkovitosti u snižavanju glukoze, minimalnog rizika od hipoglikemije, nepovećanja tjelesne težine i pristupačnosti. Često monoterapija metforminom neće biti dovoljna za održavanje ciljne razine glukoze. Kao što je predloženo, druge skupine lijekova korisne su u kombinaciji s metforminom ili kada je metformin kontraindiciran ili se ne podnosi. Odabir ostalih lijekova za snižavanje glukoze odredit će se ravnotežom između učinkovitosti u snižavanju glukoze i profila nuspojava pojedinih lijekova (61).

#### 4.13. Adherencija

Adherencija se računala prema formuli:  $\text{adherencija (\%)} = \frac{\text{broj doza koje je pacijent uzeo}}{\text{broj doza koje je trebao uzeti}} \times 100$  (75). S obzirom na izmjerenu adherenciju pacijenti su podijeljeni na dvije skupine: 1. adherentni:  $80\% < \text{adherencija} \leq 100\%$ ; 2. neadherentni:  $\text{adherencija} \leq 80\%$ . Izračunom je ustanovljeno da je 44 pacijenta bilo adherentno, dok ih je 6 okarakterizirano kao neadherentnima.

Tablica 18. Prosječne vrijednosti DTSQ rezultata prema stupnju adherencije ispitanika

	Adherentni		Neadherentni		t	df	P
	AS	SD	AS	SD			
DTSQ	31,41	4,42	29,33	3,72	1,10	48	0,279

T-testom je utvrđeno da adherentnost statistički značajno ne utječe na DTSQ rezultat ( $t=1,10$  ;  $P=0,279$ ).

Adherencija je jedan od najvažnijih ciljeva u liječenju bolesnika sa šećernom bolesti (76) i važan je aspekt kvalitete zdravstvene skrbi (77), a razina zadovoljstva liječenjem niža je kod niže adherencije i loše kontrole glikemije kao što su utvrdile neke studije (20).

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, engl. *World Health Organization*) definira adherenciju kao mjeru u kojoj ponašanje osobe, kao što su uzimanje lijekova, pridržavanje dijeta i/ili promjena stila života odgovara dogovorenim preporukama pružatelja zdravstvenih usluga. Pozitivni zdravstveni ishodi i niža smrtnost među pacijentima s dijabetesom povezani su s dobrom adherencijom u usporedbi s onima s lošijom adherencijom (76). Prema izvješću WHO-a, 50% pacijenata iz razvijenih zemalja s kroničnim bolestima ne koristi svoje lijekove po preporuci. U šećernoj bolesti tipa 2 su stope adherencije posebno problematične, općenito u rasponu od 30% do 70% (78).

Khdour i sur. su 2021. godine u istraživanju utvrdili da je više od polovice sudionika bilo adherentno. Glavni uzrok loše adherencije bilo je zaboravljanje uzimanja lijekova, stoga je većina neadherentnosti bila nenamjerna (20). Demoz i sur. su 2019. godine u vlastitoj studiji također zaključili da je zaboravljanje uzimanja lijekova (33,7%) bio najčešći razlog za lošu adherenciju (78).

Značajno viši rezultat za znanje o dijabetesu i bolja adherencija utvrđena je u onih bolesnika s nižim HbA1c. Veće znanje o dijabetesu, bolja adherencija prema korištenju lijekova i korištenje monoterapije bili su značajni prediktori dobre kontrole glikemije u multivarijantnoj analizi koju su proveli Al-Qazaz i sur. 2011. godine.

Dokazi u literaturi sugeriraju da je znanje o dijabetesu i lijekovima koji se koriste u njegovom liječenju jedan od čimbenika koji utječu na adherenciju. Također je objavljeno da je povećanje dobi bolesnika svakih 10 godina povezano s 3% smanjenjem rezultata znanja o dijabetesu. Stoga, kad god se sumnja da je adherencija prema uzimanju lijekova uzrok loše

kontrole glikemije, potrebno je procijeniti znanje pacijenata kako bi se procijenilo što pacijenti zapravo znaju o svojoj bolesti (76).

Optimalna adherencija prema uzimanju lijekova povezana je s nižim rizikom od komplikacija dijabetesa, nižim troškovima zdravstvene skrbi i nižim stopama smrtnosti (79).

Kako režimi uzimanja lijekova za pojedine pacijente postaju složeniji, rizik od mogućeg nepridržavanja terapije može se povećati.

Farmaceuti su u dobroj poziciji da pomognu u upravljanju dijabetesom i rješavanju problema povezanih s obrazovanjem i adherencijom prema uzimanju lijekova. Dvije meta-analize povezane s intervencijama koje su pružili ljekarnici izvijestile su o pozitivnim rezultatima. Jedna je otkrila da je edukacija o dijabetesu pod vodstvom ljekarnika u vezi s komplikacijama bolesti, adherencijom prema uzimanju lijekova, promjenama načina života i edukacijom o vještinama samokontrole dovela do smanjenja HbA1c od 0,75%, dok je druga otkrila da su intervencije ljekarnika poput edukacije i upravljanja lijekovima rezultirale smanjenjem HbA1c od 1%. Druga meta-analiza edukacije o samokontroli dijabetesa pod vodstvom ljekarnika pronašla je pozitivan učinak na HbA1c i sugerirala poboljšanu adherenciju prema uzimanju lijekova. Zabilježeno je da su intervencije samokontrole koje predvode farmaceuti 3 puta učinkovitije od intervencija drugih pružatelja usluga, kao što su liječnici ili medicinske sestre. Intervencije ljekarnika pokazale su da poboljšavaju adherenciju prema uzimanju lijekova, što može poboljšati pacijentovu ukupnu kontrolu dijabetesa i povezanih komorbiditeta.

Hirsch i sur. su 2021. godine također dokazali da su intervencije koje su predvodili ljekarnici, različitih modela, poboljšale HbA1c i adherenciju u bolesnika s dijabetesom. Rezultati ove studije naglašavaju pozitivan utjecaj koji farmaceuti mogu imati na poboljšanje adherencije prema uzimanju lijekova, kontrole glikemije i zadovoljstva pacijenata. Bez obzira

na samoprijavljeni status adherencije, kompleksni pacijenti s dijabetesom tipa 2 uspjeli su u prosjeku postići smanjenje HbA1c od najmanje 2% unutar 6 mjeseci, što znači da pacijenti imaju koristi od optimizacije terapije lijekovima i personaliziranog pristupa liječenju (80).

Jedna studija iz 2014. godine je izvijestila da jedan postotak povećanja adherencije, mjeren kao omjer posjedovanja lijeka, rezultira 48% smanjenom vjerojatnošću neuspjeha u postizanju odgovarajuće razine glikemije, dok druga studija iz 2003. godine procjenjuje da bi 10%-tno povećanje adherencije prema uzimanju lijekova za dijabetes smanjilo troškove korištenja zdravstvene skrbi za 8,6% u bolesnika s dijabetesom (81).

Niža dob, niži prihodi kućanstva, zaposlenost i oslabljene svakodnevne aktivnosti pojedinca mogu negativno utjecati na adherenciju prema liječenju kod pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2. Poznati čimbenici rizika za slabu adherenciju prema liječenju uključuju mlađu dob, lošu kontrolu glikemije i visoke troškove liječenja. Ostali čimbenici pokazali su različite rezultate u studijama i ispitivanim populacijama; to uključuje spol, polifarmaciju i visoko obrazovanje. Nadalje, čimbenici koji utječu na adherenciju i zadovoljstvo bolesnika mogu se razlikovati između relativno mladih i starijih bolesnika zbog njihove različite socioekonomske, fizio-psihološke i financijske situacije (34).

Korištenje više oralnih antidijabetika – potrebnih za postizanje ili održavanje ciljeva glikemijskog liječenja – povećava vjerojatnost da će pacijenti doživjeti dodatne učinke i nuspojave ili probleme podnošljivosti povezane s različitim oralnim antidijabeticima. Primjerice, sulfonilureje su povezane s debljanjem i hipoglikemijom, a pacijenti koji uzimaju bigvanidine prijavljuju negativne gastrointestinalne učinke, dok su veće stope debljanja, edema i prijeloma prijavljene s tiazolidindionima.

Pollack i sur. su 2010. godine utvrdili značajnu povezanost između broja problema s podnošljivošću lijeka, vjerojatnošću nepridržavanja terapije i smanjenog zadovoljstva

liječenjem. Svaki dodatni problem s podnošljivošću lijeka bio je povezan s 28% većom vjerojatnošću neadherentnosti prema uzimanju lijekova. Zatvor/proljev i simptomi hipoglikemije bili su značajno povezani s nižim rezultatima kvalitete života. Stoga, optimiziranjem oralne antidijabetičke terapije kako bi se poboljšala podnošljivosti terapije, može se povećati zadovoljstvo pacijenata, adherencija prema uzimanju lijekova, kvaliteta života pacijenata kao i postizanje ciljeva liječenja (82).

Neki autori smatraju da je percepcija bolesti izvor simptoma depresije među pacijentima s oba tipa dijabetesa. Pacijenti razvijaju negativna uvjerenja o svojoj sposobnosti da se nose sa simptomima i težinom komplikacija koje proizlaze iz stanja. Ove percepcije određuju liječenje i adherenciju prema liječenju, što zatim utječe na kliničke ishode.

Uvjerenja o bolesti također utječu na predanost pacijenata prema uzimanju oralnih antidijabetika ili zakazivanju pregleda. Pacijenti s obiteljskom poviješću dijabetesa vjerojatnije će biti više adherentni prema uzimanju lijekova, što ukazuje na to da imaju više znanja o dijabetesu od članova svoje obitelji i da imaju više potpore, što dovodi do veće motivacije.

Adherencija prema uzimanju lijekova slabija je u mladim odraslim osoba različitih nacionalnosti nego u starijih osoba. Dok se čini da starije osobe imaju višu razinu suradljivosti zbog socijalne i psihološke podrške, podrška obitelji je ključna i može poboljšati adherenciju podsjećajući pacijenta na njegov režim uzimanja lijekova.

Jedna studija iz 2019. godine je zaključila da je veća vjerojatnost da će stariji pacijenti biti adherentni, a to može biti zato što stariji pacijenti imaju komorbiditete i stoga imaju tendenciju da imaju veći broj lijekova u liječenju. Također neke studije su utvrdile da se pacijentice više pridržavaju uzimanja lijekova nego muški pacijenti.



He i sur. su 2017. godine utvrdili da na pridržavanje ili ustrajnost terapije inzulinom više ovisi o percepciji lijeka kod pacijenata nego o njihovom ukupnom znanju o bolesti (12, 83).

Negativna percepcija prema uređajima za injekcije može dovesti do lošije adherencije prema korištenju lijekova (83). Prethodne studije su izvijestile o povećanim preferencijama i zadovoljstvu liječenjem zajedno s poboljšanom kvalitetom života s olovkama u usporedbi s bočicom i štrcaljkom. To je u skladu s nedavnim izvješćem koje pokazuje poboljšanu kontrolu glukoze u bolesnika s dijabetesom tipa 2 uz upotrebu olovki za injekcije inzulina (74).

Studija izvedivosti koju su proveli Huang i sur. 2019. godine pokazala je da je među pacijentima s dijabetesom tipa 2 koji se ne pridržavaju uzimanja lijekova, prihvatljiva intervencija putem aplikacije pametnog telefona, koja je kod njih poboljšala svijest o pridržavanju uzimanja lijekova i smanjila prepreke za adherenciju koje sami navode. Aplikacije za pametne telefone posljednjih se godina sve više koriste kao komplementarni alat za samokontrolu dijabetesa (što uključuje kontrolu lijekova). Skupna analiza učinka aplikacija za pametne telefone na samokontrolu dijabetesa otkrila je ukupno smanjenje razine HbA1c od 0,5% (84).

Studije su pokazale da pacijenti s dijabetesom liječeni monoterapijama s vremenom doživljavaju pogoršanje kontrole glikemije. Sustavni pregled literature pronašao je dokaze koji sugeriraju da fiksna kombinirana terapija može pružiti prednosti za adherenciju prema liječenju, zadovoljstvo liječenjem i ukupne troškove liječenja. Objavljena literatura sugerira da pacijenti koji uzimaju fiksnu kombiniranu terapiju mogu imati bolju adherenciju, bolje zadovoljstvo i niže izravne medicinske troškove, u usporedbi s pacijentima sa šećernom bolešću tipa 2 koji su liječeni oralnim oblicima za svaki lijek zasebno (85).

#### 4.14. Bezreceptni preparati

Tablica 19. Prosječne vrijednosti DTSQ rezultata prema podjeli ispitanika na one koji nisu koristili i na one koji su koristili bezreceptne (OTC) preparate

	OTC		bez OTC-a		t	df	P
	AS	SD	AS	SD			
DTSQ	30,07	4,51	31,58	4,29	-1,10	48	0,276

Uzimanje bezreceptnih (OTC) preparata statistički značajno ne utječe na DTSQ rezultat prema T-testu ( $t=-1,10$  ;  $P=0,276$ ).

Korištenje dodataka prehrani i ostalih biljnih pripravaka u porastu je diljem svijeta. Taj se porast može pripisati nizu razloga kao što je nezadovoljstvo lijekovima koji su povezani s komplikacijama (86). Procjene industrije pokazuju da prodaja takvih proizvoda za sve indikacije iznosi više od 30 milijardi dolara u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), a procjene za globalnu prodaju premašuju 100 milijardi dolara. Upotreba dodataka prehrani i dalje je popularna među potrošačima, unatoč nedostatku dokaza za mnoge popularne dodatke prehrani na tržištu. Potrošači mogu koristiti dodatke prehrani u nadi da će poboljšati ili održati svoje zdravlje, kako bi ispravili nedostatak u prehrani ili više terapijski za određeno zdravstveno stanje (87).

Mnogo je razloga koji tjeraju pacijente sa šećernom bolesti tipa 2 da koriste prikladne dodatke prehrani i ostale slične preparate za kontrolu glukoze u krvi; neki od tih razloga uključuju nižu cijenu, sigurnost, manje nuspojave i veću kontrolu strategije liječenja. Povećana upotreba ovakvih preparata povezana je s povećanom učestalošću kroničnih bolesti, osobito dijabetesa tipa 2, koji se smatra globalnim javnozdravstvenim problemom povezanim sa značajnim poboljšanjem i smrtnošću te velikim opterećenjem za sustav javnog zdravstva (86).

Bolesnici s kroničnim bolestima, uključujući dijabetes, koriste dodatke prehrani i ostale slične preparate u višoj stopi od opće populacije. Mnogi ovakvi preparati imaju hipoglikemijske učinke, između ostalih učinaka relevantnih za kontrolu dijabetesa. S obzirom na potencijal da dodatno izazovu hipoglikemiju kada se koriste istodobno s konvencionalnim lijekovima, ljekarnici bi trebali biti u tijeku s trenutnim dokazima o takvim preparatima koji mogu utjecati na liječenje dijabetesa kako bi spriječili nuspojave i interakcije.

Razlozi za povećanu upotrebu ovakvih preparata od strane javnosti uključuju sve veći fokus na preventivnu zdravstvenu skrb i povećani interes za prirodne pristupe liječenju bolesti i simptoma. Pojedinci s kroničnim bolestima, uključujući dijabetes, često su okrenuti prema ovakvim preparatima, čak i višoj stopi od opće populacije kako bi upravljali svojim uvjetima (88).

Dugotrajna upotreba tradicionalnih lijekova za dijabetes može imati ozbiljne nuspojave, a dijabetičari se suočavaju s velikim financijskim teretom. Trenutnu stopu korištenja dodataka prehrani u SAD-u čini približno 52% odraslih, a broj korisnika raste s dobi, pri čemu su žene češće od muškaraca. Dugoročno gledano kao sredstvo za prevenciju i poboljšanje šećerne bolesti tipa 2, dodaci prehrani se smatraju jeftinima, sigurnima i lako dostupnima.

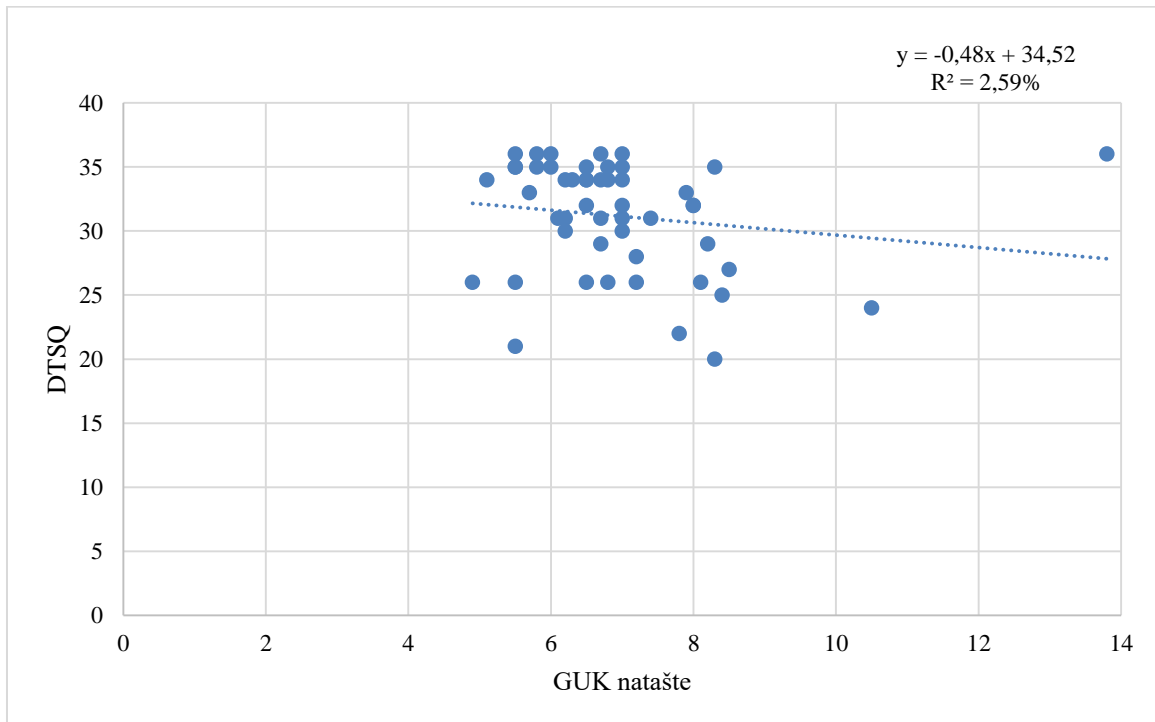
Izjave o potencijalnoj učinkovitosti dodataka prehrani u prevenciji ili kontroli šećerne bolesti tipa 2 su široko rasprostranjene i mogu se lako pronaći među izvorima koje potrošači mogu smatrati mjerodavnima. Ključno je napomenuti da su se, kao prvo, mnoge studije o sastojcima dodataka prehrani usredotočile na određene vrste spojeva ili sirovih ekstrakata i većinom nisu identificirani nikakvi specifični bioaktivni sastojci. Drugo, većina studija o dodacima prehrani su potvrđene na životinjskim modelima, ali postoji relativno nekoliko kliničkih studija. Treće, patogeneza i čimbenici dijabetesa su različiti. Nadalje, mehanizam

djelovanja komponenti dodataka prehrani je slabo shvaćen i treba ga dalje proučavati i utvrditi koliko su dodaci prehrani korisni u liječenju šećerne bolesti tipa 2 (89).

Unatoč mnogim dostupnim studijama, većini nedostaje ujednačenost u višestrukim dimenzijama, uključujući različite karakteristike sudionika, nedosljedne formulacije dodataka prehrani i doza te različita trajanja studija. Ovo, zajedno s varijacijama u kvaliteti i čistoći komercijalno dostupnih proizvoda, sprječava univerzalne preporuke za upotrebu u liječenju dijabetesa.

Korištenje dodataka prehrani kod dijabetesa i drugih kroničnih i akutnih bolesti je zabrinjavajuće, budući da su sigurnost i učinkovitost takvih proizvoda izvor golemih kontroverzi (90). U studiji Al-Eidija i sur. iz 2016. godine, većina ispitanika nije se konzultirala niti s liječnikom niti farmaceutom prije kupnje ovakve vrste preparata (86). Prilikom odabira dodataka prehrani nužno je posavjetovati pacijente o prethodno navedenim sigurnosnim problemima i pomoći im pri odabiru dodataka prehrani koji bi za njih mogli biti prikladni. Osim toga, odabir provjerenih marki dodataka prehrani potvrđuje da je proizvod u skladu s oznakom i da je proizveden u skladu s dobrom proizvođačkom praksom. Pacijente također treba obavijestiti o potencijalnom povećanju neizravnih troškova dijabetesa ako ovi dodaci prehrani zamjenjuju odobrene terapijske lijekove. Ostaje za vidjeti učinak suplementacije sa ili bez standardnih alopatskih antidijabetičkih lijekova prve i druge linije u smanjenju razine glukoze u krvi, morbiditeta i mortaliteta. Potrebne su veće ponovljive studije visoke kvalitete kako bi se opravdale ove prirodne terapije prije nego što se mogu dati preporuke za upotrebu u liječenju dijabetesa (90).

#### 4.15. Glukoza natašte



Slika 3. Korelacija između vrijednosti glukoze u krvi (GUK) natašte ispitanika i postignutih DTSQ rezultata

Povezanost između rezultata DTSQ-a i GUK (glukoze u krvi) natašte nije statistički značajna prema Pearsonovom koeficijentu korelacije ( $r=-0,161$  ;  $P=0,264$ ).

Poboljšanje zadovoljstva liječenjem koje su prijavili pacijenti u nekim studijama je koreliralo sa smanjenjem glukoze u plazmi natašte (91).

Normalna ljudska fiziologija ovisi o strogoj kontroli razine glukoze u krvi (GUK) natašte, a produljeno povećanje razine GUK-a obilježje je svih vrsta dijabetesa. Otočići gušterače održavaju razine GUK natašte unutar uskog raspona od 4–6 mmol/L lučenjem različitih hormona, osobito inzulina i glukagona, kod zdravih osoba. Smanjene razine GUK-a natašte može rezultirati hipoglikemijom gdje pacijenti pate od različitih simptoma uključujući nespretnost, probleme s govorom, zbunjenost, gubitak svijesti, napadaje ili smrt. Povećane

razine GUK-a natašte ( $>7$  mmol/L) ili hiperglikemija, općenito se smatraju dijabetesom . Još uvijek nije jasno jesu li povećane razine GUK-a natašte odgovorne za komplikacije povezane s dijabetesom, kao što su nefropatija, retinopatija, neuropatija, cerebrovaskularne, kardiovaskularne, periferne vaskularne bolesti i druge ljudske bolesti, ili su oštećenja prisutna u različitim organima ili tkivima odgovorna za oštećenje inzulinske signalizacije.

Povećane razine GUK-a natašte opće su svojstvo ljudskih bolesti, što sugerira da abnormalna signalizacija inzulinskih receptora povezana s oštećenjem tkiva ili organa može biti uzrok povišenih razina GUK-a natašte u predijabetesu ili dijabetesu tipa 2.

Budući da su glikozilacija i sialidaze-1 prisutne u svim vrstama ljudskih stanica i obje su potrebne za pravilnu signalizaciju inzulinskog receptora, općenito povećane razine GUK-a natašte u većini vrsta ljudskih bolesti mogu biti posljedica, ali ne i uzrok dijabetesa tipa 2. Stoga kontrola razine GUK-a natašte možda neće biti dovoljna u sprječavanju komplikacija povezanih s dijabetesom. Nasuprot tome, normalizacija biosinteze glikana i razine sijalične kiseline u serumu mogla bi predstavljati još dva terapijska pristupa u liječenju bolesnika s dijabetesom tipa 2 (92).

Glukoza natašte i glukoza nakon obroka doprinose određivanju HbA1c. Čini se da samokontrola glukoze kod kuće daje točniju procjenu metaboličke kontrole od jednog mjerenja glukoze u plazmi u eksperimentalnim uvjetima. Glukoza natašte mogla bi dati veći doprinos HbA1c kod pacijenata s nižim HbA1c, dok se čini da glukoza nakon obroka igra glavnu ulogu kod mršavijih osoba s dijabetesom tipa 2 (93).

#### 4.16. HbA1c

Tablica 20. Prosječne vrijednosti DTSQ rezultata prema vrijednostima glikiranog hemoglobina (HbA1c) kod ispitanika

	kontrolirano <7		1. nekontrolirano $\geq$ 7		t	df	P
	AS	SD	AS	SD			
DTSQ	32,93	3,39	28,91	4,49	3,61	48	<0,001

T-testom je utvrđeno da se HbA1c statistički značajno odražava na DTSQ, odnosno pacijenti sa kontroliranim HbA1c imaju za 4,02 boda veći rezultat DTSQ-a u odnosu na pacijente s nekontroliranim HbA1c, te je utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ( $t=3,61$  ;  $P<0,001$ ).

HbA1c se obično koristi kao zlatni standard za procjenu kontrole glikemije i klinički je pokazatelj za predviđanje dijabetičkih komplikacija. Osim toga, HbA1c <7% standard je za dobru kontrolu glikemije u većine odraslih osoba s dijabetesom tipa 2 koji preporučuje većina smjernica (11).

Poboljšanje kontrole glikemije ostaje ključni cilj za smanjenje komplikacija u bolesnika s dijabetesom. Međutim, snižavanje razine glukoze može biti izazovno, jer manje od 65% osoba s dijabetesom tipa 2 postiže optimalne ciljne vrijednosti HbA1c što se dalje smanjuje na 24% kod onih koji uzimaju inzulin. Važna prepreka za snižavanje razine glukoze je pojava hipoglikemije, potencijalno po život opasne komplikacije terapije inzulinom (94).

Razina HbA1c neovisno je pozitivno povezana sa zadovoljstvom liječenjem (95), a poboljšanje zadovoljstva liječenjem koje su prijavili pacijenti koreliralo je sa smanjenjem razine HbA1c kako su utvrdile pojedine studije (91).

Smanjenje vrijednosti glikiranog hemoglobina učinkovito smanjuje broj kardiovaskularnih događaja, ali povećava njihovu smrtnost (96). Također se pokazalo da je

depresija značajno povezana s povišenim HbA1c (97), dok su Tajima i sur. 2022. godine utvrdili da su na udio pacijenata koji su postigli ciljani HbA1c nakon 24 mjeseca značajno utjecali dob i hipertenzija (98).

Glukoza u plazmi natašte dobar je prediktor HbA1c, što potvrđuju prethodna izvješća (93).

Kontrolirana klinička ispitivanja pokazala su da smanjenje HbA1c smanjuje rizik od mikro- i makrovaskularnih komplikacija za bolesnike s dijabetesom tipa 2. Američka dijabetička udruga trenutno preporučuje razine HbA1c  $\leq 7,0\%$ , dok međunarodna dijabetička federacija i Američka udruga kliničkih endokrinologa preporučuju cilj od  $\leq 6,5\%$  na temelju dokaza da bi stroža kontrola glikemije mogla biti potrebna kako bi se spriječile makrovaskularne komplikacije. Razine HbA1c odražavaju ukupnu izloženost glikemiji tijekom posljednja 2-3 mjeseca i određuju se izloženosti glukozi u plazmi natašte i postprandijalno. Studije presjeka pokazuju da postizanje preporučenih ciljeva HbA1c od  $< 7,0$  ili  $6,5\%$  može zahtijevati specifično ciljanje postprandijalne hiperglikemije.

U skladu s ovim zaključkom su nalazi iz višestruke linearne regresijske analize koja je pokazala da je smanjenje cjelodnevne hiperglikemije otprilike dvostruko više odgovorno za smanjenje HbA1c nego smanjenje koncentracije glukoze u plazmi natašte. Stoga je kontrola hiperglikemije natašte neophodna, ali možda neće biti dovoljna za postizanje preporučenog cilja HbA1c, dok se čini da je dodatna kontrola hiperglikemije nakon obroka neophodna i dovoljna.

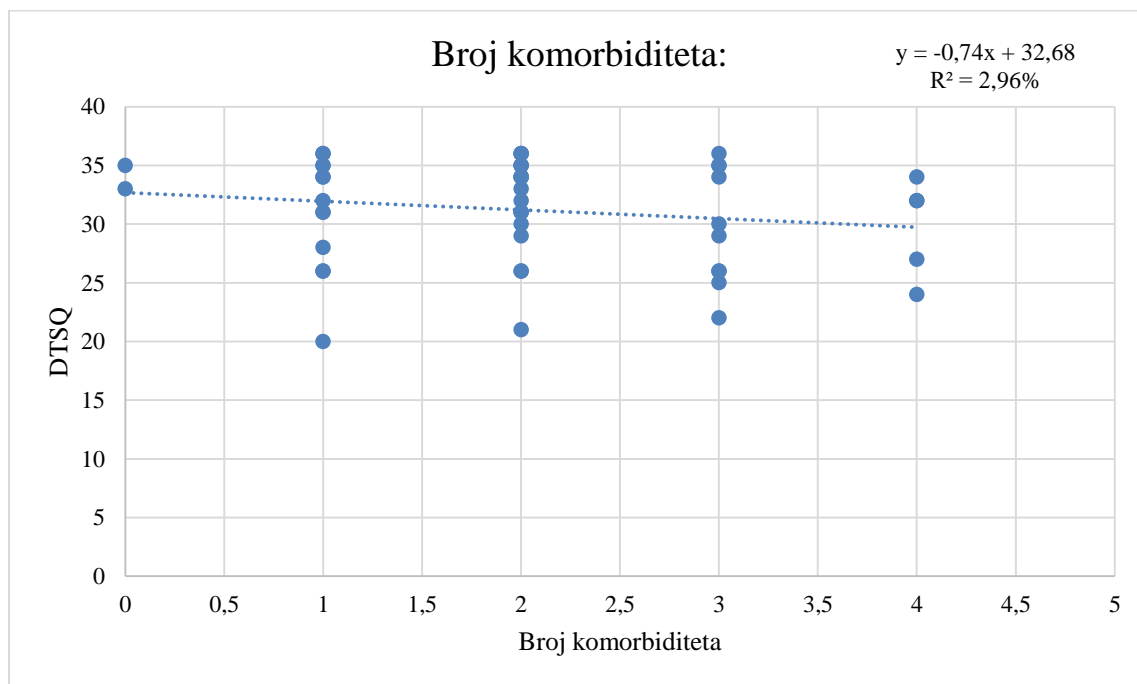
Kao što su prethodno opisali neki autori, Woerle i sur. su 2007. godine također utvrdili sve veći doprinos postprandijalne hiperglikemije glikiranom hemoglobinu s nižim razinama HbA1c. U sadašnjim studijama, na razinama HbA1c od  $6,5\%$  približno  $90\%$  HbA1c se može pripisati postprandijalnoj hiperglikemiji. S druge strane, s HbA1c iznad  $9\%$ , samo oko  $40\%$  je



bilo zbog postprandijalne hiperglikemije. Ukratko, utvrdili su da postprandijalna glikemija doprinosi HbA1c više od glikemije natašte kako se razine HbA1c smanjuju i da je kontrola postprandijalne glikemije ključna za postizanje ciljeva HbA1c <7 ili 6,5%. Nadalje, takva dobra kontrola glikemije može se postići kod inače zdravih pacijenata srednjih godina s dijabetesom tipa 2 bez popratnog povećanja tjelesne težine ili ozbiljne hipoglikemije. Stoga, ako se ciljevi HbA1c ne mogu postići unatoč optimalnoj kontroli glikemije natašte, posebnu pozornost treba posvetiti praćenju i liječenju postprandijalne hiperglikemije (99).

Na smanjenje HbA1c se može utjecati i uporabom profesionalne flash tehnologije (kao što je Libre Pro). Ajjan i sur. su 2019. godine pokazali da su bolesnici s dijabetesom tipa 2 koji su liječeni inzulinom i koji su se liječili unutar ustanova primarne i sekundarne zdravstvene zaštite, imali značajno smanjenje razine HbA1c i poboljšano zadovoljstvo liječenjem i to bez povećanja izloženosti hipoglikemiji uz korištenje ove tehnologije (94).

#### 4.17. Komorbiditeti



Slika 4. Korelacija između broja komorbiditeta ispitanika i postignutih DTSQ rezultata

Povezanost između DTSQ rezultata i broja komorbiditeta prema Pearsonovom koeficijentu korelacije nije statistički značajna ( $r=-0,17$  ;  $P=0,232$ ). Hipertenziju je imalo 43 od ukupno 50 pacijenata (86%).

Tablica 21. Prosječne vrijednosti DTSQ rezultata prema komorbiditetima koje su imali ispitanici

Komorbiditeti	n	DTSQ rezultat	
		AS	SD
neuropatija, hipertenzija	1	36,00	n/a
doživljeni moždani udar,			
hipertenzija	2	35,00	1,41
dislipidemija, astma	1	34,00	n/a
dislipidemija, bolesti srca i krvnih			
žila	1	34,00	n/a
nema	2	34,00	1,41
astma	1	32,00	n/a
doživljeni srčani udar,			
hipertenzija, dislipidemija	2	32,00	4,24
hipertenzija, dislipidemija	13	31,46	3,20
hipertenzija	10	31,30	5,48
doživljeni srčani udar,			
hipertenzija, dislipidemija, bolesti			
srca i krvnih žila	4	31,25	2,99
doživljeni moždani udar,			
hipertenzija, bolesti srca i krvnih			
žila	2	31,00	7,07
hipertenzija, dislipidemija, bolesti			
srca i krvnih žila	4	30,00	5,23
nefropatija, hipertenzija,			
dislipidemija	1	30,00	n/a
dislipidemija	2	29,50	2,12
hipertenzija, bolesti srca i krvnih			
žila	2	28,00	9,90
neuropatija, retinopatija,			
hipertenzija, dislipidemija	1	24,00	n/a
neuropatija, hipertenzija,			
dislipidemija	1	22,00	n/a

Prisutnost dodatnih kroničnih stanja ima značajan utjecaj na liječenje i upravljanje dijabetesom tipa 2 (100). Komplikacije šećerne bolesti prisutne su u približno 30% bolesnika kod kliničke dijagnoze šećerne bolesti tipa 2 (9). Hipertenzija je čest komorbiditet koji pogađa

više od 60% bolesnika s dijabetesom tipa 2, dok oko 40% bolesnika s dijabetesom također uz hipertenziju boluje i od dislipidemije, stanja koja se često susreću zajedno (59, 62) . Rizik od vaskularnih komplikacija kod hipertenzivnih bolesnika s dijabetesom tipa 2 je 66 –100% veći nego kod bilo kojeg stanja pojedinačno (62). Također je i rizik od ozbiljnih kardiovaskularnih komplikacija najmanje dvaput veći za bolesnike s dijabetesom tipa 2 nego za zdrave kontrolne skupine (101).

Naš rezultat je u skladu s prethodnim studijama. Nije pronađena povezanost između komorbiditeta i zadovoljstva, unatoč visokoj prevalenciji komorbiditeta. Moguće objašnjenje za ovaj status je da je najčešća komorbidna bolest bila hipertenzija koja bi se mogla definirati kao „tiha bolest” (97).

Nowakowska i sur. su 2020. godine utvrdili da su ljudi koji su živjeli u najsiromašnijim područjima imali  $\geq 1$  komorbiditet prisutan u vrijeme dijagnoze (72% žena; 64% muškaraca) u usporedbi s najbogatijim područjima (67% žena; 59% muškaraca). Prevalencija depresije porasla je u svim slojevima i bila je češća u najsiromašnijim područjima.

Ishodi zdravstvene skrbi povezani s dijabetesom, mogućnosti liječenja, potrebe za skrbi i povezani troškovi postaju povećani i složeniji zbog prisutnosti komorbiditeta—kroničnih stanja koja postoje uz šećernu bolest tipa 2. Zbog sličnih čimbenika rizika, kao što su pretilost, endotelna disfunkcija, vaskularna upala i dislipidemija, osobe sa šećernom bolesti tipa 2 imaju veći rizik od kardiovaskularnih komplikacija, završnog stadija bubrežne bolesti i hipertenzije. Međutim, bolesnici s ovom bolesti također imaju veći rizik od depresije, bolesti štitnjače i kronične opstruktivne bolesti pluća. Specifična kombinacija komorbiditeta u bolesnika sa šećernom bolešću utvrđeno utječe na njihovu sposobnost davanja prioriteta i

upravljanja bolešću. Pacijenti sa stanjima koja se smatraju nepovezanim s dijabetesom mogu trebati dodatnu podršku u donošenju odluka o prioritetima skrbi i aktivnostima samokontrole.

Neke analize su pokazale da kardiovaskularna stanja mogu postati manje zastupljena među osobama sa šećernom bolesti tipa 2; međutim, kliničari će morati identificirati i nositi se s rastućim teretom komorbidnih problema mentalnog zdravlja. Klaster analiza je pokazala da je veća vjerojatnost da će se određene bolesti pojaviti zajedno; međutim, specifično grupiranje ovisi o vremenu nakon dijagnoze šećerne bolesti tipa 2 (100).

Komorbidity, definiran kao pojava jednog ili više kroničnih stanja kod iste osobe s indeksom bolešću, često se javlja među pacijentima s dijabetesom. Trenutno su programi integrirane skrbi za dijabetes usredotočeni na komorbidite povezane s dijabetesom kao što su kardiovaskularne bolesti, retinopatija, nefropatija i dijabetičko stopalo. Međutim, bolesnici s dijabetesom nemaju samo komorbidity povezan s dijabetesom, već imaju i komorbidity koji nije povezan s dijabetesom, poput depresije i bolesti mišićno-koštanog sustava. Sa stalnim starenjem stanovništva zapadnih društava, ne samo da se očekuje porast broja pacijenata s dijabetesom, već i broja bolesnika s dijabetesom s komorbiditetima. To implicira da trenutni pristup pojedinačnom liječenju bolesti neće biti primjenjiv na veliki dio bolesnika s dijabetesom u budućnosti.

Komorbidity među pacijentima s dijabetesom povezan je sa značajnim posljedicama za zdravstvenu skrb i povezanim troškovima. Pokazalo se da komorbidity intenzivira korištenje zdravstvene skrbi i povećava troškove medicinske skrbi za pacijente s dijabetesom.

Nevaskularni komorbiditeti jednako su važni pokretači iskorištavanja skrbi kao i vaskularni komorbiditeti za bolesnike s dijabetesom, dok pacijenti bez komorbiditeta ne zahtijevaju mnogo skrbi. Ovi rezultati naglašavaju važnost primarne i sekundarne prevencije svih komorbiditeta u bolesnika sa šećernom bolesti, ali i činjenicu da komorbidity koji nije

povezan s dijabetesom povećava potražnju za zdravstvenom skrbi jednako kao i komorbiditet povezan s dijabetesom (102).

Jelinek i sur. su 2017. godine ustanovili da su niska eGFR u kombinaciji s trajanjem bolesti bili najznačajniji čimbenici rizika u razvoju komplikacija povezanih s dijabetesom, posebno za koronarnu arterijsku bolest, dok su dob, vrijednosti lipida i opseg struka bili značajno povezani s razvojem dijabetičke retinopatije.

Studija sugerira da bi nizak eGFR, posebno u kombinaciji s duljim trajanjem bolesti, mogao biti povezan s uočenim vaskularnim komplikacijama i mogao biti koristan prediktor za razvoj komplikacija dijabetesa. Ovo naglašava potrebu za programom probira i prevencije prema ranom, asimptomatskom prepoznavanju komorbiditeta i započinjanju liječenja, osobito kod duljeg trajanja bolesti. Stoga bi redoviti eGFR test mogao biti bitan za rano predviđanje ishoda komplikacija dijabetesa tipa 2 za nefropatiju (103).

Pearson-Stuttard i sur. su 2022. godine utvrdili da je multimorbiditet (dva ili više kroničnih stanja) čest kod osoba sa šećernom bolešću tipa 2 i raste, ali komorbiditetni profili osoba s ovom bolesti značajno variraju. Gotovo 30% bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2 imalo je tri ili više komorbiditeta pri postavljanju dijagnoze, što se deset godina kasnije povećalo na 60% bolesnika. Dva od pet najčešćih komorbiditeta pri postavljanju dijagnoze bila su više tradicionalna stanja (hipertenzija i ishemijska bolest srca), a ostala tri nisu bila (depresija, bol u leđima i osteoartritis). Prevalencija svakog od njih porasla je tijekom bolesti, pri čemu više od jednog od tri pacijenta ima bolove u leđima, a jedan od četiri ima depresiju deset godina nakon dijagnoze. Osobe s pet ili više komorbiditeta u trenutku postavljanja dijagnoze imale su veću prevalenciju svakog od 35 komorbiditeta. Hipertenzija (73%) je bila najčešći komorbiditet pri dijagnozi u ovoj skupini; slijedili su bolovi u leđima (69%), depresija (67%), astma (45%) i osteoartritis (36%). Osobe s pretilošću pri postavljanju

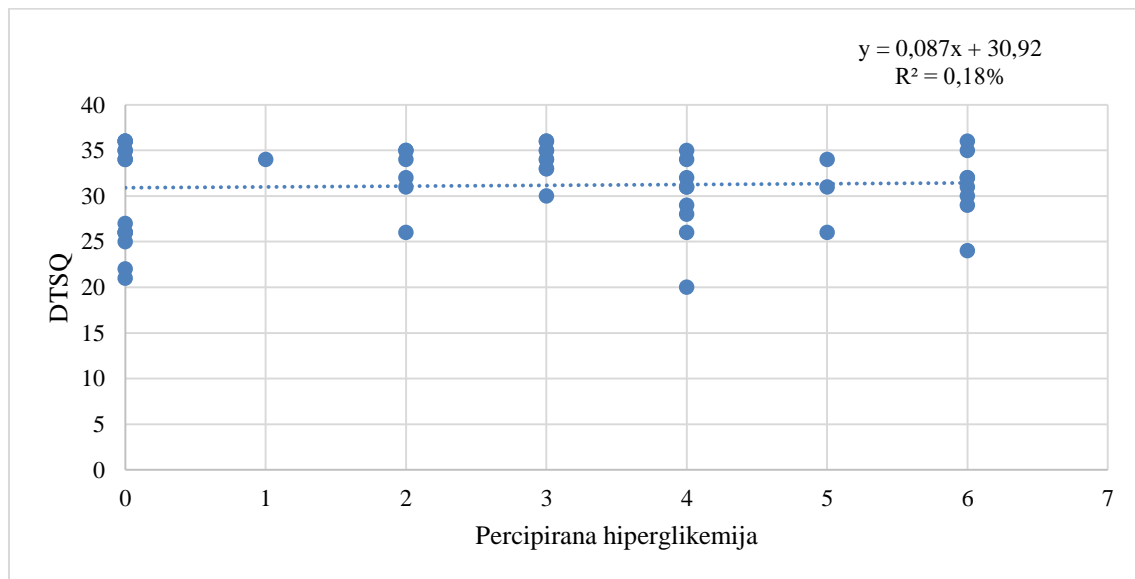
dijagnoze imale su značajno različite profile komorbiditeta od onih bez njih, a pet najčešćih komorbiditeta bilo je 50% češće u ovoj skupini.

Sve veći udio smrtnosti i nefatalnih stanja koja se mogu pripisati širim, nevaskularnim stanjima sugerira porast i diverzifikaciju multimorbiditeta kod osoba sa šećernom bolesti tipa 2. Zdravstvene potrebe osoba sa šećernom bolesti tipa 2 i drugim kroničnim stanjima vjerojatno će biti široke, složene te prožimaju fizičko i mentalno zdravlje (104).

Boels i sur. su 2017. godine utvrdili da su bolesnici s makrovaskularnim komplikacijama bili zadovoljniji svojim liječenjem u usporedbi s onima bez makrovaskularnih komplikacija. To bi moglo biti zato što su pružatelji zdravstvenih usluga pažljiviji prema pacijentima s makrovaskularna komplikacija, što može dovesti do većeg zadovoljstva liječenjem. Ovo je potkrijepljeno nalazima ranije studije, gdje su istraživači otkrili da su pacijenti s pratećim komorbiditetom povezanim s dijabetesom bili intenzivnije liječeni (95).

Komorbiditeti su česti u ovoj populaciji, a velika varijabilnost u obrascima komorbiditeta između pacijenata naglašava potrebu za individualiziranom zdravstvenom skrbi (100).

#### 4.18. Percipirana hiperglikemija



Slika 5. Korelacija rezultata percipirane hiperglikemije i DTSQ rezultata ispitanika

Povezanost između rezultata DTSQ-a i percipirane hiperglikemije nije statistički značajna prema Pearsonovom koeficijentu korelacije ( $r=0,043$  ;  $P=0,767$ ).

Pojedine studije su utvrdile obrnuti odnos između percipirane hiperglikemije i DTSQ rezultata: što je češća percipirana hiperglikemija, to je niže zadovoljstvo liječenjem (95).

Međutim, rezultati kliničkih ispitivanja pokazali su da intenzivno liječenje hiperglikemije sprječava mikrovaskularne komplikacije, ali ima mali ili nikakav učinak na incidenciju kardiovaskularnih događaja. Zapravo hiperglikemiju, treba smatrati nezavisnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika u sličnoj mjeri kao i hipoglikemiju te varijabilnost glukoze (96).

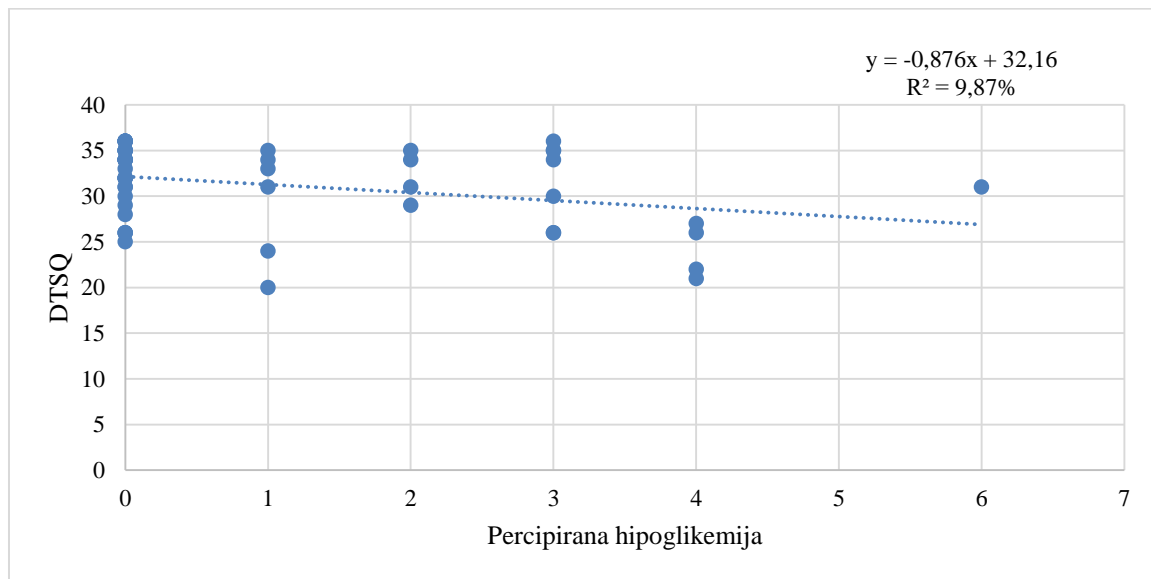
Postoje i neki dokazi da psihološki aspekti igraju ulogu u fiziološkim procesima. Na primjer, stres se dosljedno povezuje s višim razinama glukoze u krvi i kod nedijabetičara i kod dijabetičara. Štoviše, depresija i psihološki komorbiditet mogu utjecati na fiziologiju

dijabetičara. Park i sur. su 2020. godine pokazali da na razinu glukoze u krvi kod bolesnika s dijabetesom tipa 2 utječe njihova percepcija konzumacije šećera (105).

Senzibiliziranje pacijenata na komplikacije povezane s visokim razinama glukoze bez balansiranja s načinom na koji mogu izbjeći hiperglikemiju može potaknuti pacijente da prihvate hipoglikemiju kao održivu opciju za izbjegavanje visokih razina glukoze. Isto tako, kliničko iskustvo i dokazi podupiru da neki pacijenti mogu razviti ponašanje ekstremne zabrinutosti i izbjegavanja povezano s visokim razinama glukoze, što odražava ekstremni strah od hiperglikemije, što može nepovoljno utjecati na upravljanje i kontrolu dijabetesa. Zabrinutost oko visokih razina glukoze može proizaći iz raznih čimbenika uključujući: obrazovanje o dijabetesu (npr. pacijenti znaju da treba izbjegavati visoke razine glukoze, ali ne razumiju u potpunosti zašto se glukoza povećava i kako to kontrolirati), neugodne simptome povezane s visokim razinama glukoze (npr. umor, nedostatak energije i razdražljivost) i/ili zabrinutost zbog razvoja dugotrajnih komplikacija dijabetesa. Pacijenti s pretjeranom zabrinutošću zbog visokih razina glukoze u krvi mogu se ponašati ekstremnije kako bi izbjegli hiperglikemiju, uključujući ciljanje razina glukoze u krvi koje su klinički niske ili nesigurne za njih, potencijalno povećavajući rizik od čestih hipoglikemijskih epizoda i njihovih negativnih posljedica kao što su povećani rizici povezani s vožnjom. Ovi pacijenti mogu predstavljati značajan izazov za zdravstvene djelatnike jer mogu biti toliko usredotočeni na izbjegavanje visokih razina glukoze da ili ignoriraju ili podcjenjuju opasnosti povezane s čestim epizodama hipoglikemije, ponekad vjerujući da su one neophodne za dobru kontrolu glukoze. Stoga bi moglo biti korisno identificirati pacijente s ekstremnim razinama anksioznosti i ponašanja kako bi se izbjegla hiperglikemija. Zabrinutost zbog hiperglikemije može se čak izraziti kao invertirana-U funkcija, pri čemu manje od odgovarajuće zabrinutosti mogu doprinijeti povišenim razinama glukoze u krvi, dok pretjerani strah može dovesti do opasno niskih razina glukoze u krvi (106).



#### 4.19. Percipirana hipoglikemija



Slika 6. Korelacija rezultata percipirane hipoglikemije i DTSQ rezultata ispitanika

Povezanost između rezultata DTSQ-a i percipirane hipoglikemije je statistički značajna prema Pearsonovom koeficijentu korelacije ( $r=-0,31$  ;  $P=0,026$ ).

Neki pacijenti bi mogli doživjeti hipoglikemijski događaj kao nešto što je neizbježno kada se pokušava postići odgovarajuća kontrola glikemije (95).

Različiti hipoglikemijski lijekovi pokazuju različite učinke na kardiovaskularni rizik, kao što je i neutralan učinak na smrtnost od kardiovaskularnih bolesti. Ovaj paradoksalan rezultat mogao bi se objasniti čestom uporabom, u prošlosti, antihiperглиkemika koji mogu povećati rizik od hipoglikemije, varijabilnosti glikemije i povećanja tjelesne težine. Odgovarajuću kontrolu glikemije, osobito u starijih bolesnika, treba postići, kad god je to moguće, uporabom lijekova koji ne izazivaju hipoglikemiju, fluktuacije glukoze i debljanje. Zapravo, hipoglikemiju i varijabilnost glukoze treba smatrati nezavisnim čimbenicima kardiovaskularnog rizika u sličnoj mjeri kao i hiperglikemiju (96).

Prepreke u postizanju glikemijskih ciljeva i održavanju odgovarajućeg upravljanja bolešću mogu biti višestruke; balansiranje potrebe za čvrstom kontrolom glikemije uz smanjenje rizika od hipoglikemije izazvane liječenjem može biti najveći izazov. Kao što je navedeno u nedavnim smjernicama Američkog udruženja kliničkih endokrinologa i Američkog koledža za endokrinologiju, hipoglikemija može imati značajne negativne kliničke učinke u smislu morbiditeta, mortaliteta i kvalitete života te bi se trebala izbjegavati kada je to moguće.

Pojavu hipoglikemijskih epizoda često je teško dokumentirati, budući da mnogi događaji ostaju neprijavljeni ili čak neprepoznati od strane bolesnika. Jedna studija koja je koristila kontinuirano praćenje glukoze u krvi pokazuje da pacijenti doživljavaju epizode hipoglikemije koje se često ne prepoznaju. Međutim, nekoliko je studija pokazalo da znatan udio (24,5-62,9%) bolesnika s dijabetesom tipa 2 prijavljuje simptome koji su obično povezani s hipoglikemijom. Dok se pokazalo da hipoglikemija ima štetne posljedice i može rezultirati smanjenom kvalitetom života povezanom sa zdravljem i povećanjem iskorištavanja zdravstvenih resursa ili troškova među populacijama, postoji niz ograničenja u ovim studijama. Budući da mnogi slučajevi blage ili umjerene hipoglikemije prolaze neprijavljeni ili neprepoznati od strane pacijenata ili liječnika, pregledavanje dostupnih podataka temelji se na težim epizodama, onima koje zahtijevaju medicinsku skrb.

Prezentacija simptoma može uvelike varirati među pacijentima i može ovisiti o razini osjetljivosti svakog pojedinca. Rizik od hipoglikemije može zahtijevati posebne izbore u terapiji i ponovnu procjenu ciljeva terapije kako bi se smanjio utjecaj hipoglikemijskih epizoda na živote pacijenata, morbiditet i mortalitet. Smanjenje učestalosti ili ozbiljnosti hipoglikemijskih epizoda kroz individualiziranu skrb i korištenje terapija s nižim rizikom od hipoglikemije može zauzvrat poboljšati kontrolu glikemije, zadovoljstvo s liječenjem i kvalitetu života (107).

Hipoglikemija je čest problem u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i prema jednom pacijentu predstavlja „ograničavajući čimbenik u liječenju dijabetesa”, posebno za postizanje „blizu normalnih” razina glukoze. Mnogi pacijenti koji prijavljuju simptome hipoglikemije imaju smanjenu kvalitetu života bilo izravno kao rezultat uznemirujućih akutnih simptoma ili neizravno kao rezultat povećane zabrinutosti da bi se simptomi hipoglikemije mogli ponovno pojaviti ili ih spriječiti u uzimanju svojih antihiperglikemijskih lijekova u ispravnim dozama. Prema prospektivnoj studiji UKPDS (engl. *UK Prospective Diabetes Study*), pacijenti koji su prijavili češće epizode hipoglikemije također su prijavili povećanu napetost, poremećaje raspoloženja (npr. ljutnju, umor) i manje zadovoljstvo poslom. S obzirom na mogućnost da simptomi hipoglikemije uzrokuju nelagodu i umanjuju kvalitetu života, zadovoljstvo i adherenciju prema liječenju u bolesnika sa šećernom bolešću, hipoglikemija također može ugroziti ukupne ishode liječenja, uključujući kontrolu glikemije.

Prema jednoj studiji simptomi hipoglikemije bili su znatno vjerojatniji u bolesnika s poviješću makrovaskularnih komplikacija, a znatno manje s odmakom u dobi. Povećani relativni izgledi za hipoglikemiju u bolesnika s makrovaskularnim komplikacijama mogu se pripisati agresivnijem antihiperglikemijskom liječenju u takvih bolesnika. Također može biti rezultat pogoršanja funkcije  $\beta$ -stanica i glikemijske labilnosti povezane s uznapredovalom bolešću. Smanjeni izgledi za simptome hipoglikemije u starijih osoba mogu se djelomično pripisati nedovoljno prepoznavanju, što je uobičajeno u starijih bolesnika jer je klinička slika hipoglikemije često atipična (i/ili je hipoglikemija asimptomatska) u tih bolesnika. Nasuprot tome, niži rizik od simptoma hipoglikemije u starijih bolesnika također može odražavati pretjerano konzervativno liječenje od strane liječnika, koji su možda bili zabrinuti zbog insuficijencije bubrega, višestrukih istodobnih režima liječenja (polifarmacija) i/ili krhkosti ovih bolesnika.

U istraživanju koje su proveli Alvarez i sur. 2008. godine, simptomi hipoglikemije bili su česti i povezani sa značajno nižim zadovoljstvom liječenjem i nizom prepreka za adherenciju prema liječenju. Osim toga, ozbiljnost hipoglikemijskih simptoma bila je značajno povezana s nedostizanjem ciljnog HbA1c. Stoga bi učinkovito smanjenje incidencije i ozbiljnosti hipoglikemije moglo pridonijeti poboljšanju adherencije prema liječenju, zadovoljstva liječenjem, kontrole glikemije i ukupnih zdravstvenih ishoda (10).

Povoljan učinak intenzivne kontrole glikemije za smanjenje mikrovaskularnih komplikacija vrlo je aktualan u bolesnika s dijabetesom tipa 2. Međutim, odnos između intenzivne kontrole glikemije i makrovaskularnih ishoda upitan je s obzirom na nedavne studije koje sugeriraju da snižavanje vrijednosti HbA1c ispod preporučenih razina (manje od 6%) povećava rizik od hipoglikemije i ne dovodi do daljnjeg smanjenja makrovaskularnih događaja ili smrtnosti od svih uzroka u ovih pacijenata. Međutim, i niske i visoke srednje vrijednosti HbA1c povezane su s povećanom smrtnošću od svih uzroka makrovaskularnih događaja.

Mnoge antihiperглиkemijske terapije izazivaju hipoglikemiju, koju pacijenti doživljavaju kao neugodnu i ponekad može biti opasna po život. Među oralnim antihiperглиkemijskim lijekovima, sulfonilureje su posebno povezane s povećanim rizikom od hipoglikemije. Izazov je zapravo postići kontrolu glikemije u bolesnika s dijabetesom tipa 2 bez izazivanja hipoglikemije (101). Zabilježeno je da upravo pacijenti na sulfonilureji ili inzulinu imaju visoku stopu incidenata hipoglikemije (108).

Glavni zaključak u istraživanju Walz-a i sur. iz 2014. godine bio je da je simptomatska hipoglikemija, klasificirana kao umjerena ili teža, bila povezana s neadherencijom prema liječenju u bolesnika s dijabetesom tipa 2 liječenih preporučenom kombinacijom antihiperглиkemijskih lijekova metformina i sulfonilureje. Sveukupna neadherencija bila je

37%, što je u skladu s nalazima drugih studija. Međutim, u bolesnika s umjerenim ili težim simptomima hipoglikemije, više od polovice (54%) prijavilo je neadherenciju, što je dvostruko više od prosječne stope neadherencije (24,8%) u kvantitativnom pregledu istraživanja o adherenciji.

Hipoglikemija je povezana s lošijom adherencijom i većim rizikom od prekida antihiperглиkemijskog liječenja te može zakomplicirati ukupni ishod liječenja u bolesnika s dijabetesom tipa 2.

RECAP-DM (engl. *Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management*) studija, provedena u sedam europskih zemalja, pokazala je da su pacijenti s dijabetesom tipa 2 koji su imali simptome hipoglikemije prijavili više prepreka u adherenciji prema uzimanju lijekova nego pacijenti koji nisu imali simptome.

S obzirom na to da je svijest o upozoravajućim znakovima hipoglikemije kod starijih osoba oslabljena, moguće je da su stariji bolesnici imali isto toliko umjerenih ili lošijih simptoma hipoglikemije kao i mlađi bolesnici, ali ih nisu bili svjesni.

Ne smatra se da asimptomatska hipoglikemija mijenja ponašanje bolesnika. Simptomatska hipoglikemija javljala se češće u bolesnika s nižim vrijednostima HbA1c (101).

Razlike u zdravstvenoj skrbi i lokalnim ekonomskim uvjetima također mogu utjecati na pristup pacijenata obrazovanju i materijalima za praćenje glukoze u krvi, što može utjecati na bilježenje hipoglikemijskih epizoda. Ovi čimbenici, uz edukaciju pacijenata i pružanje zdravstvene skrbi, također će vjerojatno utjecati na pojavu hipoglikemije (74).

Hipoglikemija je povezana s povećanim rizikom i od demencije, a „obrambena prehrana” uslijed hipoglikemijskih epizoda može doprinijeti debljanju.

Iako se slaže da se hipoglikemijski događaj treba karakterizirati kombinacijom simptomatske epizode i mjerenja glukoze u plazmi, definiranje hipoglikemijskih događaja ostaje teško jer ne postoji konsenzus o pragu glukoze u plazmi koji bi se trebao koristiti. Za Europsku medicinsku agenciju (EMA, engl. *European Medicines Agency*), simptomatska epizoda s razinom glukoze u plazmi nižom od 54 mg/dL (3 mmol/L) može se kvalificirati kao hipoglikemijski događaj, dok za Američku agenciju za hranu i lijekove (FDA, engl. *Food and Drug Administration*) hipoglikemijski događaj je definiran kao događaj koji kombinira tipične simptome hipoglikemije i razinu glukoze u plazmi nižu od 70 mg/dL (3,9 mmol/L). Osim toga, prijavljivanje hipoglikemijskih događaja izazovno je ne samo zbog nesvjesnosti hipoglikemije već i zato što pacijenti često ne mjere svoju razinu glukoze u krvi redovito, a hipoglikemijski događaji obično se javljaju tijekom noći kada pacijent ih nije svjestan. Stoga se može zabilježiti samo mali dio stvarnih hipoglikemijskih događaja. U opservacijskim studijama primijećen je širok raspon stopa hipoglikemijskih događaja: 38% u RECAP-DM studiji u bolesnika kojima je sulfonilureja ili tiazolidindion dodan tekućoj terapiji metforminom, 63% je zabilježila internetska anketa u SAD-u u bolesnika koji uzimaju oralne antihiperглиkemijske lijekove, a između 10% i 28% u prvom desetljeću UKPDS-a u pacijenata liječenih samo dijetom i inzulinom. U randomiziranim kliničkim ispitivanjima, stope svih hipoglikemijskih događaja bile su 10% za bolesnike liječene roziglitazonom u usporedbi s 12% za bolesnike liječene metforminom i 39% za bolesnike liječene gliburidom u *A Diabetes Outcomes Progression Trial* i 28% za bolesnike liječenih pioglitazonom u usporedbi s 20% za placebo u kliničkom ispitivanju u studiji makrovaskularnih događaja. Uspostava jedne procjene incidencije hipoglikemije na temelju literature, međutim, nije izvediva zbog velike raznolikosti u definicijama hipoglikemije, vrsti studije, vrsti liječenja i karakteristikama populacije korištenim u studijama koje izvještavaju o stopama hipoglikemijskih događaja.

Drugi ključni aspekt pacijentove percepcije dijabetesa je strah od hipoglikemije, za koji se pokazalo da ima velike implikacije na liječenje bolesti (109).

#### **4.20. Metodološke poteškoće**

Zbog malog uzorka, ali i činjenice da je većina pacijenata koristila politerapiju u liječenju šećerne bolesti tipa 2, nismo mogli pojedinačno izdvojiti jedan lijek, ali čak niti lijekove u politerapiji koji značajno utječu na DTSQ rezultat. Također, kada bi se i izdvojile takve politerapijske skupine, iz njih i dalje ne bi bilo vidljivo koji lijekovi iz tih skupina najviše utječu na DTSQ rezultate zbog nejasne prirode interakcija između više lijekova u smislu postizanja većeg zadovoljstva liječenjem kod pacijenata.

#### **4.21. Ograničenje studije**

Ovo istraživanje ima neka ograničenja. Kao prvo, imamo mali broj pacijenata, posebno oni koji uz oralne hipoglikemike koriste i inzulinsku terapiju, ali i one koji uz oralne hipoglikemike i inzuline imaju još dodane GLP-1 agoniste. Budući da su svi podaci sami prijavljeni, problemi s pamćenjem i zablude nisu se mogle isključiti. Nadalje, budući da je studija bila presječna, ne može se utvrditi uzročnost, iako se može nagađati o smjeru učinaka. Za neka od naših otkrića, smjer učinka može biti u oba smjera, na primjer, za HbA1c, loša metabolička kontrola može dovesti do niskog zadovoljstva liječenjem, ali nisko zadovoljstvo liječenjem također može dovesti do loše metaboličke kontrole.

## 5. ZAKLJUČAK

Putem DTSQ upitnika nije ustanovljeno da određene vrste farmakoterapije statistički značajno rezultiraju povećanim zadovoljstvom pacijenata s obzirom na druge. Ovakvi rezultati idu u prilog individualiziranom liječenju šećerne bolesti tipa 2, a od parametara za koje je ustanovljena statistička značajnost svakako bi pri odabiru farmakoterapije trebalo pripaziti na mogućnost izazivanja hipoglikemije koja je kod naših pacijenata statistički značajno narušavala zadovoljstvo liječenjem. Vrijednost glikiranog hemoglobina osim pokazatelja kontrole glikemije, može poslužiti kao i parametar koji sugerira zadovoljstvo farmakoterapijom. S obzirom na duljinu trajanja dijabetesa, trebalo bi se više posvetiti pacijentima u eventualnoj modifikaciji farmakoterapije ili liječenju popratnih komorbiditeta kako se s vremenom ne bi narušavalo zadovoljstvo liječenjem.



## 6. LITERATURA

1. Nicolucci A, Cucinotta D, Squatrito S i sur. Clinical and socio-economic correlates of quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(1):45-53.
2. Saisho Y. Use of Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire in Diabetes Care: Importance of Patient-Reported Outcomes. *Int J Environ Res Public Health* 2018;15(5):947.
3. DePablos-Velasco P, Salguero-Chaves E, Mata-Poyo J, DeRivas-Otero B, García-Sánchez R, Viguera-Ester P. Quality of life and satisfaction with treatment in subjects with type 2 diabetes: Results in Spain of the PANORAMA study. *Endocrinol Nutr* 2014;61(1):18-26.
4. Biderman A, Noff E, Harris SB, Friedman N, Levy A. Treatment satisfaction of diabetic patients: what are the contributing factors? *Fam Pract* 2009;26(2):102-108.
5. Abu Sheikh B, Arabiat DH, Holmes SL i sur. Correlates of treatment satisfaction and well-being among patients with type II diabetes. *Int Nurs Rev* 2017;65(1):114-121.
6. Al-Byati AI, Farhood HF, Wtw MA. Quality of Life and Diet Satisfaction in Type II Diabetes. *Food Sci Qual Manag* 2014;25:18-35.
7. Saglam ZA, Saler T, Köse Ş. Association between Smoking and the Switching to Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Patients. *Int J Diabetes Clin Res* 2022;9(1):154.
8. Bakar ZA, Fahrni ML, Khan TM. Patient satisfaction and medication adherence assessment amongst patients at the diabetes medication therapy adherence clinic. *Diabetes Metab Syndr* 2016;10(2):139-143.

9. Al-Attaby AKT, Al-Lami MQD. Effects of Duration and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus on Diabetic Related Parameters, Adipocytokines and Calcium Regulating Hormones. *Iraqi J Sci* 2019;60(11):2353-2361.
10. Alvarez Guisasola F, Tofé Povedano S, Krishnarajah G, Lyu R, Mavros P, Yin D. Hypoglycaemic symptoms, treatment satisfaction, adherence and their associations with glycaemic goal in patients with type 2 diabetes mellitus: findings from the Real-Life Effectiveness and Care Patterns of Diabetes Management (RECAP-DM) Study. *Diabetes Obes Metab* 2008;10(1):25-32.
11. Yu Y, Xie K, Lou Q i sur. The clinical characteristics of Chinese elderly patients with different durations of type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:904347.
12. Alharbi S, Alhofaian A, Alaamri MM. Illness Perception and Medication Adherence among Adult Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Scoping Review. *Clin Pract* 2023;13(1):71-83.
13. Dijabetes. 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/> . Pristupljeno 30. travnja 2023.
14. Bener A, Al-Hamaq AO, Yousafzai MT, Abdul-Ghani M. Relationship between patient satisfactions with diabetes care and treatment. *Niger J Clin Pract* 2014;17(2):218-225.
15. Bradley C, Gamsu DS. Guidelines for Encouraging Psychological Well-being: Report of a Working Group of the World Health Organization Regional Office for Europe and International Diabetes Federation European Region St Vincent Declaration Action Programme for Diabetes. *Diabet Med* 1994;11(5):510-516.

16. Wredling R, Stålhammar J, Adamson U, Berne C, Larsson Y, Ostman J. Well-being and treatment satisfaction in adults with diabetes: a Swedish population-based study. *Qual Life Res* 1995;4(6):515-522.
17. Bradley C, Plowright R, Stewart J, Valentine J, Witthaus E. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire change version (DTSQc) evaluated in insulin glargine trials shows greater responsiveness to improvements than the original DTSQ. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5(1):57.
18. DTSQ – Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire. Dostupno na: <https://healthpsychologyresearch.com/guidelines/dtsq-diabetes-treatment-satisfaction-questionnaire/> . Pristupljeno 30. travnja 2023.
19. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, status and change versions (DTSQs and DTSQc). Dostupno na: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/diabetes-treatment-satisfaction-questionnaire-status-and-change-versions> . Pristupljeno 30. travnja 2023.
20. Khdour M, Awadallah HB, Al-Hamed DH. Assessment of treatment satisfaction and adherence amongst diabetic patients in governmental primary care clinic of Ramallah, West-Bank. *Hosp Pract* 2021;49(1):27-33.
21. Dalal J, Williams JS, Walker RJ, Campbell JA, Davis KS, Egede LE. Association Between Dissatisfaction With Care and Diabetes Self-Care Behaviors, Glycemic Management, and Quality of Life of Adults With Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Educ* 2020;46(4):370-377.
22. Khdour MR, Awadallah HB, Al-Hamed DH. Treatment Satisfaction and Quality of Life among Type 2 Diabetes Patients: A Cross-Sectional Study in West Bank, Palestine. *J Diabetes Res* 2020;2020:1-8.

23. Undén AL, Elofsson S, Andréasson A, Hillered E, Eriksson I, Brismar K. Gender differences in self-rated health, quality of life, quality of care, and metabolic control in patients with diabetes. *Gend Med* 2008;5(2):162-180.
24. Palarino JV, Boardman JD, Rogers RG. Cognition and Diabetes: Examining Sex Differences Using a Longitudinal Sample of Older Adults. *Res Aging* 2023;45(2):161-172.
25. Kacerovsky-Bielesz G, Lienhardt S, Hagenhofer M i sur. Sex-related psychological effects on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2009;52(5):781-788.
26. Petterson T, Lee P, Hollis S, Young B, Newton P, Dornan T. Well-being and treatment satisfaction in older people with diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(6):930-935.
27. Meneilly GS, Knip A, Miller DB, Sherifali D, Tessier D, Zahedi A. Diabetes in Older People. *Can J Diabetes* 2018;42(1):S283-S295.
28. Noor SZ, Lua PL, Nik MM. Body weight satisfaction: association with weight control practices among type 2 diabetic patients. *Malays J Nutr* 2011;17(1):55-66.
29. Marrett E, Stargardt T, Mavros P, Alexander CM. Patient-reported outcomes in a survey of patients treated with oral antihyperglycaemic medications: associations with hypoglycaemia and weight gain. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(12):1138-1144.
30. McAdam-Marx C, Bellows BK, Unni S i sur. Impact of adherence and weight loss on glycemic control in patients with type 2 diabetes: cohort analyses of integrated medical record, pharmacy claims, and patient-reported data. *J Manag Care Spec Pharm* 2014;20(7):691-700.

31. Janssen EM, Longo DR, Bardsley JK, Bridges JFP. Education and patient preferences for treating type 2 diabetes: a stratified discrete-choice experiment. *Patient Prefer Adherence* 2017;11:1729-1736.
32. Gorry A, Gorry D, Slavov SN. Does retirement improve health and life satisfaction? *Health Econ* 2018;27(12):2067-2086.
33. Ikar N, Sommer S, Schmidt M i sur. Unemployed individuals contact GPs more frequently but report lower satisfaction: results of the population-based DEGS1 and the GPCare-1 patient survey. *Sci Rep* 2022;12(1):6670.
34. Suzuki R, Saita S, Nishigaki N i sur. Factors Associated With Treatment Adherence and Satisfaction in Type 2 Diabetes Management in Japan: Results From a Web-Based Questionnaire Survey. *Diabetes Ther* 2021;12(9):2343-2358.
35. Dadgari A, Mazloom N, Heidari Firouz Abadi MR, Bagheri I. The Relationship Between Marital Satisfaction and Compatibility With Type 2 Diabetes. *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2015;9(4):e3105.
36. Trief PM, Himes CL, Orendorff R, Weinstock RS. The marital relationship and psychosocial adaptation and glycemic control of individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(8):1384-1389.
37. Sbarra DA. Divorce and health: current trends and future directions. *Psychosom Med* 2015;77(3):227-236.
38. Campagna D, Alamo A, Di Pino A i sur. Smoking and diabetes: dangerous liaisons and confusing relationships. *Diabetol Metab Syndr* 2019;11(1):85.

39. Maddatu J, Anderson-Baucum E, Evans-Molina C. Smoking and the Risk of Type 2 Diabetes. *Transl Res* 2017;184:101-107.
40. Chang SA. Smoking and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab J* 2012;36(6):399-403.
41. Shahab L, West R. Do ex-smokers report feeling happier following cessation? Evidence from a cross-sectional survey. *Nicotine Tob Res* 2009;11(5):553-557.
42. Peng K, Chen G, Liu C i sur. Association between smoking and glycemic control in diabetic patients: Results from the Risk Evaluation of cAncers in Chinese diabeTic Individuals: A IONgitudinal (REACTION) study. *J Diabetes* 2018;10(5):408-418.
43. Choi JW, Han E, Kim TH. Association of smoking cessation after new-onset type 2 diabetes with overall and cause-specific mortality among Korean men: a nationwide population-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8(1):e001249.
44. Persson LG, Hjalmarson A. Smoking cessation in patients with diabetes mellitus: results from a controlled study of an intervention programme in primary healthcare in Sweden. *Scand J Prim Health Care* 2006;24(2):75-80.
45. Ahlgren SS, Shultz JA, Massey LK, Hicks BC, Wysham C. Development of a preliminary diabetes dietary satisfaction and outcomes measure for patients with type 2 diabetes. *Qual Life Res* 2004;13(4):819-832.
46. Alcubierre N, Martinez-Alonso M, Valls J i sur. Relationship of the adherence to the Mediterranean diet with health-related quality of life and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes mellitus: a post-hoc analysis of a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 2016;14:69.

47. Sato E, Suzukamo Y, Miyashita M, Kazuma K. Development of a diabetes diet-related quality-of-life scale. *Diabetes Care* 2004;27(6):1271-1275.
48. Schafer RG, Bohannon B, Franz MJ i sur. Diabetes Nutrition Recommendations for Health Care Institutions. *Diabetes Care* 2004;27(1):S55-S57.
49. Berumen J, Orozco L, Betancourt-Cravioto M i sur. Influence of obesity, parental history of diabetes, and genes in type 2 diabetes: A case-control study. *Sci Rep* 2019;9(1):2748.
50. Gupta S, Wang Z. Treatment satisfaction with different weight loss methods among respondents with obesity. *Clin Obes* 2016;6(2):161-170.
51. Vela AM, Palmer B, Gil-Rivas V, Cachelin F. The Role of Disordered Eating in Type 2 Diabetes: A Pilot Study. *Am J Lifestyle Med* 2021;17(1):131-139.
52. Granado-Casas M, Martin M, Martínez-Alonso M i sur. The Mediterranean Diet is Associated with an Improved Quality of Life in Adults with Type 1 Diabetes. *Nutrients* 2020;12(1):131.
53. Guicciardi M, Lecis R, Anziani C i sur. Type 2 diabetes mellitus, physical activity, exercise self-efficacy, and body satisfaction. An application of the transtheoretical model in older adults. *Health Psychol Behav Med* 2014;2(1):748-758.
54. Zhang F, Huang L, Peng L. The Degree of Influence of Daily Physical Activity on Quality of Life in Type 2 Diabetics. *Front Psychol* 2020;11:1292.
55. Miller ST, Marolen K. Physical activity-related experiences, counseling expectations, personal responsibility, and altruism among urban African American women with type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2012;38(2):229-235.

56. Zhu Y, Cheng K, Wang H i sur. Exercise Adherence and Compliance and Its Related Factors Among Elderly Patients with Type 2 Diabetes in China: A Cross-Sectional Study. *Patient Prefer Adherence* 2022;16:3329-3339.
57. Hamasaki H. Daily physical activity and type 2 diabetes: A review. *World J Diabetes* 2016;7(12):243-251.
58. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE i sur. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39(11):2065-2079.
59. AlSlail FY, Akil YA. Treatment Patterns, Effectiveness, and Satisfaction Among Patients with Type 2 Diabetes Treated with Insulin in Saudi Arabia: Results of the RIMODIS Study. *Diabetes Ther* 2021;12(7):1965-1978.
60. Eshete A, Mohammed S, Shine S, Eshetie Y, Assefa Y, Tadesse N. Effect of physical activity promotion program on adherence to physical exercise among patients with type II diabetes in North Shoa Zone Amhara region: a quasi-experimental study. *BMC Public Health* 2023;23:709.
61. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS i sur. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022;45(11):2753-2786.
62. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B i sur. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement. *Diabetes Care* 2010;33(12):e147-e167.



63. Murano I, Asakawa Y, Mizukami M, Takihara J, Shimizu K, Imai T. Factors increasing physical activity levels in diabetes mellitus: a survey of patients after an inpatient diabetes education program. *J Phys Ther Sci* 2014;26(5):695-699.
64. Wooldridge JS, Ranby KW, Roberts S, Huebschmann AG. A Couples-Based Approach for Increasing Physical Activity Among Adults With Type 2 Diabetes: A Pilot Feasibility Randomized Controlled Trial. *Diabetes Educ* 2019;45(6):629-641.
65. Connelly J, Kirk A, Masthoff J, MacRury S. The use of technology to promote physical activity in Type 2 diabetes management: a systematic review. *Diabet Med* 2013;30(12):1420-1432.
66. Ida S, Kaneko R, Imataka K i sur. Effects of Flash Glucose Monitoring on Dietary Variety, Physical Activity, and Self-Care Behaviors in Patients with Diabetes. *J Diabetes Res* 2020;2020:1-7.
67. Ghouse J, Isaksen JL, Skov MW i sur. Effect of diabetes duration on the relationship between glycaemic control and risk of death in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(2):231-242.
68. Zoungas S, Woodward M, Li Q 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(12):2465-2474.
69. Manao IL, Hutami HT, Rahmi FL, Saubig AN. THE ASSOCIATION OF DIABETES DURATION WITH THE SEVERITY OF DIABETIC RETINOPATHY. *Jurnal Kedokteran Diponegoro (Diponegoro Medical Journal)* 2021;10(1):64-68.

70. Diallo A, Carlos-Bolumbu M, Galtier F. Age, sex, race, BMI, and duration of diabetes differences in cardiovascular outcomes with glucose lowering drugs in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2022;54:101697.
71. Wongdee K, Krishnamra N, Charoenphandhu N. Derangement of calcium metabolism in diabetes mellitus: negative outcome from the synergy between impaired bone turnover and intestinal calcium absorption. *J Physiol Sci* 2017;67(1):71-81.
72. Benjamin BK, Qiu C, Han Z i sur. The Association between Type-2 Diabetes Duration and Major Adverse Cardiac Events after Percutaneous Coronary Intervention. *J Diabetes Res* 2021;2021:1-9.
73. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551568/> . Pristupljeno 25. travnja 2023.
74. Berlanda G, Telo GH, Krug BC i sur. Hypoglycemia frequency and treatment satisfaction in patients receiving insulin analogues for treatment of type 1 diabetes mellitus. *Arch Endocrinol Metab* 2021;65(2):164-171.
75. Al-Rashed SA, Wright DJ, Roebuck N, Sunter W, Chrystyn H. The value of inpatient pharmaceutical counselling to elderly patients prior to discharge. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54(6):657-664.
76. Al-Qazaz HK, Sulaiman SA, Hassali MA i sur. Diabetes knowledge, medication adherence and glycemic control among patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pharm* 2011;33(6):1028-1035.
77. Zhou Z, Huang Z, Chen B, Zheng C, Chen W. Association between the Medication Adherence and Treatment Satisfaction among Patients with Type 2 Diabetes in Guangdong Province, China. *Advances in Intelligent Systems Research* 2019;165:253-257.

78. Demoz GT, Berha AB, Alebachew Woldu M, Yifter H, Shibeshi W, Engidawork E. Drug therapy problems, medication adherence and treatment satisfaction among diabetic patients on follow-up care at Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *PLoS One* 2019;14(10):e0222985.
79. Teng CL, Chan CW, Wong PS. Medication Adherence of Persons with Type 2 Diabetes in Malaysia: A Scoping Review and Meta-Analysis. *J ASEAN Fed Endocr Soc* 2022;37(1):75-82.
80. Hirsch JD, Kong N, Nguyen KT i sur. Improved Patient-Reported Medication Adherence, Patient Satisfaction, and Glycemic Control in a Collaborative Care Pharmacist-Led Diabetes "Tune-Up" Clinic. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(17):9242.
81. Milky G, Thomas J 3rd. Shared decision making, satisfaction with care and medication adherence among patients with diabetes. *Patient Educ Couns* 2020;103(3):661-669.
82. Pollack MF, Purayidathil FW, Bolge SC, Williams SA. Patient-reported tolerability issues with oral antidiabetic agents: Associations with adherence; treatment satisfaction and health-related quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87(2):204-210.
83. He X, Chen L, Wang K, Wu H, Wu J. Insulin adherence and persistence among Chinese patients with type 2 diabetes: a retrospective database analysis. *Patient Prefer Adherence* 2017;11:237-245.
84. Huang Z, Tan E, Lum E, Sloat P, Boehm BO, Car J. A Smartphone App to Improve Medication Adherence in Patients With Type 2 Diabetes in Asia: Feasibility Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019;7(9):e14914.

85. Hutchins V, Zhang B, Fleurence RL, Krishnarajah G, Graham J. A systematic review of adherence, treatment satisfaction and costs, in fixed-dose combination regimens in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2011;27(6):1157-1168.
86. Al-Eidi S, Tayel S, Al-Slail F i sur. Knowledge, attitude and practice of patients with type 2 diabetes mellitus towards complementary and alternative medicine. *J Integr Med* 2016;14(3):187-196.
87. Hannon BA, Fairfield WD, Adams B, Kyle T, Crow M, Thomas DM. Use and abuse of dietary supplements in persons with diabetes. *Nutr Diabetes* 2020;10(1):14.
88. Necyk C, Zubach-Cassano L. Natural Health Products and Diabetes: A Practical Review. *Can J Diabetes* 2017;41(6):642-647.
89. Meng X, Li Q, Shi R, Chang J, Chang H, Li M. Food supplements could be an effective improvement of diabetes mellitus: a review. *Journal of Future Foods* 2021;1(1):67-81.
90. Yilmaz Z, Piracha F, Anderson L, Mazzola N. Supplements for Diabetes Mellitus: A Review of the Literature. *J Pharm Pract* 2017;30(6):631-638.
91. Polonsky W, Traylor L, Wei W i sur. More satisfied, but why? A pooled patient-level analysis of treatment satisfaction following the initiation of insulin glargine vs. comparators in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(3):255-261.
92. Zhang Q, Zhao G, Yang N, Zhang L. Fasting blood glucose levels in patients with different types of diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2019;162:277-292.

93. Monami M, Lamanna C, Lambertucci L i sur. Fasting and post-prandial glycemia and their correlation with glycated hemoglobin in Type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2006;29(7):619-624.
94. Ajjan RA, Jackson N, Thomson SA. Reduction in HbA1c using professional flash glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes patients managed in primary and secondary care settings: A pilot, multicentre, randomised controlled trial. *Diab Vasc Dis Res* 2019;16(4):385-395.
95. Boels AM, Vos RC, Hermans TGT i sur. What determines treatment satisfaction of patients with type 2 diabetes on insulin therapy? An observational study in eight European countries. *BMJ Open* 2017;7(7):e016180.
96. Monami M, Aleffi S. Hyperglycemia, hypoglycemia and glycemic variability in the elderly: a fatal triad? *Monaldi Arch Chest Dis* 2016;84(1-2):726.
97. Ozder A, Sekeroglu M, Eker HH. Quality of life and satisfaction with treatment in subjects with type 2 diabetes: results from primary health care in Turkey. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(12):5715-5722.
98. Tajima A, Tobe K, Eiki JI i sur. Treatment patterns and satisfaction in patients with type 2 diabetes newly initiating oral monotherapy with antidiabetic drugs in Japan: results from the prospective Real-world Observational Study on Patient Outcomes in Diabetes (RESPOND). *BMJ Open Diabetes Res Care* 2022;10(6):e003032.
99. Woerle HJ, Neumann C, Zschau S i sur. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes: Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA1c levels. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77(2):280-285.

100. Nowakowska M, Zghebi SS, Ashcroft DM i sur. The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort. *BMC Med* 2019;17(1):145.
101. Walz L, Pettersson B, Rosenqvist U, Deleskog A, Journath G, Wändell P. Impact of symptomatic hypoglycemia on medication adherence, patient satisfaction with treatment, and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Patient Prefer Adherence* 2014;8:593-601.
102. Struijs JN, Baan CA, Schellevis FG, Westert GP, van den Bos GA. Comorbidity in patients with diabetes mellitus: impact on medical health care utilization. *BMC Health Serv Res* 2006;6(1):84.
103. Jelinek HF, Osman WM, Khandoker AH i sur. Clinical profiles, comorbidities and complications of type 2 diabetes mellitus in patients from United Arab Emirates. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5(1):e000427.
104. Pearson-Stuttard J, Holloway S, Polya R i sur. Variations in comorbidity burden in people with type 2 diabetes over disease duration: A population-based analysis of real world evidence. *EClinicalMedicine* 2022;52:101584.
105. Park C, Pagnini F, Langer E. Glucose metabolism responds to perceived sugar intake more than actual sugar intake. *Sci Rep* 2020;10(1):15633.
106. Singh H, Gonder-Frederick L, Schmidt K i sur. Assessing hyperglycemia avoidance in people with Type 1 diabetes. *Diabetes Management* 2014;4(3):263-271.
107. Williams SA, Pollack MF, Dibonaventura M. Effects of hypoglycemia on health-related quality of life, treatment satisfaction and healthcare resource utilization in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;91(3):363-370.

108. Mita T, Katakami N, Takahara M i sur. Changes in Treatment Satisfaction Over 3 Years in Patients With Type 2 Diabetes After Initiating Second-line Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107(9):2424-2432.

109. Gilet H, Gruenberger JB, Bader G, Viala-Danten M. Demonstrating the Burden of Hypoglycemia on Patients' Quality of Life in Diabetes Clinical Trials: Measurement Considerations for Hypoglycemia. *Value Health* 2012;15(8):1036-1041.

## 7. PRILOZI

### Prilog 1. Informirani pristanak

#### INFORMIRANI PRISTANAK

**NAZIV ISPITIVANJA:** Procjena zadovoljstva bolesnika načinom liječenja šećerne bolesti tipa 2

**ISPITIVAČ:** Dario Šimičić, mag.pharm.

**ADRESA PROVOĐENJA ISPITIVANJA:** Gradska ljekarna Zagreb, Kralja Držislava 6, Zagreb (sve ljekarničke jedinice)

#### 1. UVOD

Cilj ovog informiranog pristanka je upoznavanje ispitanika sa svrhom i načinom sudjelovanja u ispitivanju. Nakon upoznavanja s detaljima ispitivanja ispitanik daje pristanak za sudjelovanje u ispitivanju što potvrđuje svojim potpisom. Posebno je važno naglasiti da ispitanik može odbiti sudjelovanje u ispitivanju u bilo kojem trenutku. Ispitivač je obavezan odgovoriti na sva ispitanikova pitanja koja su povezana s ispitivanjem.

Vaše sudjelovanje u ispitivanju treba se temeljiti na jasnom razumijevanju ciljeva ispitivanja i načina i postupaka za njegovo provođenje te mogućih koristi ili rizika za Vas kao ispitanika. Stoga Vas molimo da, prije donošenja odluke, pažljivo pročitate i proučite ovaj informirani pristanak, a ako naiđete na bilo kakve nejasnoće ili nepoznate riječi i izraze da o tome pitate ispitivače u ispitivanju koji su dužni odgovoriti Vam na svako pitanje u vezi s tim.

#### 2. TIP ISPITIVANJA: presječno

#### 3. OPIS KLJUČNOG PROBLEMA I HIPOTEZE ISPITIVANJA

Odnos između stanja bolesti, karakteristika bolesnika i zadovoljstva liječenjem nije u potpunosti utvrđen. Postoje nedosljedni podaci u odnosu između zadovoljstva bolesnika liječenjem i karakteristika bolesti. Iz ove perspektive, odnos između socio-demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata te zadovoljstva s liječenjem šećerne bolesti (dijabetesa) tipa 2 ostaje nejasan.

Ovo istraživanje provest će se u Gradskoj ljekarni Zagreb na uzorku od 50 ispitanika. Uključujući kriteriji za sudjelovanje u istraživanju su životna dob od 18 i više godina, dijagnosticiran dijabetes tipa 2 unazad najmanje 3 mjeseca i potpisani informirani pristanak.



Za prikupljanje podataka koristiti će se anketni upitnik koji se sastoji od 2 dijela. Prvi dio anketnog upitnika postavlja pitanja u svezi Vaših fizičkih karakteristika, stupnju obrazovanja, bračnom i radnom statusu, navikama te dijabetesu i njemu pridruženim bolestima. Drugi dio je Upitnik o zadovoljstvu s liječenjem šećerne bolesi (DTSQ, prema engl. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire).

#### **4. CILJ I SVRHA ISPITIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je utvrditi zadovoljstvo pacijenata s njihovom farmakoterapijom koju koriste za liječenje dijabetesa tipa 2.

#### **5. ULOGA VAS KAO ISPITANIKA U ISPITIVANJA**

S obzirom da dijabetes tipa 2 predstavlja veliko zdravstveno i ekonomsko opterećenje, Vaša uloga u ovom istraživanju je od velike pomoći. Vi ćete kao ispitanik svojim informacijama omogućiti bolje sagledavanje kako različiti čimbenici utječu na Vaše zadovoljstvo u liječenju šećerne bolesti tipa 2 te tako doprinijeti kvalitetnijoj ljekarničkoj skrbi i intervencijama za optimizaciju terapije, poboljšanje kvalitete života pacijenata te za izbjegavanje ili minimiziranje vaskularnih komplikacija dijabetesa.

#### **Napomena**

Svaki ispitanik koji bude uključen u ispitivanje ispitivačima će dati svoj kontakt (telefon i/ili e-mail te adresu stanovanja) kako bi ga mogli kontaktirati u slučaju potrebe. Ispitivači se obvezuju da prikupljene osobne podatke neće koristiti za drugu namjenu.

#### **6. KOJE SU ZA VAS MOGUĆE PREDNOSTI I KORISTI OD SUDJELOVANJA U ISPITIVANJU?**

Vi kao ispitanik nećete imati izravne koristi od navedenog ispitivanja budući da ono ne uključuje nove dijagnostičke ili terapijske postupke. Moguće koristi od sudjelovanja u ispitivanju uključuju kontinuirani nadzor od strane multidisciplinarnog tima (farmaceuta, medicinskih biokemičara, liječnika i istraživača, mogućnost dodatnog savjetovanja), čime će Vam se osigurati detaljan i sveobuhvatan uvid u zdravstveni status i eventualni tijek bolesti. Vaše sudjelovanje u ispitivanju može pomoći boljem razumijevanju zadovoljstva s liječenjem šećerne bolesti tipa 2 u ovisnosti o različitim karakteristikama bolesnika te vrsti farmakoterapije koja se koristi za liječenje.

#### **7. KOJI SU ZA VAS MOGUĆI RIZICI SUDJELOVANJA U ISPITIVANJU?**

Vi kao ispitanik nećete imati nikakve rizike u ovom ispitivanju.

## **8. MOŽETE LI ODBITI SUDJELOVATI U ISPITIVANJU?**

Vaše sudjelovanje u ovom ispitivanju u cijelosti je dobrovoljno. Slobodni ste odbiti sudjelovati u ispitivanju te u svakom trenutku možete napustiti ispitivanje bez ikakvih posljedica ili gubitka medicinske skrbi. Vaša odluka da se povučete iz ispitivanja neće utjecati na Vašu buduću medicinsku skrb. Ispitivač može prekinuti Vaše sudjelovanje u ispitivanju ako je uvjeren da je to u Vašem najboljem interesu ili ako se ne pridržavate uputa medicinskih djelatnika. Jamčimo da će Vaša medicinska dokumentacija ostati strogo povjerljiva, a Vaš identitet zaštićen.

## **9. POVJERLJIVOST I PRAVO UVIDA U DOKUMENTACIJU**

Svi Vaši osobni podaci bit će pohranjeni i obrađivani u elektroničkom obliku, a ispitivač i njegovi suradnici su dužni u potpunosti poštivati propisane postupke za zaštitu osobnih podataka. U naše baze podataka Vi ćete biti uneseni prema inicijalima imena i prezimena i posebnog koda. Vašu medicinsku dokumentaciju će pregledavati samo ispitivač i njegovi suradnici, a Vaše ime nikada neće biti otkriveno trećim osobama. Pristup Vašoj dokumentaciji mogu imati i predstavnici etičkog povjerenstva u ustanovi u kojoj se provodi ispitivanje te predstavnici Povjerenstva za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, koje je odgovorno za odobravanje i nadzor nad provođenjem ovog ispitivanja.

## **10. ZA ŠTO ĆE SE KORISTITI PODACI DOBIVENI U OVOM ZNANSTVENOM ISPITIVANJU?**

Podaci dobiveni u ovom znanstvenom ispitivanju mogu biti korisni u biomedicinskoj praksi (farmacija, medicina), ali i u svrhu daljnjeg razvoja i unapređenja znanosti i terapijskih pristupa. Stoga se očekuje da se ti podaci objave u odgovarajućim znanstvenim časopisima i publikacijama. Pri tome će Vaše sudjelovanje u ispitivanju ostati u potpunosti anonimno i identitet zaštićen.

## **11. TKO ORGANIZIRA I FINANCIRA OVO ISPITIVANJE?**

Ovo ispitivanje financira Dario Šimičić, magistar farmacije, a organizira ga Gradska ljekarna Zagreb.

## **12. TKO JE ODOBRILO OVO ISPITIVANJE?**

Ovo ispitivanje odobrila su nadležna etička tijela: Povjerenstvo za etičnost eksperimentalnog rada Farmaceutsko biokemijskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Etičko povjerenstvo Gradske ljekarne Zagreb, nakon temeljite analize dostavljenog prijedloga ispitivanja i prateće dokumentacije. Ispitivanje se provodi u skladu sa svim primjenljivim smjernicama čiji je cilj osigurati pravilno provođenje ispitivanja te sigurnost osoba koje u njemu sudjeluju,

uključujući Osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03), Zakon o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04) i sukladno globalnim regulatornim pravilima (*engl. Global Data Protection Regulation – GDPR*).

### **13. KOGA MOŽETE KONTAKTIRATI ZA DODATNE OBAVIJESTI I UPITE O ISPITIVANJU?**

Ako su Vam potrebne bilo kakve dodatne informacije ili imate dodatnih pitanja o ispitivanju, slobodno se obratite ispitivaču, kako slijedi:

Ime i prezime voditelja ispitivanja: Dario Šimičić, mag. pharm.

Adresa voditelja ispitivanja: Simona Gregorčića 8, Zagreb

Broj telefona voditelja ispitivanja: 092 102 3482

### **TKO ĆE JOŠ BITI OBAVIJEŠTEN O OVOM ISPITIVANJU?**

O Vašem sudjelovanju u ovom znanstvenom ispitivanju bit će obaviješten pripadajući ljekarnik.

## O VAŠOJ PISANOJ SUGLASNOSTI ZA SUDJELOVANJE U OVOM ISPITIVANJU

Informirani pristanak se izrađuje u dva istovjetna primjerka, a ispitanik dobiva jedan od dva izvornika.

Hvala Vam što ste pročitali ovaj informirani pristanak i razmotrili mogućnost svoga sudjelovanja u ovom ispitivanju.

Ovaj informirani pristanak sastavljen je u skladu s odredbama Zakona o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03), Zakona o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04) i sukladno regulatornim pravilima (*engl. Global Data Protection Regulation – GDPR*).

**Pročitao/la sam ovaj informirani pristanak s razumijevanjem i pristajem sudjelovati u ispitivanju pod nazivom *Procjena zadovoljstva bolesnika načinom liječenja šećerne bolesti tipa 2.***

Ime i prezime ispitanika/ce (tiskanim slovima) \_\_\_\_\_

Potpis ispitanika/ce:

\_\_\_\_\_

Mjesto i datum: \_\_\_\_\_

dan/mjesec/godina

## Prilog 2. Obrazac za prikupljanje podataka

### OBRAZAC ZA PRIKUPLJANJE PODATAKA

Naslov ispitivanja: „Procjena zadovoljstva bolesnika načinom liječenja šećerne bolesti tipa 2“

Inicijali/Šifra ispitanika: \_\_\_\_\_

#### I. DIO:

1. Spol:     M     Ž

2. Dob (godina rođenja): \_\_\_\_\_

3. Visina: \_\_\_\_\_ cm

4. Tjelesna masa: \_\_\_\_\_ kg

5. Indeks tjelesne mase (BMI): \_\_\_\_\_

6. Koja je Vaša stručna sprema?

- a) visoka
- b) viša
- c) srednja
- d) osnovna škola
- e) ništa od navedenog

7. Koji je Vaš radni status?

- a) zaposlen/a
- b) nezaposlen/a
- c) umirovljenik/ca

8. Koji je Vaš bračni status?

- a) samac/kinja

b) oženjen/udana

c) rastavljen/na

d) udovac/ica

**9. Jeste li pušač?**

a) trenutno pušim

b) bivši sam pušač/ica

c) nepušač/ica

**10. Jeste li na dijeti?**

a) redovito

b) povremeno

c) nisam na dijeti

**11. Koliko ste tjelesno aktivni?**

a) nisam tjelesno aktivan/na

b) umjereno

c) intenzivno, 1-2 puta tjedno

d) intenzivno,  $\geq 3$  puta tjedno

**12. Koliko dugo već imate dijabetes?**

a) 3 mjeseca-1 godina

b) 1-5 godina

c) 6-10 godina

d) >10 godina

**13. Lijekovi propisani na recept koje trenutno koristite za liječenje dijabetesa:**

<b>LIJEK (zaštićeni naziv)</b>	<b>Djelatna tvar (nezaštićeni internacionalni naziv)</b>	<b>OBLIK LIJEKA</b>	<b>DOZA (dnevna doza)</b>	<b>SHEMA DOZIRANJA (sati)</b>

**14. Lijekovi bez recepta i drugi pripravci koje trenutno koristite za liječenje dijabetesa:**

<b>NAZIV PRIPRAVKA</b>	<b>SASTAV PRIPRAVKA</b>	<b>OBLIK PRIPRAVKA</b>	<b>DOZA (dnevna doza)</b>	<b>SHEMA DOZIRANJA (sati)</b>

**15. Vrijednost glukoze u krvi (GUK) natašte: \_\_\_\_\_ mmol/L**

**16. Koja Vam je vrijednost glikiranog hemoglobina (HbA1c)?**

a) kontrolirano <7

b) nekontrolirano  $\geq 7$

**17. Imate li neku od navedenih komplikacija dijabetesa ili uz njega i neku drugu bolest?**

- a) nemam
- b) oštećenje živaca (neuropatija)
- c) oštećenje mrežnice oka (retinopatija)
- d) bolest bubrega (nefropatija)
- e) dijabetičko stopalo
- f) doživljeni moždani udar
- g) doživljeni srčani udar
- h) povišeni krvni tlak (hipertenzija)
- i) poremećaj masnoća u krvi (dislipidemija)
- j) bolesti srca i krvnih žila
- k) astma



## II. DIO:

### UPITNIK O ZADOVOLJSTVU S LIJEČENJEM ŠEĆERNE BOLESTI: DTSQ

Sljedeća se pitanja odnose na liječenje Vaše šećerne bolesti (uključujući inzulin, tablete i/ili dijetu) i Vaše iskustvo u proteklih nekoliko tjedana. Molimo Vas da odgovorite na svako pitanje zaokružujući jedan broj na svakoj skali.

1. Koliko ste zadovoljni svojim sadašnjim liječenjem?

vrlo zadovoljan/na 6 5 4 3 2 1 0 vrlo nezadovoljan/na

2. Koliko ste često u posljednje vrijeme osjećali da je Vaš šećer u krvi neprihvatljivo visok?

veći dio vremena 6 5 4 3 2 1 0 nikada

3. Koliko ste često u posljednje vrijeme osjećali da je Vaš šećer u krvi neprihvatljivo nizak?

veći dio vremena 6 5 4 3 2 1 0 nikada

4. Koliko ste smatrali u posljednje vrijeme da Vam je liječenje prikladno?

vrlo prikladno 6 5 4 3 2 1 0 vrlo neprikladno

5. Koliko ste smatrali u posljednje vrijeme da Vam je liječenje fleksibilno?

vrlo fleksibilno 6 5 4 3 2 1 0 vrlo nefleksibilno

6. Koliko ste zadovoljni sa razumijevanjem Vašeg dijabetesa?

vrlo zadovoljan/na 6 5 4 3 2 1 0 vrlo nezadovoljan/na

7. Biste li preporučili ovakav način liječenja nekome drugome sa Vašom vrstom dijabetesa?

Da, svakako bih 6 5 4 3 2 1 0 Ne, ne bih

preporučio/la liječenje

preporučio/la liječenje

8. Koliko biste bili zadovoljni da nastavite sa trenutnim načinom liječenja?

vrlo zadovoljan/na 6 5 4 3 2 1 0 vrlo nezadovoljan/na

**Molimo Vas da obratite pažnju da ste zaokružili jedan broj na svakoj skali.**