

ANEMIJA U BOLESNIKA S TIPOM 2 ŠEĆERNE BOLESTI NA TERAPIJI METFORMINOM

Dunja ŠOJAT

Medicinski fakultet Osijek, J. Huttlera 4, Osijek, Hrvatska

Dom zdravlja Osječko-baranjske županije, Park kralja Petra Krešimira IV/6, Osijek, Hrvatska

dunja.sojat@gmail.com

Nikolina TOMIĆ

Medicinski fakultet Osijek, J. Huttlera 4, Osijek, Hrvatska

nikolinatomic71@gmail.com

Tatjana BAČUN

Medicinski fakultet Osijek, J. Huttlera 4, Osijek, Hrvatska

Klinički bolnički centar Osijek, J. Huttlera 4, Osijek, Hrvatska

tbacun@gmail.com

Sažetak

Šećerna bolest tipa 2 kronična je metabolička bolest s visokom prevalencijom te uzlaznim trendom broja oboljelih zbog čega se smatra javnozdravstvenim problemom današnjice. U Republici Hrvatskoj i drugim zemljama zapadnoga svijeta prevalencija ubrzano raste s povećanjem životne dobi stanovništva, a bez obzira na mnoge uložene napore bolest nerijetko biva otkrivena tek nakon nastupa mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija. U osoba s tipom 2 šećerne bolesti anemija je česta, a povezuje se s primjenom metformina, najčešće propisivanog antidijabetičkog lijeka, koji se uz promjenu životnog stila (prehrambenih navika i tjelesne aktivnosti), smatra prvim izborom u liječenju. Cilj ovoga presječnog istraživanja bio je utvrditi učestalost i vrstu anemije u osoba sa šećernom bolesti tipa 2, a koji su na terapiji metforminom te istražiti postoje li razlike u prevalenciji i vrsti anemije s obzirom na dob, spol i trajanje bolesti. Istraživanje je provedeno na razini primarne zdravstvene zaštite, u ambulantama obiteljske medicine, na 59 ispitanika (46% muškarca i 54% žena), prosječne dobi 68 godina, sa šećernom bolesti tipa 2, na terapiji metforminom, u razdoblju od travnja do lipnja 2023. godine. Demografski podatci, podatci o trajanju bolesti te postojanju komplikacija kao i podatci o terapiji upotrebljavanoj za liječenje tipa 2 šećerne bolesti prikupljeni su iz elektroničkih zdravstvenih kartona ispitanika. Nadalje, analizirani su laboratorijski nalazi ispitanika u sklopu redovitih kontrola kroničnih bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2, u ambulantama obiteljske medicine. U provedenom presječnom istraživanju medijan trajanja šećerne bolesti tipa 2 u ispitanika bio je 8 godina. Čak 29% bolesnika imalo je makrovaskularne, a 17% mikrovaskularne komplikacije. Na temelju laboratorijskih nalaza u 20% ispitanika

uočeno je postojanje anemije, koja je u 42% slučajeva okarakterizirana kao blaga, a u preostalim kao umjerena. Prema morfološkoj podjeli anemije su najčešće bile normocitne i normokromne, dok su s obzirom na etiologiju najčešće definirane kao nespecifične. Provedenim istraživanjem nije uočena statistički značajna razlika u učestalosti anemije ovisno o spolu (Fischerov egzaktni test, $p = 0,33$), dobi (Mann Whitney U test, $p = 0,07$), trajanju šećerne bolesti tipa 2 (Mann Whitney U test, $p = 0,62$) ni ovisno o prisutnosti makrovaskularnih (Fischerov egzaktni test, $p = 0,41$) i mikrovaskularnih komplikacija (Fischerov egzaktni test, $p = 0,48$). Ispitanici s normocitnom anemijom bili su značajno stariji, s medijanom dobi od 81 godinu (interkvartilni raspon 78–82) u usporedbi s bolesnicima s mikrocitnom i makrocitnom anemijom (Kruskal Wallisov test, $p = 0,04$). Iako često neprepoznata, anemija je česta komplikacija u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2, a i ovim je istraživanjem dokazana visoka prevalencija anemije u osoba sa šećernom bolesti tipa 2 na terapiji metforminom. Kako anemija može upućivati na postojanje drugih nereguliranih kroničnih stanja, ali i komplikacija, istraživanjem želimo naglasiti važnost pravovremenog evidentiranja te kontinuiranog praćenja laboratorijskih vrijednosti ključnih za otkrivanje prisutnosti i određivanja vrste anemije u sklopu redovitih kontrola bolesnika sa šećernom bolesti tipa 2, posebice na razini primarne zdravstvene zaštite.

Ključne riječi: anemija, hemoglobin, metformin, šećerna bolest tip 2

Ključna poruka rada: Rast dobi populacije neizbježno dovodi do rasta pojave kroničnih bolesti, uključujući i šećernu bolest, u populaciji za koju skrbimo. Rad pokazuje da je učestalost anemije u tih bolesnika velika, stoga je u sklopu redovitih kontrola na razini primarne zdravstvene zaštite važno utvrditi postoji li anemija te odlučiti o daljnjem liječenju.

1. Uvod

Šećerna bolest je kronična metabolička bolest, koja se, temeljeno na kategorizaciji Američkog dijabetičkog društva iz 2022. godine može pojaviti u jednom o četiri osnovna oblika šećerne bolesti: tip 1 šećerna bolest (ŠBT1), tip 2 šećerna bolest (ŠBT2), gestacijska šećerna bolest ili kao neki drugi specifični tip šećerne bolesti, poput šećerne bolesti inducirane lijekovima. ŠBT2 najčešći je patofiziološki oblik i čini oko 95% ukupnih slučajeva (Su i sur., 2023). Riječ je o poligenoskoj kroničnoj bolesti, čija patogeneza ovisi o mnoštvu genetskih, ali i okolišnih čimbenika, najviše povezanih uz način življenja (prehranu, tjelesnu aktivnost, povećanu razinu kroničnoga stresa, pretilost, metabolički sindrom). Šećerna bolest je karakterizirana različitim stupnjevima inzulinske rezistencije, neprimjerenim djelovanjem i/ili lučenjem inzulina uz povećanje proizvodnje glukoze u jetri procesom glukoneogeneze. Oboljeli često imaju pridružene karakteristike metaboličkog sindroma: abdominalnu pretilost, hiperuricemiju, dislipidemiju i arterijsku

hipertenziju (Aganović i Metelko, 2008). Prema podacima Međunarodne dijabetičke federacije, točnije njezinog izvješća iz 2021. godine, šećerna bolest predstavlja jedan od najvažnijih javnozdravstvenih problema današnjice, u svijetu i Republici Hrvatskoj. Posljednjih desetljeća, pri samom je vrhu u vodećim uzrocima smrti, a procijenjeno je da se prevalencija značajno raste s porastom životne dobi. Međunarodna dijabetička federacija izvijestila je kako više od 537 milijuna ljudi u svijetu boluje od šećerne bolesti, a predviđa se da će u sljedećih 25 godina ovaj broj biti veći od 750 milijuna. Broj oboljelih se značajno povećava i u Republici Hrvatskoj. Iako je broj bolesnika s utvrđenom dijagnozom šećerne bolesti iz godine u godinu sve veći, u gotovo polovine oboljelih bolest još nije utvrđena. Zbog zanemarenih početnih simptoma i probira, koji se idalje rijetko provodi na primarnoj razini zdravstvene zaštite, bolest se često otkriva u poodmakloj fazi, kada su liječenje i kontrola bolesti otežani. S ciljem primjerenog i uspješnog liječenja te sprječavanja mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija, izuzetno je važno bolest otkriti što ranije te odmah započeti liječenje (Su i sur., 2023). Etiopatogeneza šećerne bolesti uključuje dva osnovna obilježja: oštećenu funkciju beta stanica gušterače (koja dovodi do relativnog manjka inzulina) i inzulinsku rezistenciju. Oksidativni stres i upala pridonose razvoju mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija. Unutarstanična hiperglikemija potiče proizvodnju reaktivnih kisikovih spojeva (ROS, engl. *reactive oxygen species*) koji izravno povećavaju stvaranje oksidiranog lipoproteina niske gustoće, ekspresiju upalnih i adhezijskih čimbenika, podupirući dodatno inzulinsku rezistenciju. Hiperglikemija u ŠBT2 uzrokuje i povećanje razine malondialdehida izazivajući tako oksidativni stres. Zbog narušavanja antioksidativnog obrambenog sustava dolazi do neravnoteže i pojačanog djelovanja slobodnih radikala na mnoga tkiva organizma, među ostalim i koštano srž, koja je odgovorna za stvaranje crvenih krvnih stanica, eritrocita (Abdel-Moneim i sur., 2019). U prisutnosti dugotrajne hiperglikemije, morfologija, metabolizam i funkcija eritrocita neizbježno su podložni nizu promjena u oboljelih od ŠBT2. Hiperosmolarnost, hiperglikemija, lučenje proupalnih čimbenika i povećana razina već spomenutog oksidativnog stresa može uzrokovati i promijenjenu deformabilnost eritrocita tj. smanjenu fluidnost njihove membrane, a time i porast agregabilnosti eritrocita. S vremenom, ove promjene mogu dovesti do poremećaja mikrocirkulacije te nastanka, ali i napretka mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija šećerne bolesti (Wang i sur., 2021).

Dijagnoza ŠBT2 postavlja se na temelju vrijednosti glukoze na tašte $\geq 7,0$ mmol/L, a za dijagnozu su potrebna dva patološka nalaza. Također, dijagnoza se može postaviti i na temelju slučajno izmjerene vrijednosti glukoze $\geq 11,1$ mmol/L uz jasne kliničke simptome hiperglikemije ili ukoliko su vrijednosti glukoze 2 sata postprandijalno, nakon provedenog oralnog testa opterećenja glukozom (OGTT, engl. *oral glucose tolerance test*) sa 75 g glukoze, $\geq 11,1$ mmol/L. Vrijednost HbA1c $\geq 6,5\%$ također omogućuje postavljanje dijagnoze. Pri postavljanju dijagnoze mogu se koristiti dva ista testa ili različiti testovi u istom ili različitim vremenskim uzrocima (Rahelić i sur., 2016). Probir na šećernu bolest preporučeno je prvi puta provesti u dobi od 35 godina života, a ako

su vrijednosti uredne poželjno ga je ponavljati svake tri godine. Ako se probirom utvrdi postojanje predijabetesa, probir je preporučeno raditi jednom godišnje. Početak probira za osobe sa prekomjernom tjelesnom masom ili pretilošću te osobe koje imaju jedan ili više čimbenika rizika (postojanje srodnika sa šećernom bolešću u prvom koljenu, neregulirana arterijska hipertenzija, kardiovaskularna bolest u osobnoj anamnezi, gestacijski dijabetes, vrijednosti HDL kolesterola $< 0,9$ mmol/L, sindrom policističnih jajnika i dr.) ne ovisi o dobi. Od iznimne je važnosti u svakodnevnom radu imati na umu ove preporuke, napose u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, jer se šećerna bolest danas pojavljuje sve ranije, često sa nespecifičnim simptomima koje oboljeli često zanemaruju (Bralić Lang i sur., 2019).

Metformin je lijek iz skupine bigvanida, a koristi se u liječenju ŠBT2 kao prva linija liječenja, uz promjenu životnoga stila. Može se primjenjivati sam ili u kombinaciji s drugim lijekovima za snižavanje glukoze (oralnom ili inzulinskom terapijom), a njegovo dugogodišnje korištenje opravdano je učinkovitošću, dobrom podnošljivošću s rijetkom pojavom teških nuspojava, ali i cjenovnom prihvatljivošću. Smanjenje inzulinske rezistencije u jetri i perifernim tkivima temeljni je princip djelovanja ovog lijeka iz skupine bigvanida, a uzrokuje i smanjenje reapsorpcije glukoze u crijevima (Zajčić-Rotković, 2002). Nadalje, metformin povećava aktivnost jetrene proteinske kinaze aktivirane adenozin monofosfatom, smanjujući tako jetrenu glukoneogenezu i lipogenezu te povećava iskorištavanje glukoze posredovano inzulinom u perifernim tkivima poput mišića i jetre. Ovaj lijek ima i antilipolitički učinak koji snižava koncentraciju slobodnih masnih kiselina, čime se smanjuje dostupnost supstrata za glukoneogenezu (Ganesan, Rana i Sultan, 2023). Ipak, pojavom novih lijekova poput agonista receptora glukagonu sličnoga peptida i inhibitora natrij-glukoznog kotransportera-2 koji osiguravaju dodatnu zaštitu za visokorizične pacijente, u smislu poboljšanja kardiovaskularnih i bubrežnih ishoda, kontinuirano se propituje važnost i potreba primjene metformina u prvoj liniji liječenja, posebice u pacijenata s visokim rizikom. Za sada nema podataka koji bi upućivali na to da metformin ne treba uključiti u terapiju za liječenje ŠBT2 odmah nakon postavljanja dijagnoze, ali svakako u pacijenata treba razmotriti i uvođenje drugih, novijih lijekova sa dokazanim prednostima na kardiovaskularni i bubrežni sustav (Baker i sur., 2021). Rezultati nekih do sada provedenih istraživanja pokazali su kako metformin uzrokuje ranije smanjenje hemoglobina u osoba sa ŠBT2, povećavajući tako rizik od nastanka umjerene anemije. Obzirom da smanjenja koncentracije hemoglobina nisu bila velikih razmjera, a mnogobrojne su koristi liječenja šećerne bolesti metforminom, za sada nisu predložene intervencije u smislu izmjene terapijskog protokola za liječenje šećerne bolesti (Donnelly i sur., 2020). Ipak, rezultati mnogih opservacijskih istraživanja i meta-analiza u posljednjih nekoliko desetljeća govore u prilog porastu prevalencije deficita vitamin B12 (kobalamina) u bolesnika na dugotrajnoj terapiji metforminom što može biti od važnosti za opće zdravstveno stanje ovih bolesnika zbog važne uloge vitamina B12 na staničnoj razini (kofaktor enzima važnih za sintezu DNA), ali i neuroprotektivne uloge koju ima (Infante i sur., 2021).

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije u odraslih je žena anemija prisutna ukoliko je koncentracija hemoglobina manja od 120 g/L, a u odraslih muškaraca ukoliko je koncentracija hemoglobina manja od 130 g/L (Cappellini i Motta, 2015). Simptomi anemije mogu varirati od osjećaja slabosti i umora do nedostatka daha, sinkope i drugih simptoma. Prema morfološkoj klasifikaciji temeljenoj na prosječnom volumenu eritrocita (MCV, engl. *Mean Corpuscular Volume*), anemije se dijele na: mikrocitne, makrocitne i normocitne. Sniženi MCV (< 80 fL) karakteristika je mikrocitnih anemija, među koje se ubrajaju talasemija, sideropenična anemija, anemija uslijed trovanja olovom, sideroblastična anemija te anemija kronične bolesti. Kod sumnje na sideropeničnu anemiju preporuča se izmjeriti serumsku koncentraciju željeza, ukupni kapacitet vezanja željeza (TIBC, engl. *Total Iron Binding Capacity*), nezasićeni kapacitet vezanja željeza (UIBC, engl. *Unsaturated Iron Binding Capacity*) te feritin. Obilježje normocitnih anemija jest uredna vrijednost MCV (80-97 fL), a među navedene anemije ubrajamo: anemiju kronične bolesti, aplastičnu anemiju te anemiju u kroničnoj bubrežnoj bolesti. Anemije u mijelodisplaziji, u bolestima jetre, kroničnom alkoholizmu, megaloblastične anemije zbog nedostatka kobalamina i folne kiseline te neke anemije uzrokovane lijekovima ubrajamo u makrocitne anemije čije je obilježje povišen MCV (> 97 fL). Podjela anemija na hipokromne, normokromne i hiperkromne zasniva se na koncentraciji hemoglobina u eritrocitu (MCHC, engl. *Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*) (Ganesan i sur., 2023). Najčešća anemija uopće jest ona uzrokovana nedostatkom željeza, a slijedi ju anemija kronične bolesti. Potonja se očituje u bolesnika kod kojih njihova trenutna bolest izaziva produljenu imunološku aktivaciju koja posljedično dovodi do smanjene apsorpcije željeza, a viđa se u kroničnih bolesti poput kroničnih infekcija, šećerne bolesti, autoimunih bolesti, zloćudnih bolesti, ali i pretilosti te mnogih drugih metaboličkih, neuroloških, kardiovaskularnih i imunoloških bolesti. Njezin nastanak vrlo je vjerojatno uvjetovan procesima posredovanim djelovanjem čimbenika tumorske nekroze, interferona te interleukina 1 i 6 (Turner, Parsi i Badireddy, 2023).

Anemija je među najčešćim hematološkim poremećajima osoba oboljelih od ŠBT2, a istraživanja su pokazala kako su ovi kronični bolesnici dva puta skloniji razvoju iste u usporedbi s bolesnicima koji ne boluju od navedene bolesti (Thomas i sur., 2004). Najčešće se javlja u osoba koje imaju razvijene i bubrežne komplikacije (smanjenje bubrežne funkcije), a smatra se kako je anemija u tih bolesnika vezana uz narušenu bubrežnu funkciju tj. uz smanjeno stvaranje eritropoetina u bubregu. Rizik za nastanak anemije u oboljelih od šećerne bolesti s narušenom bubrežnom funkcijom veći je, a anemija se u tih osoba javlja i značajnije prije nego u osoba bez narušene bubrežne funkcije (Taderegew i sur., 2020). Ipak, anemija se kao komplikacija javlja i u osoba sa šećernom bolešću te urednom bubrežnom funkcijom. Isto tako, anemija se, češće i u težem obliku, javlja ponekad u osoba s oštećenom bubrežnom funkcijom drugog uzroka nego u osoba u kojih se ista veže uz šećernu bolest (Mahjoub i sur., 2016). Drugi uzroci koji mogu doprinijeti nastanku anemije jesu: lijekovi za liječenje šećerne bolesti, dijabetička neuropatija, povećana razina kronične upale, štetni efekti oksidativnog stresa i mnogi drugi (Antwi-

Bafour i sur., 2016). Prevalencija anemije u bolesnika sa ŠBT2 varira ovisno o istraživanju. Prevalencija u Australiji iznosi oko 20%, u Etiopiji oko 30%, a u egipatskoj populaciji doseže čak 63%. Neka od dosadašnjih istraživanja uočila su kako je prevalencija anemija veća u osoba s ŠBT2 ženskoga spola, starijih osoba te u onih bolesnika koji su imali lošu regulaciju šećerne bolesti (AlDallal i Jena, 2018).

Temeljem navedenog jasno je kako je anemija u ŠBT2 česta, ali vrlo često zanemarena te neliječena komplikacija, a što može uzrokovati pogoršanje osnovne bolesti te brži nastanak mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija. Pogoršanje šećerne bolesti i nastanak komplikacija dodatno mogu poduprijeti pogoršanje anemije, stvarajući tako začarani krug bolesti i otežavajući primjereno liječenje (Thomas, 2007). Mnogi dosadašnji dokazi govore u prilog tome da je anemija u ovih bolesnika jak, neovisni prediktor povećanog rizika za nastanak i makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija vezanih uz šećernu bolest posebice pritom misleći na progresiju komplikacija poput dijabetičke retinopatije, nefropatije, neuropatije, dijabetičkog stopala, ishemijske kardiovaskularne bolesti i kronične bubrežne bolesti s bubrežnom insuficijencijom (Samuel i sur., 2018), a pojedina istraživanja dokazala su i povezanost smanjene vrijednosti koncentracije hemoglobina te povećanog rizika za hospitalizaciju i preranu smrt u bolesnika s ŠBT2 (Keane i Lyle, 2003).

Ciljevi istraživanja, ispitanici i korištene metode

Ciljevi istraživanja bili su odrediti učestalost i vrstu anemije (morfološki, etiološki i po kliničkoj težini) koja se javlja kod osoba s ŠBT2 na terapiji metforminom te istražiti postoje li razlike u učestalosti i vrsti anemije obzirom na spol, dob i trajanje šećerne bolesti. Istraživanje je ustrojeno kao presječno istraživanje, a provedeno je na 59 pacijenata (N = 59) koji su liječeni u ambulantama obiteljske medicine u Domu zdravlja Osječko-baranjske županije, u periodu od travnja do lipnja 2023. godine. Ispitanici su se uključivali u istraživanje prilikom dolaska na redovitu kontrolu za kronične bolesnike, a koja se provodi i za bolesnike sa ŠBT2. U istraživanje su uključeni bolesnici koji su se u navedenom periodu javili na redovni kontrolni pregled, a koji za liječenje ŠBT2 koriste metformin, kao monoterapiju ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Prije početka istraživanja, Etička povjerenstva Doma zdravlja Osječko-baranjske županije i Medicinskog fakulteta u Osijeku, odobrila su provođenje istraživanja. Svaki pacijent koji je zadovoljavao kriterij za uključivanje u istraživanje, na razumljiv je način informiran o načinu istraživanja, njegovim ciljevima i načinu korištenja podataka prikupljenih u istraživanju. Za tu svrhu koristio se obrazac Obavijesti za ispitanike u istraživanju. Ukoliko je ispitanik pristao na istraživanje, bio je zamoljen vlastoručno potpisati Obrazac suglasnosti za ispitanike u istraživanju (Informirani pristanak). Svi su ispitanici u istraživanju sudjelovali dobrovoljno te im je zajamčena anonimnost kao i mogućnost odustajanja od sudjelovanja u istraživanju u bilo kojoj fazi.

Iz dostupne medicinske dokumentacije, u ambulantama obiteljske medicine, prikupljeni su demografski i klinički podatci: spol i dob ispitanika, trajanje ŠBT2, prisutnost

mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija (zabilježena u elektronskom zdravstvenom kartonu) te vrsta terapije korištena za liječenje ŠBT2 (metformin u monoterapiji ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje ŠBT2). Redovna kontrola pacijenata sa ŠBT2 obuhvaća i kontrolu laboratorijskih nalaza pa su tako prilikom iste prikupljeni podatci koji ukazuju na prisutnost anemije i to: vrijednost hemoglobina (Hb), prosječni volumen eritrocita (MCV), prosječni hemoglobin u eritrocitu (MCH), prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu (MCHC), željezo (Fe), nezasićeni kapacitet vezanja željeza (UIBC), ukupni kapacitet vezanja željeza (TIBC), ali i pokazatelji važni za procjenu kontrole ŠBT2 poput glukoze u plazmi natašte (GUK) izražene u mmol/L te glikoliziranog hemoglobina A1c (HbA1c) izraženog postotkom. Vrijednosti Hb, MCV, MCH te MCHC određene su na automatiziranom hematološkom brojaču Beckman Coulter DxH 900. Fe i UIBC određeni su fotometrijskom metodom na automatiziranom biokemijskom analizatoru Beckman Coulter CxC 700 AU. Vrijednost TIBC dobivena je računski, zbrojem vrijednosti Fe i UIBC. Anemija je, prema kriterijima Svjetske Zdravstvene Organizacije, definirana sniženim vrijednostima hemoglobina, i to < 120 g/L za žene i < 130 g/L za muškarce kako je opisano u uvodnom dijelu rada. Vrijednosti hemoglobina korištene su i za određivanje težine anemije, pa su tako anemije u kojih je vrijednost hemoglobina bila > 110 g/L okarakterizirane kao blage dok su one s vrijednostima hemoglobina < 80 g/L okarakterizirane kao teške. Umjerenim anemijama smatrale su se one kod kojih su vrijednosti hemoglobina iznosile 80 do 110 g/L (Turner i sur., 2023). Za morfološku klasifikaciju anemija korišteni su MCV i MCHC vrijednosti. Obzirom na vrijednost MCV anemije su podijeljene na mikrocitne u kojih je $MCV < 83$ fL, normocitne u kojih je MCV 83 do 97,2 fL te makrocitne u kojih je $MVC > 92,7$ fL. Ova podjela minimalno se razlikuje od one navedene u uvodu, a bazirana je na referentnim vrijednostima medicinsko-biokemijskog laboratorija u kojima su laboratorijski uzorci uzorkovani i obrađivani. Prema MCHC vrijednostima anemije su podijeljene na hipokromne u kojih je $MCHC < 320$ g/L, normokromne u kojih je $MCHC 320 - 345$ g/L te hiperkromne u kojih je $MCHC > 345$ g/L. Anemije su etiološki okarakterizirane kao: anemija kronične bolesti, sideropenična anemija, anemija kronične bubrežne bolesti, miješana anemija te nespecifična anemija. Sideropenična anemija, anemija kronične bolesti te miješana anemija, anemije su sa sniženim vrijednostima željeza. Razlikovanje sideropeničnih anemija od preostale dvije vrste anemija sa sniženim vrijednostima željeza, temeljilo se na vrijednostima kapaciteta vezanja željeza (TIBC, UIBC). Te su vrijednosti u anemiji kronične bolesti snižene, dok su u sideropeničnoj anemiji povišene. U mješanoj anemiji ove vrijednosti su najčešće unutar referentnog intervala iako u nekim slučajevima mogu biti i snižene. Ipak, za razlikovanje miješane anemije i anemije kronične bolesti izračunavali smo saturaciju transferina prema formuli: $TSAT = Fe/TIBC$. Prema tome, anemija kronične bolesti određena je sniženim vrijednostima željeza i sniženim kapacitetom vezanja željeza, a saturacija transferina bila je uredna ili blago snižena ($TSAT > 10\%$). Miješana anemija određena je sniženim vrijednostima željeza, uz normalan ili blago snižen kapacitet vezanja željeza pa je saturacija transferina u miješanim anemijama značajno snižena ($TSAT < 10\%$). Makrocitna i normocitna anemija sa vrijednostima željeza unutar referentnih intervala, u ispitanika

koji imaju evidentiranu dijabetičku nefropatiju kao komplikaciju ŠBT2, klasificirana je kao anemija kronične bubrežne bolesti. Sve ostale anemije, kod kojih nije uočen deficit željeza, a nisu zadovoljavale uvjete za anemiju kronične bubrežne bolesti, klasificirane su kao nespecifične anemije (Turner i sur., 2023).

Kategorički podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategoričkih varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilkovim testom, a zbog razdiobe koja ne slijedi normalnu, numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Za testiranje razlika kontinuiranih varijabli između dvije nezavisne skupine koristio se Mann Whitneyev U test, a za tri i više skupina Kruskal Wallisov test. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023) i SPSS ver. 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver. 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

2. Rezultati

Istraživanje je provedeno na 59 ispitanika (54% ženskoga spola) sa ŠBT2 koji u terapiji za liječenje ŠBT2 koriste metformin. Anemija je potvrđena kod 12 (20%) ispitanika, a nije utvrđena značajna razlika u pojavnosti anemije obzirom na spol ispitanika (Fischerov egzaktni test, $p = 0,33$). 13% ispitanika koristilo je inzulinsku terapiju uz terapiju metforminom, a niti u jednog od tih pacijenata nije zabilježena anemija. Mikrovaskularne komplikacije (dijabetička retinopatija, dijabetička nefropatija ili dijabetička polineuropatija) zabilježene su u 29% ispitanika, dok su makrovaskularne komplikacije (amputacije, kardiovaskularni incidenti – ishemijski moždani udar, tranzitorna ishemijska ataka, akutni infarkt miokarda) zabilježene u 17% ispitanika. Obzirom na učestalost anemije, nisu uočene statistički značajne razlike među ispitanicima koji su imali zabilježene mikrovaskularne (Fischerov egzaktni test, $p = 0,48$) odnosno makrovaskularne komplikacije (Fischerov egzaktni test, $p = 0,41$) i onih koji navedene komplikacije nisu imali.

Medijan dobi ispitanika u provedenom istraživanju bio je 68 godina s interkvartilnim rasponom od 58 do 78 godina. Najmlađi ispitanik imao je 24, a najstariji 92 godine. Ispitanici u kojih je zabilježena pojava anemije bili su nešto stariji u usporedbi sa ispitanicima kod kojih nije zabilježena anemija, ali razlika nije bila statistički značajna (Mann Whitney U test, $p = 0,07$). Šećerna bolest je u ispitanika u prosjeku, u vrijeme provođenja istraživanja, trajala 8 godina s interkvartilnim rasponom od 3 do 12 godina, a razlika u trajanju bolesti među skupinama sa i bez anemije također nije bila statistički značajna (Mann Whitney U test, $p = 0,62$).

Medijan vrijednosti HbA1c u ispitanika iznosi 6,8% s interkvartilnim rasponom od 6,2 do 7,7%. Vrijednosti GUK-a uzorkovane natašte bile su medijana 7,6 mmol/L s interkvartilnim rasponom od 6,4 do 9,2 mmol/L. Preostali parametri iz laboratorijskih nalaza vidljivi su u Tablici 1. Očekivano, kod ispitanika u kojih je zabilježena anemija, vrijednosti hemoglobina bile su značajnije niže (Mann Whitney U test, $p < 0,001$), a isto je i u slučaju vrijednosti željeza (Mann Whitney U test, $p < 0,001$). Ostali biokemijski pokazatelji nisu se značajno razlikovali u ispitanika sa i bez anemije.

Tablica 1. Biokemijski pokazatelji u odnosu na prisutnost anemije

	Medijan (interkvartilni raspon)			p*
	Bez anemije	Anemija	Ukupno	
Hb† (g/L)	138 (133 - 147)	111,5 (108,3 - 115,5)	137 (128 - 145)	<0,001
MCV‡ (fL)	88,1 (85,6 - 90)	88,2 (82,1 - 92,1)	88,1 (85,6 - 90,1)	0,92
MCH§ (pg)	29 (28,1 - 30)	28,7 (26,4 - 29,7)	29 (27,9 - 29,8)	0,48
MCHC (g/dL)	328 (324 - 333)	325 (320,3 - 331,8)	327 (324 - 332)	0,14
Fe¶ (mmol/L)	14 (11 - 18)	9 (8 - 13)	13 (10 - 17)	0,002
UIBC** (mmol/L)	42 (35 - 46)	43,5 (37,5 - 54)	42 (36 - 47)	0,31
TIBC†† (mmol/L)	55 (50 - 60)	56,5 (50,5 - 64)	56 (50 - 62)	0,37
GUP‡‡ (mmol/L)	7,6 (6,6 - 9,2)	7,3 (5,6 - 9,8)	7,6 (6,4 - 9,2)	0,43
HbA1c (%)	6,9 (6,3 - 7,9)	6,5 (5,7 - 7,3)	6,8 (6,2 - 7,7)	0,08

*Mann Whitney U test; †Hb – hemoglobin; ‡MCV- prosječni volumen eritrocita; §MCH - prosječna masa hemoglobina u eritrocitu; ||MCHC - prosječna koncentracija hemoglobina u eritrocitu; ¶Fe – željezo; **UIBC - nezasićeni kapacitet vezanja željeza; ††TIBC - ukupni kapacitet vezanja željeza; ‡‡GUP - glukoza u plazmi; |HbA1c – glikozilirani hemoglobin A1c

Gledajući morfološku klasifikaciju anemija, ispitanici su najčešće imali normocitnu, normokromnu anemiju, a etiološki je najčešća anemija bila ona klasificirana kao nespecifična. Uzimajući u obzir MCV vrijednosti, 58,33% ispitanika imalo je normocitnu anemiju, 25% mikrocitnu, a preostali ispitanici imali su makrocitnu anemiju. Promatrajući MCHC vrijednosti, 83,33% ispitanika imalo je normokromnu, dok su ostali ispitanici imali hipokromnu anemiju. Nisu zabilježene vrijednosti MCHC iznad gornjih vrijednosti referentnog intervala, stoga nisu zabilježene hiperkromne anemije. Promatrajući podjelu anemija prema etiološkom uzroku, u našem ih je istraživanju najviše klasificirano kao nespecifična anemija (41,67%). 25% anemija okarakterizirano je kao anemija kronične bolesti, a 16,67% kao anemija kroničnog bubrežnog zatajenja. Po jedan ispitanik, od

njih dvanaest s anemijom, imao je anemiju etiološki okarakteriziranu kao sideropeničnu i anemiju miješanih etioloških uzroka. Obzirom na težinu anemije, tj. vrijednost hemoglobina, nisu zabilježene teške anemije. Najviše anemija, njih 58,33%, odgovaralo je blagim, a preostale umjerenim anemijama.

Iako su se normocitna i mikrocitna anemija češće pojavljivale u žena, a makrocitna u muškaraca, razlike u morfolškoj vrsti anemije (uzimajući u obzir vrijednost MCV) između muškaraca i žena nisu bile statistički značajne (Fischerov egzakti test, $p = 0,11$). Nadalje, među spolovima nisu pronađene niti značajnije razlike u pojavnosti anemija obzirom na vrijednost MCHC (Fisherov egzakti test, $p > 0,99$). Ako promotrimo etiološke uzroke anemija, rezultati pokazuju sljedeće: sideropenične i anemije miješanog uzroka zabilježene su samo u žena, dok su anemije kronične bubrežne bolesti zabilježene samo u muškaraca. Anemije kronične bolesti podjednako su se pojavljivale u žena i u muškaraca, a nespecifične anemije nešto češće u žena nego u muškaraca. Ipak, niti jedna od navedenih razlika nije bila statistički značajna (Fisherov egzakti test, $p = 0,33$).

Ispitanici s normocitnom anemijom bili su statistički značajnije stariji u usporedbi s ispitanicima s mikrocitnom i makrocitnom anemijom (Kruskal Wallis test, $p = 0,04$). Medijan dobi ispitanika s normocitnom anemijom je 81 godina s interkvartilnim rasponom od 78 do 82 godine, ispitanika s makrocitnom anemijom 67 godina s interkvartilnim rasponom od 44 do 59 godina, a najmlađi su ispitanici s mikrocitnom anemijom čiji je medijan 44 godine s interkvartilnim rasponom od 42 do 78. Gledajući kroz prizmu etioloških uzroka anemije, u našem istraživanju najstariji su ispitanici sa anemijom kronične bolesti. Medijan njihove dobi iznosi 82 godine s interkvartilnim rasponom od 81 do 92 godine, a slijede ih ispitanici s anemijom miješanog uzroka i nespecifičnom anemija. Uočene razlike nisu bile statistički značajne (Kruskal Wallisov test, $p = 0,13$). Medijan dobi bio je sličan u bolesnika sa blagom i onih sa umjerenom anemijom (Mann Whitney U test, $p = 0,94$).

Iako je trajanje šećerne bolesti dulje kod normocitnih, makrocitnih i hipokromnih anemija nego što je u ostalih oblika anemije, razlika ipak nije bila statistički značajna. Statistički značajna razlika nije uočena niti u pojavnosti pojedinih etioloških tipova anemije obzirom na duljinu trajanja šećerne bolesti (Kruskal Wallisov test, $p = 0,30$). U ispitanika koji su imali anemiju okarakteriziranu kao blagu anemiju, medijan trajanja šećerne bolesti bio je 12 godina s interkvartilnim rasponom od 1 do 15 godina dok je u ispitanika koji su imali anemiju okarakteriziranu kao umjerenu, medijan trajanja šećerne bolesti iznosio 8 godina s interkvartilnim rasponom od 3 do 17 godina. Uočena razlika također nije bila statistički značajna (Mann Whitney U test, $p = 0,62$).

3. Rasprava

U provedenom istraživanju, 20% ispitanika s ŠBT2 imalo je anemiju što je usporedivo s drugim dostupnim podacima iz svjetske literature. Prevalencija anemije u oboljelih od šećerne bolesti varira ovisno o istraživanju. Rezultati istraživanja provedenog u Etiopiji pokazala su tako da je udio pacijenata s anemijom među oboljelima od šećerne bolesti sličan našem, a iznosio je 20,1% (Taderegew i sur., 2023). Istraživanje provedeno u Indiji zabilježilo je prevalenciju anemije od oko 34%, a prevalencija deficita željeza u oboljelih od šećerne bolesti iznosila je gotovo 65% (Naskar, Dhar i Mondal, 2024). Meta-analiza, na ukupnom broju od gotovo 20 tisuća ispitanika, je pokazala kako ukupna prevalencija anemije u oboljelih od ŠBT2 iznosi oko 27%, dakle postotak je bio nešto veći no u našem istraživanju. Dodatne analize u pojedinim geografskim područjima pokazale su kako je prevalencija veća u zemljama Afrike (Arkew i sur., 2023). Velike razlike u prevalenciji anemije u oboljelih od ŠBT2 mogu biti I posljedica razlika razvijenosti zemalja. Razvijenost znatno utječe na dostupnost zdravstvene zaštite, ali i uključenost preventivnih postupaka u svakodnevno funkcioniranje zdravstvene zaštite. Nadalje, razlike u prevalenciji svakako mogu biti posljedica etničkih i dobni struktura pojedinih zemalja ili regija svijeta, ali i socioekonomskih faktora stanovništva, različitog trajanja i težine bolesti, kao i prisutnosti različitih komorbiditeta, ali i komplikacija osnovne bolesti (Taderegew i sur., 2023). Dakle, utjecaj na prevalenciju anemije među ovim bolesnicima zasigurno je multifaktorijalan pa bi bilo korisno u budućim istraživanjima na razini primarne zdravstvene zaštite odrediti i detaljnije socioekonomske karakteristike ispitanika (stupanj edukacije, zaposlenost, prosječna mjesečna primanja, bračni status i drugo). Time bi se moguće dodatno razjasnile i neke razlike koje se sada vežu isključivo u spol.

U našem istraživanju nismo pronašli statistički značajnih razlika u učestalosti anemije u oboljelih od ŠBT2 između muškaraca i žena. Rezultati istraživanja provedenih diljem svijeta ne daju nam u potpunosti jasne podatke o postojanju razlika u učestalosti anemije u oboljelih od šećerne bolesti ovisno o spolu (AlDallal i sur., 2019). Rezultati nekih provedenih istraživanja govore u prilog tome da su anemije u oboljelih od ŠBT2 češće u žena, ali mnoga istraživanja nisu pronašla značajnih razlika pa se smatra kako na učestalost anemije utječe mnoštvo drugih faktora, osim spola, primjerice socioekonomski faktori (Faghir-Ganj i sur., 2024).

Prevalencija anemije u šećernoj bolesti korelira sa starenjem bolesnika, a ovisi i o trajanju šećerne bolesti. Rezultati dosadašnjih istraživanja nisu u potpunosti razjasnili je li prevalencija anemije u oboljelih u ŠBT2, veća u onih u kojih bolest traje 10 ili više godina ili pak u onih u kojih bolest traje kraće te ovisi li prevalencija o još nečem osim duljini trajanja šećerne bolesti. Pa tako postoje istraživanja čiji rezultati govore u prilog tome da je anemija češća u skupini oboljelih u kojih šećerna bolest traje 5 do 10 godina u odnosu na one u kojih bolest traje 20 i više godina (Mazumder i sur., 2023). Taderegew i sur. u svom su istraživanju također istaknuli trajanje šećerne bolesti, kao faktor o kojem ovisi pojava anemije. U ovom je pak istraživanju uočeno kako su ispitanici u kojih je šećerna bolest

trajala dulje od 10 godina imali veću vjerojatnost za razvoj anemije, a vjerojatnost je, u odnosu na bolesnike u kojih bolest traje 10 godina ili kraće, bila čak 3 puta veća. Slične podatke dala su i istraživanja korejskih i australskih autora (Taderegev i sur., 2023). Razlog za veću vjerojatnost razvoja anemije može se kriti u kroničnim efektima hiperglikemije, koja izaziva nepovoljan okoliš s manjkom kisika u intersticijskom tkivu bubrega te poremećaj u vaskularizaciji intersticija (Antwi-Bafour i sur., 2018). Ove promjene nepovoljno utječu na rast atipičnih stanica kao i na proliferaciju kolagena u stanicama tubula bubrega i peritubularnim fibroblastima zaduženim za proizvodnju eritropoetina pa u takvim slučajevima proizvodnja može biti značajno narušena (Singh, Winocour i Farrington, 2009). Nadalje, trajanjem šećerne bolesti, a posebice lošom regulacijom iste i produljenjem stanja hiperglikemije, preteče eritrocita u koštanoj srži izlažu se toksičnosti hiperglikemijskih međustaničnih uvjeta dovodeći do onemogućavanja normalne, adekvatne proizvodnje eritrocita, uzrokujući tako nastanak anemije (Samuel i sur., 2018). Ispitanici sa ŠBT2, koji su sudjelovali u našem istraživanju imali su dobru regulaciju šećerne bolesti sa medijanom vrijednosti HbA1c 6,8% uz interkvartilne vrijednosti od 6,2 do 7,7%, a nije uočena niti statistički značajna razlika u vrijednostima HbA1c među skupinama sa i bez anemije. Ovaj podatak ne uklapa se u rezultate prethodno navedenih istraživanja, koji sugeriraju da produljena hiperglikemija, tj. loša regulacija glikemije može doprinijeti razvoju anemije. Ipak, iako je HbA1c dobar pokazatelj regulacije šećerne bolesti, kojega danas redovito koristimo u procjeni kontrole ŠBT2, njegova dobra vrijednost ne mora uvijek značiti dobru regulaciju šećerne bolesti (npr. u osoba u kojih je varijabilnost glukoze velika tj. prisutne su česte hiperglikemije i hipoglikemije). Medijan dobi ispitanika u istraživanju kojeg smo proveli bio je 68 godina s interkvartilnim rasponom od 58 do 78 godina. Ispitanici s ŠBT2 u kojih je zabilježena pojava anemije bili su stariji u odnosu na one u kojih nije zabilježena anemija, s medijanom od 72 godine i interkvartilnim rasponom od 62 do 82 godine, ali razlika nije bila statistički značajna. ŠBT2 je u vrijeme provođenja istraživanja, u naših ispitanika, u prosjeku trajala 8 godina s interkvartilnim rasponom od 3 do 12 godina. Skupina ispitanika s anemijom imala je nešto duže trajanje šećerne bolesti (medijan 10 godina s interkvartilnim rasponom od 6 do 15 godina) u odnosu na skupinu bez anemije (medijan 7 godina s interkvartilnim rasponom od 3 do 12 godina), u vrijeme provođenja istraživanja, ali razlike nisu bile statistički značajne. a razlika u pojavnosti anemije između ove dvije skupine nije bila statistički značajna.

Dio dosadašnjih istraživanja rezultatima je skrenuo pažnju na snažnu povezanost dijabetičke retinopatije, nefropatije i neuropatije s postojanjem anemije u bolesnika s ŠBT2, a mikrovaskularne komplikacije pokazale su se češćima u osoba s mikrocitnom i normocitnom anemijom. U ispitanika bez anemije, rjeđe je zabilježena dijabetička nefropatija kao komplikacija šećerne bolesti (Hosseini, Rostami, Saadat, Saadatmand, i Naeimi, 2014). Incidencija zabilježenih mikrovaskularnih komplikacija u našem je istraživanju prilično visoka i iznosi 29%, a upravo su normocitna i mikrocitna anemija, koje se smatraju važnim za nastanak navedenih komplikacija, prisutne u preko 80%

naših ispitanika sa zabilježenom anemijom. Nadalje, pronađena je i povezanost visokih vrijednosti širine distribucije volumena eritrocita (RDW, engl. *Red Cell Distribution Width*), a što je odlika stanja poput anemije, s povećanim rizikom za nastanak makrovaskularnih komplikacija, konkretno infarkta miokarda, cerebrovaskularnog infarkta i srčanog zatajenja (Malandrino i sur., 2012). Suprotno navedenom, u ovome se istraživanju mikrovaskularne komplikacije bilježe kod 29% bolesnika, a makrovaskularne kod 17% bolesnika, a nije uočena statistički značajna razlika u prisutnosti anemije obzirom na postojanje navedenih komplikacija. Uzrok tome može biti relativno mali uzorak koji je korišten u našem istraživanju u odnosu na veće uzorke u prethodno spomenutim istraživanjima koja su dokazala povezanost.

Tri velika istraživanja procjenjivala su učinak metformina u liječenju ŠBT2 na nastanak anemije. ADOPT istraživanje (ADOPT, engl. *A Diabetes Outcome Progression Trial*) uspoređivalo je utjecaj različitih farmakoterapijskih pristupa za liječenje ŠBT2 na vrijednosti u laboratorijskim nalazima, posebice one koji su važni u dijagnosticiranju i praćenju anemije. Ispitanici su u navedenome istraživanju podijeljeni u tri skupine, koje su se međusobno razlikovale u primjenjenom lijeku za liječenje ŠBT2. Prva skupina primala je tiazolidindione, druga metformin, a treća sulfonilureju kao monoterapiju za liječenje ŠBT2. Laboratorijski nalazi učinjeni su prije uvođenja terapije te 6 mjeseci i godinu dana nakon uvođenja terapije. Prevalencija anemije je u skupini koja primala metformin iznosila 2,8%, a vrijednosti hemoglobina bile su u padu tijekom prve dvije godine uzimanja metformina, nakon čega se vrijednosti nisu mijenjale. Apsolutno smanjenje koncentracije hemoglobina nakon 5 godina u ovom istraživanju iznosilo je 0,5 g/dL. Na primjenu metformina, MCV vrijednosti se nisu povećavale tijekom provođenja ovog istraživanja (Viberti i sur., 2002). UKPDS (UKPDS, engl. *UK Prospective Diabetes Study*) je istraživanje koje je uspoređivalo učinke metformina, inzulina, sulfonilureje i promjene životnih navika, kao oblika liječenja ŠBT2, na vrijednosti hematokrita i hemoglobina. Laboratorijski pokazatelji važni za otkrivanje i praćenje anemije prikupljeni su na početku istraživanja te nakon tri, šest i devet godina praćenja, a udio bolesnika s anemijom, koji su bili na terapiji metforminom, u ovom istraživanju iznosio je 6,3%. U prvom mjerenju, nakon tri godine liječenja, zabilježen je pad vrijednosti hemoglobina za 0,49 g/dL, kod onih ispitanika koji su bili liječeni metforminom u usporedbi sa ispitanicima koji su liječeni promjenom prehrane i intervencijom u životnom stilu. Vrijednost hemoglobina pala je u svim skupinama u šestoj i devetoj godini, ali nije zabilježen statistički veći daljnji pad u skupini liječenoj metforminom u odnosu na ostale skupine (King, Peacock i Donnelly, 1999). GoDARTS istraživanje (GoDARTS, engl. *Genetics of Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland*) analiziralo je podatke više od 10 tisuća bolesnika s ŠBT2 i to informacije iz redovitih laboratorijskih kontrola i informacije o propisanim lijekovima za liječenje ŠBT2 i dozama u kojima su lijekovi primjenjivani. Cilj istraživanja bio je proučiti kumulativni efekt metformina na povećanje rizika za nastanak anemije u oboljelih od ŠBT2 (Donnelly i sur., 2020). Zaključci ovih istraživanja bili su sljedeći: U ADOPT istraživanju zamijećen je gotovo 2 puta veći rizik za razvoj anemije kod primjene metformina za liječenje ŠBT2,

u usporedbi s primjenom sulfonilureje, dok je rizik u slučaju primjene tiazolidindiona bio nešto više od 4 puta veći u odnosu na primjenu sulfonilureje (Viberti i sur., 2002). U UKPDS istraživanju, rizik za razvoj anemije također je bio najveći u skupini ispitanika koja je za liječenje koristila metformin. Ovo istraživanje pokazalo je i kako je pad vrijednosti koncentracije hemoglobina bio najintenzivniji u prve tri godine liječenja metforminom. Tijekom kasnijeg praćenja, za šest i devet godina, pad u vrijednosti koncentracije hemoglobina bio je prisutan u svih skupina, neovisno o vrsti terapije koja se koristila za liječenje ŠBT2 (King i sur., 1999). Rezultati GoDARTS istraživanja pokazali su kako je svako korištenje metformina u dozi od 1 gram dnevno bilo povezano uz 2% veći godišnji rizik za nastanak anemije u bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti. Mehanizam koji uzrokuje pad vrijednosti koncentracije hemoglobina u ranijim fazama liječenja metforminom ostaje nerazjašnjen, ali s obzirom na vremenski tijek, malo je vjerojatno da je uzrokovan samo nedostatkom vitamina B12, a kako se prije smatralo. Tome u prilog govori i podatak iz GoDARTS istraživanja koji pokazuje kako je u bolesnika s anemijom, koji su za liječenje koristili metformin, u usporedbi sa onima koji nisu liječeni metforminom, mikrocitna anemija bila češća (12,1% u odnosu na 7,3%), a makrocitna rjeđa (7,6% u odnosu na 12,3%). Anemija uočena nakon primjene metformina ne zasniva se dakle isključivo na manjku vitamina B12, a koji uglavnom uzrokuje nastanak makrocitne anemije (Donnelly i sur., 2020). U našem istraživanju ispitanici koji su koristili metformin najčešće su imali normocitnu normokromnu anemiju. Promatrajući MCV parametar, makrocitna anemija je bila najrjeđa i javila se se u samo 2 od 12 ispitanika s anemijom, a uzimajući u obzir MCHC nije bilo hiperkromnih anemija, dok su se hipokromne javile također samo u 2 od 12 ispitanika. Ovi rezultati uklapaju se u rezultate mnogih do sada provedenih istraživanja u Malaziji, Indiji, Kini, Iraku, ali i mnogim europskim zemljama, a u kojima je normocitna normokromna anemija također bila najčešći morfološki tip anemije (Taderegew, 2020). Jedno istraživanje izvijestilo je pak o prevladavajućem tipu anemije među hospitaliziranim bolesnicima s ŠBT2, starijim od 60 godina. Najčešće zastupljena i u ovom istraživanju bila je normocitna normokromna anemija, bez značajnije razlike među spolovima (Patil, Sukesh i Cs, 2023). Rezultati nisu iznenađujući obzirom je istraživanje provedeno na oboljelima od šećerne bolesti pa je u ovakvih ispitanika i bilo za očekivati pojavu anemije kronične bolesti. Anemiju kronične bolesti i u našem su istraživanju imali ispitanici s najvećim medijanom dobi, a upravo je anemija kronične bolesti, morfološki najčešće normocitna, normokromna anemija. Normocitna normokromna anemija može sugerirati kako je uzrok nastanka anemije bubrežna bolest, a što također odgovara populaciji koja je sudjelovala u istraživanju. Bubrežna je bolest, naime, česta komplikacija u oboljelih od ŠBT2 (Taderegew, 2020). U istraživanju kojeg smo proveli anemija kronične bolesti i anemija bubrežne bolesti činile su etiološki uzrok 41,7% svih slučajeva anemije, a jednako toliko okarakterizirano ih je kao nespecifična anemija.

Trenutno dostupni podatci nisu u potpunosti razjasnili spolno specifičnu prevalenciju morfoloških tipova anemija u oboljelih od ŠBT2 i svakako su potrebna dodatna istraživanja u ovome području. Rezultati nekih istraživanja na oboljelima od ŠBT2 ipak pokazuju

varijacije u prevalenciji morfoloških tipova anemije u oboljelih od šećerne bolesti, a koje su vezane uz spol. Pradeepa i suradnici (2022) izvijestili su da je udio žena s nedostatkom željeza i anemijom uzrokovanom nedostatkom željeza (mikrocitnom hipokromnom) značajno veći u usporedbi s muškarcima, pri čemu je čak 57,7% žena imalo nedostatak željeza, a njih čak 65,3% anemiju uzrokovanu nedostatkom željeza. Ovi rezultati mogu ukazivati na to da se ovaj tip anemije češće javlja u žena nego u muškaraca sa ŠBT2, a što i ne iznenađuje jer je ovaj morfološki tip anemije i inače češće zastupljen u žena (Pradeepa i sur., 2022). U naših ispitanika morfološke i etiološke karakteristike anemije, nisu se statistički značajnije razlikovale među spolovima. Mikrocitna i normocitna anemija ipak su se nešto češće pojavljivale u žena, a makrocitna u muškaraca. Uzimajući u obzir etiološke uzroke anemija, sideropenična anemija je u našem istraživanju zabilježena samo u ispitanica ženskoga spola. Gledajući pak dob ispitanika, pronađena je statistički značajna razlika pa su tako bolesnici sa normocitnom anemijom bili statistički značajnije stariji od bolesnika koji su imali mikrocitnu i makrocitnu anemiju. Istraživanja na temu utjecaja dobi oboljelih od šećerne bolesti i duljine trajanja šećerne bolesti, na morfološke karakteristike anemija manjkave su, a postojeća se istraživanja uglavnom baziraju na prevalenciju anemije, povezujući je patofiziološki uz stanja uzrokovana osnovnom bolešću ili komplikacijama. Nadalje, nedostaju i istraživanja ovoga tipa koja se posebno baziraju na osobe sa ŠBT2, na terapiji metforminom. Iako je trajanje šećerne bolesti u našem istraživanju bilo dulje kod normocitne, makrocitne i hipokromne anemije nego u ostalih oblika anemije, ta razlika nije bila statistički značajna. Ovo istraživanje provedeno je na relativno malom broju ispitanika što može biti potencijalni razlog nemogućnosti uočavanja razlika u pojavnosti anemije uopće i pojedinih vrsta anemije ovisno o spolu, trajanju ŠBT2 ili prisutnosti mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija te je mali broj ispitanika ujedno i mana ovoga istraživanja. Također, nije učinjena usporedba pojavnosti anemije u ispitanika sa ŠBT2 na terapiji metforminom i onima koji su za liječenje koristili druge lijekove, a nije analizirana niti duljina uzimanja metformina u terapiji ŠBT2 kao niti ukupna dnevna doza metformina koju su koristili ispitanici. Svakako je u budućnosti potrebno planirati istraživanje koje će prikupiti i navedene podatke, na većem broju ispitanika. Ipak, rezultati naglašavaju važnost osvješćivanja pojave anemije kao komplikacije ŠBT2 i važnost pravovremenog evidentiranja i kontinuiranog praćenja laboratorijskih vrijednosti, ključnih za otkrivanje prisutnosti i određivanja vrste anemije u sklopu redovitih kontrola. To je najprimjeranije i najjednostavnije postići upravo na razini primarne zdravstvene zaštite u sklopu redovitih kontrola bolesnika s kroničnim bolestima. Kako anemija može upućivati na postojanje drugih nereguliranih kroničnih stanja, ali i komplikacija, njezino pravovremeno otkrivanje može biti povodom za daljnje kontrole i eventualno otkrivanje drugih komplikacija šećerne bolesti. Također, njezina pojava može upućivati i na lošiju regulaciju šećerne bolesti ili postojanje produljenih stanja hiperglikemije, a koja onemogućavaju pravilnu proizvodnju eritrocita pa anemija može biti dodatni pokazatelj primjerenosti regulacije šećerne bolesti, uz do sada već dobro poznate, što je svakako razlog za terapijsku intervenciju.

4. Zaključak

Iako neprepoznata, anemija je česta komplikacija u bolesnika s ŠBT2, a i ovim je istraživanjem dokazana njezina visoka prevalencija u oboljelih na terapiji metforminom. Učestalost anemije u provedenom istraživanju je 20%, a u najvećem broju slučajeva, tj. u 58% ispitanika, okarakterizirana je kao umjerena anemija dok slučajevi teške anemije nisu zabilježeni. Nisu uočene statistički značajne razlike u učestalosti pojave anemije obzirom na spol i dob ispitanika niti obzirom na trajanje ŠBT2. Ipak, ispitanici u kojih je zabilježena anemija bili su stariji u odnosu na ispitanike bez anemije te je u njih šećerna bolest duže trajala. Čak 29% ispitanika imalo je mikrovaskularne, a 17% makrovaskularne komplikacije, a pojavnost anemije nije se statistički razlikovala ovisno o prisutnosti navedenih komplikacija. Normocitna normokromna anemija u ovom je istraživanju najzastupljeniji morfološki tip anemije dok su etiološki najčešće prisutne nespecifična anemija, anemija kronične bolesti i anemija bubrežne insuficijencije. Ispitanici s normocitnom anemijom statistički su značajnije stariji od bolesnika s mikrocitnom i makrocitnom anemijom. Mikrocitna i normocitna anemija češće su pak zabilježene u žena, a makrocitna u muškaraca, a obzirom na spol i duljinu tavanja šećerne bolesti nisu pronađene statistički značajne razlike u pojavnosti nekih morfoloških ili etioloških tipova anemije. Izrazito je važno napomenuti kako metodologija presječnog istraživanja, poput provedenog, ne dozvoljava uzročno-posljedične zaključke pa isti nisu niti izvođeni iz ovih rezultata. Možemo zaključiti kako je anemija česta komplikacija kod oboljelih od ŠBT2. Ovo stanje može značajno utjecati na kvalitetu pacijentovog života i sveukupne zdravstvene ishode. Povezanost anemije i šećerne bolesti višestruka je, s različitim čimbenicima koji pridonose njenoj etiologiji, uključujući kroničnu bolest bubrega, upalu i nedostatke u prehrani. Pravovremeno prepoznavanje i odgovarajuće liječenje anemije u oboljelih od šećerne bolesti ključni su za poboljšanje njihove prognoze i smanjenje rizika od povezanih komplikacija.

Literatura

- Abdel-Moneim, A., Abdel-Reheim, E. S., Semmler, M. i Addaleel, W. (2019). The Impact of Glycemic Status and Metformin Administration on Red Blood Cell Indices and Oxidative Stress in Type 2 Diabetic Patients. *The Malaysian journal of medical sciences*, 26(4), 47–60. DOI: 10.21315/mjms2019.26.4.6
- Aganović, I., Metelko Ž. (2008). Šećerna bolest. U Vrhovac, B., Jakšić, B., Reiner, Ž. i Vucelić, B. (Ur.) *Interna medicina*. Zagreb: Medicinska naklada, 1244–1264.
- AlDallal, S. M. i Jena, N. (2018). Prevalence of Anemia in Type 2 Diabetic Patients. *Journal of hematology*, 7(2), 57–61. DOI: 10.14740/jh411w

- Antwi-Bafour, S., Hammond, S., Adjei, J. K., Kyeremeh, R., Martin-Odoom, A. i Ekem, I. (2016). A case-control study of prevalence of anemia among patients with type 2 diabetes. *Journal of medical case reports*, 10(1), 110. DOI: 10.1186/s13256-016-0889-4
- Arkew, M., Asmerom, H., Gemechu, K. i Tesfa, T. (2023). Global Prevalence of Anemia Among Type 2 Diabetic Adult Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes, Metabolic Syndrom and Obesity*, 16, 2243-2254. DOI: 10.2147/DMSO.S421851.
- Baker, C., Retzik-Stahr, C., Singh, V., Plomondon, R., Anderson, V. i Rasouli, N. (2021). Should metformin remain the first-line therapy for treatment of type 2 diabetes?. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 12, 2042018820980225. DOI: 10.1177/2042018820980225
- Bralić Lang, V., Peček, I., Milavić, T. i Kovacevikj, K. (2019). Smjernice za šećernu bolest – izazovi primjene u svakodnevnom radu liječnika obiteljske medicine. *Medix*, 25(135), 105-110
- Cappellini, M. D. i Motta, I. (2015). Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging?. *Seminars in hematology*, 52(4), 261-269. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2015.07.006
- Donnelly, L. A., Dennis, J. M., Coleman, R. L., Sattar, N., Hattersley, A. T., Holman, R. R. i Pearson, E. R. (2020). Risk of Anemia With Metformin Use in Type 2 Diabetes: A MASTERMIND Study. *Diabetes care*, 43(10), 2493-2499. DOI: 10.2337/dc20-1104
- Faghir-Ganji, M., Abdolmohammadi, N., Nikbina, M., Amanollahi, A., Ansari-Moghaddam, A., Rozhan, R. i Baradaran, H. (2024). Prevalence of Anemia in Patients with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedical and environmental sciences*, 37(1), 96-107. DOI: 10.3967/bes2024.008.
- Ganesan, K., Rana, M. B. M. i Sultan, S. (2023). Oral Hypoglycemic Medications. *StatPearls Publishing*.
- Hosseini, M. S., Rostami, Z., Saadat, A., Saadatmand, S. M. i Naeimi, E. (2014). Anemia and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nephro-urology monthly*, 6(4), e19976. DOI: 10.5812/numonthly.19976
- Infante, M., Leoni, M., Caprio, M. i Fabbri, A. (2021). Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. *World journal of diabetes*, 12(7), 916-931. DOI: 10.4239/wjd.v12.i7.916
- International Diabetes Federation. (20. svibnja 2024). IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Preuzeto s <https://diabetesatlas.org/>

Keane, W. F. i Lyle, P. A. (2003). Recent advances in management of type 2 diabetes and nephropathy: lessons from the RENAAL study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*, 41(3 Suppl 1), S22–S25. DOI: 10.1053/ajkd.2003.50078

King, P., Peacock, I. i Donnelly, R. (1999). The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *British journal of clinical pharmacology*, 48(5), 643–648. DOI: 10.1046/j.1365-2125.1999.00092.x

Mahjoub, A. R., Patel, E., Ali, S., Webb, K., Astrow, A. i Kalavar, M. (2016). Anemia in diabetic patients without underlying nephropathy, a retrospective cohort study. *Blood*. 24(3), 495–499. DOI: 10.1182/blood.V128.22.4809.4809

Malandrino, N., Wu, W.C., Taveira, T.H., Whitlatch, H. B. i Smith, R. J. (2012). Association between red blood cell distribution width and macrovascular and microvascular complications in diabetes. *Diabetologia*, 55, 226–235. DOI: 10.1007/s00125-011-2331-1

Mazumder, H., Islam, K. F., Rahman, F., Gain, E. P., Saha, N., Eva, I. S., Shimul, M. M. H., Das, J. i Hossain, M. M. (2023). Prevalence of anemia in diabetes mellitus in South Asia: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 18(5), e0285336. DOI: 10.1371/journal.pone.0285336

Naskar, A., Dhar, I. i Mondal, A. (2024). Prevalence of iron deficiency in type 2 diabetes mellitus patients and its association with altered lipid profile. *MGM Journal of Medical Sciences*, 11(2), 228–233. DOI: 10.4103/mgmj.mgmj_140_24.

Patil, O., Sukesh, S. i Cs, J. (2023). To Study the Pattern of Anemia in Type 2 Diabetes Mellitus in Elderly Hospitalized Patients. *International Journal of Science and Healthcare Research*, 8(4), 203–208. DOI: 10.52403/ijshr.20230429.

Pradeepa, R., Shreya, L., Anjana, R. M., Jebarani, S., Kamal Raj, N., Kumar, M. S., Jayaganesh, P., Swami, O. C. i Mohan, V. (2022). Frequency of iron deficiency anemia in type 2 diabetes - Insights from tertiary diabetes care centres across India. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 16(11), 102632. DOI: 10.1016/j.dsx.2022.102632.

Rahelić, D., Altabas, V., Bakula, M., Balić, S., Balint, I., Bergman Marković, B. i sur. (2016). Hrvatske smjernice za farmakološko liječenje šećerne bolesti tipa 2. *Liječnički Vjesnik*, 38(1-2)

Samuel, R., Tejaswi, N., Kumar, N., Prudhvi, K., Sravani, N., Govardhini, B., Alekya, B.; i Rajagopalan, B. (2018). Clinical significance of screening for anaemia in diabetic patients. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 48(2), 20–24.

- Singh, D. K., Winocour, P. i Farrington, K. (2009). Erythropoietic stress and anemia in diabetes mellitus. *Nature reviews. Endocrinology*, 5(4), 204–210. DOI: 10.1038/nrendo.2009.17
- Su, J., Luo, Y., Hu, S., Tang, L. i Ouyang, S. (2023). Advances in Research on Type 2 Diabetes Mellitus Targets and Therapeutic Agents. *International journal of molecular sciences*, 24(17), 13381. DOI: 10.3390/ijms241713381
- Taderegew, M. M., Gebremariam, T., Tareke, A. A. i Woldeamanuel, G. G. (2020). Anemia and Its Associated Factors Among Type 2 Diabetes Mellitus Patients Attending Debre Berhan Referral Hospital, North-East Ethiopia: A Cross-Sectional Study. *Journal of blood medicine*, 11, 47–58. DOI: 10.2147/JBM.S243234
- Thomas M. C. (2007). Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease?. *Nature clinical practice. Nephrology*, 3(1), 20–30. DOI: 10.1038/ncpneph0378
- Thomas, M. C., MacIsaac, R. J., Tsalamandris, C., Molyneaux, L., Goubina, I., Fulcher, G., Yue, D. i Jerums, G. (2004). The burden of anaemia in type 2 diabetes and the role of nephropathy: a cross-sectional audit. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 19(7), 1792–1797. DOI: 10.1093/ndt/gfh248
- Turner, J., Parsi, M. i Badireddy, M. (2023). Anemia. *StatPearls Publishing*.
- Viberti, G., Kahn, S. E., Greene, D. A., Herman, W. H., Zinman, B., Holman, R. R., Haffner, S. M., Levy, D., Lachin, J. M., Berry, R. A., Heise, M. A., Jones, N. P. i Freed, M. I. (2002). A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes care*, 25(10), 1737–1743. DOI: 10.2337/diacare.25.10.1737.
- Wang, Y., Yang, P., Yan, Z., Liu, Z., Ma, Q., Zhang, Z., Wang, Y. i Su, Y. (2021). The Relationship between Erythrocytes and Diabetes Mellitus. *Journal of diabetes research*, 2021, 6656062. DOI: 10.1155/2021/6656062
- Zajčić-Rotković, V. (2002). Racionalno liječenje dijabetesa tipa 2. Racionalno liječenje dijabetesa tipa 2. *Medicus*, 11(1), 79-85

ANEMIA IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES ON METFORMIN THERAPY

Dunja ŠOJAT

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, J. Hottlera 4, Osijek, Croatia

Health Center Osijek-Baranja County, Park kralja Petra Krešimira IV/6, Osijek, Croatia
dunja.sojat@gmail.com

Nikolina TOMIĆ

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, J. Hottlera 4, Osijek, Croatia

nikolinatomic71@gmail.com

Tatjana BAČUN

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Medicine, Faculty of Medicine, Hottlera 4, Osijek, Croatia

Clinical Hospital Center Osijek, J. Hottlera 4, Osijek, Croatia

tbacun@gmail.com

Abstract

Type 2 diabetes is a chronic metabolic disease with a high prevalence and an upward trend in the number of patients and it is considered a public health issue today. Increase in the life expectancy is causing prevalence of diabetes to increase rapidly in Croatia and other countries of the Western world. Regardless of the many efforts that are made, diabetes is usually discovered after the onset of microvascular and macrovascular complications. Anemia is common in people with type 2 diabetes, and is associated with the use of metformin, the most commonly prescribed antidiabetic drug, which, along with lifestyle changes (dietary habits and physical activity), is considered the first choice of treatment. The aim of this cross-sectional study was to determine the prevalence and type of anemia in people with type 2 diabetes on metformin therapy and the differences in the prevalence and type of anemia considering age, gender and duration of type 2 diabetes. The research was conducted in primary health care centers on 59 subjects (46% men and 54% women), average age 68, with type 2 diabetes, on metformin therapy, in period from April to June of 2023. Demographic data, data on the duration of the disease and the existence of complications, as well as data on the therapy used for the treatment of type 2 diabetes were collected from the electronic health records. Laboratory findings, performed as part of regular control of chronic patients with type 2 diabetes, were also analyzed. The median duration of disease was 8 years. 29% of patients had microvascular and 17% had macrovascular complications. 20% of respondents had anemia, characterized as mild in



42% of the cases. According to the morphological division normocytic and normochromic anemia were most often represented while etiologically the most common were non-specific anemias. There was no statistically significant difference in the incidence of anemia based on gender (Fischer's exact test, $p = 0.33$), age (Mann Whitney U test, $p = 0.07$), type 2 diabetes duration (Mann Whitney U test, $p = 0.62$) or the presence of macrovascular (Fischer's exact test, $P = 0.41$) and microvascular complications (Fischer's exact test, $p = 0.48$). Subjects with normocytic anemia were significantly older, with a median age of 81 years (interquartile range 78-82) compared to patients with microcytic and macrocytic anemia (Kruskal Wallis test, $p = 0.04$). Although often unrecognized, anemia is a common complication in patients with type 2 diabetes and this high prevalence of anemia was also proved in our study. Considering that anemia can indicate the existence of other unregulated chronic conditions, but also complications, we want to emphasize the importance of timely recording and continuous monitoring of key laboratory values to detecting the presence and the type of anemia as part of regular controls of patients with type 2 diabetes on metformin therapy, especially at the level of primary health care.

Keywords: anemia, diabetes mellitus, haemoglobin, metformin

Key message of the paper: The increase in the age of the population inevitably leads to an increase in the occurrence of chronic diseases, including diabetes, in the population we care for. The work shows that the frequency of anemia in these patients is high, therefore, as part of regular controls at the level of primary health care, it is important to determine whether anemia exists and to decide on further treatment.